

## SCREENING DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH ANEB CO BY MĚL PEDIATR VĚDĚT O DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCHÁCH A MOŽNOSTECH JEJICH DIAGNOSTIKY

MUDr. Sylvie Šťastná

Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK Praha

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou významnou příčinou mortality i morbidity ve všech věkových kategoriích, zvláště u dětí. Diagnostika DMP je složitý interdisciplinární proces, který je náročný finančně, přístrojově i personálně. Pro definitivní stanovení konkrétní DMP je nezbytné určení specifického metabolitu, stanovení deficitu enzymatické aktivity či analýza DNA či RNA, event. cílené vyšetření tkání. Většina pacientů s DMP zůstává nediodagnostikována. Autorka se pokusila shrnout základní informace potřebné pro včasnou a rychlou laboratorní diagnostiku DMP pro potřeby pediátrů a praktických lékařů pro děti a dorost. Pouze úzkou spoluprací ošetřujícího lékaře se specializovaným diagnostickým centrem lze dosáhnout podstatného zvýšení počtu diagnostikovaných pacientů. U léčitelných DMP může včasná diagnostika výrazně zlepšit klinický stav pacienta a jeho prognózu, u neléčitelných chorob může alespoň zabránit narození dalších postižených dětí v rodině.

**Klíčová slova:** dědičné metabolické poruchy, selektivní screening, novorozenecký screening, laboratorní diagnostika.

### SCREENING OF INHERITED METABOLIC DISORDERS OR WHAT SHOULD PAEDIATRICIAN AND PAEDIATRIC PRACTITIONER KNOW ABOUT INHERITED METABOLIC DISORDERS AND POSSIBILITY OF THEIR DIAGNOSTICS

Inherited metabolic disorders or inborn errors of metabolism (IMD) are important cause of mortality and morbidity in all age categories, especially in neonates and children. Diagnostics of IMD is sophisticated interdisciplinary process that is very expensive and needs highly specialized equipment and staff. Determination of the specific metabolite, enzyme activity deficiency, DNA or RNA analysis and specific tissue investigation are necessary for precise diagnostics of the IMD. Majority of patients with IMD remain undiagnosed. The author tried to summarize basic information for early and quick laboratory diagnostics of IMD for paediatricians and paediatric practitioners. Only close cooperation between referring physician and specialized diagnostic centre can significantly increase number of diagnosed patients. In treatable IMD early diagnostics can essentially improve clinical conditions of the patient and its prognosis, in untreatable diseases it can at least avoid birth of other handicapped children in the family.

**Key words:** inherited metabolic diseases, inborn errors of metabolism, selective screening, newborn screening, laboratory diagnostics.

#### Co jsou dědičné metabolické poruchy

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou skupinou asi 400 různých onemocnění (Beaudet 1995). Příčinou onemocnění je deficit aktivity enzymu, jeho aktivátoru či transportního proteinu. Důsledkem je hromadění substrátu či jeho patologických metabolitů nebo chybění produktu, což vede buď pouze k lokálním tkáňovým nebo k systémovým projevům nemoci.

DMP jsou dědičné převážně autosomálně recesivně, některé z nich mají i dědičnost X-vázanou, mitochondriální nebo dominantní. Incidence jednotlivých DMP je nízká, ale celkový výskyt DMP je vysoký, incidence všech DMP se odhaduje minimálně na 1:1 000. Mnoho pacientů s DMP diagnóze uniká, takže incidence je možná ještě mnohem vyšší. Hoffmann v roce 1994 odhadl, že 60 % pacientů s DMP v Německu nemá určenou diagnózu. V České republice jsou tato procenta zřejmě ještě vyšší. Velké rozdíly v incidenci v různých zemích jsou podmíněny především 3 faktory: dostupností diagnostických metod, znalostmi lékařů a skutečnou genetickou incidencí, potencionovanou event. i kosanguinitou. Zvláště vysoká incidence některých DMP je v určitých populačních izolátech (např. alkaptonurie v určitých oblastech Slovenska).

Klinické projevy DMP jsou rozmanité a celkově zahrnují širokou škálu symptomů v různých kombinacích u jednot-

livých onemocnění. Mohou se objevit v kterémkoli věku, nejčastěji v novorozeneckém věku a v dětství, méně časté, ale nikoliv výjimečné jsou první příznaky v adolescenci či dospělosti. Některé klinické příznaky jsou vysoce specifické pro určitou DMP (např. specifický zápach), což je významné pro jejich diagnostiku, jiné jsou nespecifické a jsou přítomny u řady DMP (např. hepatopatie či psychomotorická retardace). Klinický průběh může být chronický, pro některé DMP jsou typické opakované akutní dekompenzace, způsobené intoxikací patologickými metabolity.

DMP jsou zřídka diagnostikovatelné pouze na klinické úrovni. Řada z nich nemá jednoznačný obraz ani na úrovni zobrazovacích metod a standartních biotických vyšetření a pro jejich diagnostiku je zásadní cílené vyšetření metabolitů, aktivity enzymu či analýza DNA event. RNA.

Některé DMP, zvláště poruchy metabolismu aminokyselin včetně organických acidurií, poruchy metabolismu sacharidů a mastných kyselin jsou léčitelné speciálními dietami nebo podáváním vitaminových kofaktorů, jiné jsou jen omezeně léčitelné, některé DMP jsou neléčitelné, mají progresivní průběh a infaustní prognózu.

U řady DMP je možná cílená prenatální diagnostika vyšetřením metabolitů v plodové vodě, stanovením aktivity enzymu nebo mutace v choriových klících nebo amniocytech.

### Jak je možné diagnostikovat dědičné metabolické poruchy

Laboratorní diagnostika DMP může probíhat v zásadě dvojnásobem – buď jako populační screening u *všech* osob v určitém segmentu populace (např. novorozenecký screening hyperfenylalaninémie (HPA) resp. fenylketonurie (PKU), screening HPA u gravidních) nebo jako selektivní, tj. výběrový screening u *vybraných* jedinců, kteří mají příznaky onemocnění, které vedly k podezření na některou z DMP.

#### Novorozenecký screening pro DMP

Rutinní novorozenecký screening DMP byl zahájen v roce 1962, kdy byl poprvé použit Guthrieho test v rámci masového screeningového programu pro detekci PKU v USA. Po úspěchu s PKU byly vyvinuty screeningové testy pro různé choroby, včetně metabolických (galaktosemie, leucinóza, homocystinurie, cystinurie, deficit biotinidázy, tyrosinemie, deficit alfa-1-antitrypsinu), endokrinopatií (kongenitální hypotyreóza, kongenitální adrenální hypoplázie), infekčních chorob (kongenitální syphilis, kongenitální toxoplasmóza), hemoglobinopatií a cystické fibrózy.

Vyšetření se provádějí ze suché kapky krve (u cystinurie z moči) odebrané během 1. týdne života, některá onemocnění mají specifické požadavky na odběr, event. vyžadují pozdější opakování odběru u nedonošených.

Základní principy novorozeneckého screeningu se nezměnily. Cílem je zachytit pacienty s léčitelným onemocněním dříve, než toto onemocnění nenávratně pacienta poškodí. Onemocnění by mělo být relativně časté v dané populaci a měla by existovat jednoduchá a levná metoda pro její zachycení s co nejvyšší senzitivitou a specifitou a měl by být vysoký poměr přínosu k nákladům.

Nejmodernější metodou diagnostiky DMP je tandemová hmotnostní spektrometrie (MS/MS) a její modifikace, která umožňuje testování velkého množství vzorků z krevního papírku pro novorozenecký screening řady DMP, především poruch metabolismu aminokyselin, organických acidurií a poruch beta-oxidace mastných kyselin.

Zatímco generalizovaný novorozenecký screeningový program pro častější vrozené poruchy, jako PKU a hypotyreóza, byly celosvětově akceptovány a staly se integrální součástí pediatrické praxe, mnohé méně časté, ale léčitelné choroby zatím většinou unikají. Novorozenecký screening dalších DMP (galaktosemie, leucinóza, homocystinurie, deficit biotinidázy, tyrosinemie, deficit alfa-1-antitrypsinu) se provádí pouze v jednotlivých zemích, mnohdy pouze u části novorozenců buď v určitých izolovaných populacích s vysokým výskytem některé DMP nebo pouze přechodně jako součást výzkumného projektu. Ostatní DMP jsou potom vyhledávány v rámci selektivního screeningu.

#### Selektivní screening dědičných metabolických poruch

Pojem selektivní screening znamená screeningové vyšetření dětí či dospělých, kteří mají příznaky, které by mohly svědčit pro některou z DMP.

Selektivní screening DMP zahrnuje všechny prováděné, obvykle vysoce specializované metodiky pro diagnostiku DMP. Pokroky v diagnostice DMP byly vždy úzce spojeny s rozvojem laboratorní metodologie.

Vzhledem ke komplikovanosti laboratorního diagnostického procesu, nutnosti složitějšího, finančně náročného přístrojového vybavení a vysoce specializovaného vzdělaní personálu je nezbytné tuto péči soustředit do vybraných center, která jsou schopna poskytnout komplexní diagnostický a terapeutický servis na vysoké úrovni. Pracoviště nabízející selektivní screening v oblasti DMP musí být schopno zajistit vyšetření akutních DMP do 24 hodin po dodání vzorků, urgentní léčbu akutních onemocnění a dekompenzovaných pacientů a dlouhodobou dietní a symptomatickou léčbu. Personál centra tvoří lékaři různých klinických specializací, biochemici, genetici, analytici, dietní sestry, psycholog, event. sociální pracovníci. Cílem jejich společného snažení je záchyt co největšího počtu DMP v populaci, časně zahájení léčby pacientů s léčitelnými DMP a dlouhodobá komplexní péče o všechny diagnostikované pacienty.

Kvalita práce centra je zajišťována akreditací laboratoře, která zahrnuje kvalitu personální, přístrojovou, systém interní i externí kontroly kvality a testování odbornosti.

Diagnostická efektivita (tj. počet pozitivních diagnóz z počtu vyšetřených) je rozdílná. Nejvyšší byla v Amsterdamu 9,1 % a v Lyonu 4,8 % (Hoffmann 1994), u nás za posledních 10 let 4,2 %. Je nutno vzít v úvahu, že data uváděná různými pracovišti v různých zemích nejsou zcela porovnatelná. Vyšetření probíhají v odlišně selektovaných skupinách pacientů, některá pracoviště uvádějí jen enzymaticky ověřené diagnózy, jiná zahrnují do statistik i abnormality na úrovni metabolitů.

#### Co nabízí Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK

Původní Diagnostické centrum dědičných metabolických poruch založil v 60. letech prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc. v rámci Oddělení klinické biochemie FN 2. Prof. Hyánek založil v naší republice obor laboratorní a klinické diagnostiky a léčby DMP a věnuje se především problematice fenylketonurie, maternální hyperfenylalaninémie, dyslipidémie a mírné hyperhomocysteinémie.

Dnešní Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK (dále Ústav DMP) se věnuje rutinní biochemické, enzymatické a molekulárně-genetické diagnostice, léčbě, prenatální diagnostice a výzkumu DMP. Přednostou pracoviště je doc. MUDr. Milan Elleder, DrSc., patolog, který se 40 let věnuje diagnostice a výzkumu DMP, především studiu lysosomálních enzymopatií.

#### Laboratorní diagnostika DMP

V současnosti jsme schopni diagnostikovat asi 120 DMP na různých úrovních (klinický obraz, primární metabolit jako substrát deficitního enzymu, enzym, gen). Jednotlivé části mají svou specifickou hodnotu v diagnostickém procesu. Ideální stav je možnost identifikovat poru-

chu ve všech třech úrovních, což dává největší stupeň jistoty správnosti diagnostiky.

Ústav DMP je jediným pracovištěm v České republice, které se věnuje komplexně problematice DMP, vyšetření provádíme v celostátním měřítku, dlouhou tradici má naše spolupráce s pracovišti ve Slovenské republice, řadu specializovaných vyšetření zajišťujeme na zahraničních pracovištích v západní Evropě. V roce 1993 bylo pracoviště jmenováno referenční laboratoří pro genetiku – diagnostiku dědičných metabolických poruch.

Přehled prováděných vyšetření uvádí Tabulka 1.

Věstníkem MZ ČR byla uzákoněna diagnostická a léčebná péče o pacienty s PKU a jinými DMP. Ústav DMP zodpovídá za novorozenecký screening PKU v části Prahy a bývalého Středočeského kraje, ročně je provedeno přibližně 8 tisíc vyšetření. Ostatní novorozenci jsou vyšetřováni na pracovištích v Praze 10, v Brně a Ostravě.

Ve spolupráci s ambulantními gynekologickými pracovišti provádíme i screening maternální HPA, ročně v počtu asi 7 tisíc vyšetření. Toto vyšetření zachytí mírné HPA u žen, kte-

ré již prošly novorozeneckým screeningem, ale u nichž nebyla v novorozeneckém věku HPA prokázána. Mírná HPA u těchto žen nevede k takovému postižení intelektu jako u klasické PKU, ale zvýšená hladina fenylalaninu, která je ještě zvyšována na dvojnásobek placentou, poškozuje vyvíjející se plod a vede ke vzniku tzv. fenylalaninové fetopatie s mikrocefalií, psychomotorickou retardací, vrozenými vadami srdce, ledvin aj. Proto doporučujeme u takto postižených dětí doplnit i vyšetření fenylalaninu v krvi u matky.

Naše diagnostické možnosti jsou nejširší na úrovni metabolitů, které jsme schopni identifikovat a kvantifikovat hmotovou spektrometrií, chromatograficky, elektroforeticky, spektrofotometricky a fluorimetricky. Naše diagnostická laboratoř je pro většinu metabolitů zapojena do mezinárodního systému kontroly kvality (ERNDIM, UK NEQUAS, INSTAND, MPS QAS). V letošním roce zahajujeme selektivní screening DMP metodou tandemové hmotnostní spektrometrie.

Enzymatickou aktivitu jsme schopni hodnotit u všech lysosomálních poruch. Stanovujeme aktivitu 23 enzymů

Tabulka 1. Přehled vyšetření

Č.	Název metody	Diagnóza	Zasílaný materiál
<b>KVALITATIVNÍ METODY</b>			
1.	B,S-biotinidáza	deficit biotinidázy	srážlivá krev sérum
2.	U-kyselina homogentisová	alkaptonurie	ranní moč
3.	U-SAICAr (sukcinylaminoimidazol- karboxamidribosid)	deficit adenosylsukcinátlyasy	ranní moč
<b>SEMIKVANTITATIVNÍ METODY</b>			
4.	B,S,P-aminokyseliny	aminoacidopatie	srážlivá krev, sérum plazma, krevní papírek
5.	U-aminokyseliny	aminoacidopatie, hyperaminoacidurie	ranní moč
6.	B-galaktóza galaktóza-1-fosfát	galaktosémie	srážlivá krev krevní papírek
7.	U-mukopolysacharidy (glykosaminoglykany)	mukopolysacharidóza	sběr moči
8.	U-chemické zkoušky: U-pH, bílkovina, cukr, aceton U-disulfidy U-fenylpyruvát U-ketokyseliny U-thiosulfáty U-siřičitany	cystinurie, homocystinurie fenylketonurie  deficit sulfitoxidázy deficit sulfitoxidázy	ranní moč ranní moč ranní moč ranní moč ranní moč ranní moč
<b>KVANTITATIVNÍ METODY</b>			
9.	P-amoniak	hyperammonémie	chlazená nesrážlivá krev
10.	S-biotinidáza v séru	deficit biotinidázy	srážlivá krev sérum
11.	S-fenylalanin, tyrosin	hyperfenylalaninémie, hypertyrosinémie	srážlivá krev sérum
12.	U-galaktitol	galaktosémie	ranní moč
13.	RBC-glykogen	glykogenóza	nesrážlivá krev
14.	P-homocystein	hyperhomocysteinémie, homocystinurie	nesrážlivá krev plazma
15.	S-karnitin celkový a volný	porucha $\beta$ -oxidace mastných kyselin	srážlivá krev
16.	U-karnitin celkový a volný	porucha $\beta$ -oxidace mastných kyselin	ranní moč
17.	S-kreatinin		srážlivá krev sérum
18.	U-kreatinin		ranní moč
19.	S-kyselina močová	hyperurikémie, hypourikémie, porucha metabolismu purinů	srážlivá krev sérum
20.	U-kyselina močová	hyperurikosurie porucha metabolismu purinů	ranní moč
21.	CSF-laktát	hyperlaktacidémie	likvor
22.	B-laktát, pyruvát, 3-OH-butyryát	hyperlaktacidémie, ketonemie	krev do kys. chloristé
23.	U-laktát	hyperlaktacidurie	ranní moč
24.	U-MPS (mukopolysacharidy, glykosaminoglykany)	mukopolysacharidóza	sběr moči
25.	U-kyselina orotová	poruchy cyklu močoviny orotová acidurie	ranní moč
26.	U-oxaláty	hyperoxalurie	ranní moč
27.	U-sukcinylaceton	tyrosinémie I	ranní moč

Č.	Název metody	Diagnóza	Zasílaný materiál
<b>ENZYMATICKÉ METODY (pouze po předchozí dohodě)</b>			
28.	U-trimethylamin	trimethylaminurie	sběr moči
29.	P-tryptofan	monitorování kompenzace (glutarová acidurie I)	nesrážlivá krev plazma
<b>PROFILOVÉ METODY</b>			
30.	CSF-aminokyseliny	neketotická hyperglycinémie	likvor
31.	S,P-aminokyseliny plasma	aminoacidopatie	srážlivá krev sérum nesrážlivá krev
32.	U-aminokyseliny	aminoacidopatie hyperaminoacidurie	ranní moč
33.	U-MPS (mukopolysacharidy, glykosaminoglykany)	mukopolysacharidosa	sběr moči
34.	U-oligosacharidy	oligosacharidózy a příbuzné choroby	sběr moči
35.	S,P-organické kyseliny	organické acidémie mastné kyseliny	srážlivá krev sérum nesrážlivá krev plazma
36.	U-organické kyseliny	organické acidurie	ranní moč
37.	U-pteriny	porucha metabolismu pterinů	ranní moč
38.	P-puriny a pyrimidiny	porucha metabolismu purinů	nesrážlivá krev
39.	U-puriny a pyrimidiny	porucha metabolismu purinů	ranní moč
40.	U-sacharidy	melliturie	ranní moč
41.	S-VLCFA (velmi dlouhé mastné kyseliny) a kyselina fytanová	peroxisomální poruchy	srážlivá krev sérum
<b>ENZYMATICKÉ METODY (pouze po předchozí dohodě)</b>			
42.	GPUT (galaktoso-1-fosfát uridylyltransferáza)	klasická galaktosémie	nesrážlivá krev
43.	kyselá $\alpha$ -1,4-glukosidáza	glykogenóza typ II	nesrážlivá krev
44.	amyló-1,4-1,6-glukosidáza	glykogenóza typ IV	nesrážlivá krev
45.	fosforyláza-b-kináza	glykogenóza typ IX	nesrážlivá krev
46.	mitochondriální $\beta$ -oxidace mastných kyselin	porucha $\beta$ -oxidace mastných kyselin	nesrážlivá krev
47.	SCHAD (short chain 3-OH-acylCoA dehydrogenáza)	porucha $\beta$ -oxidace mastných kyselin	nesrážlivá krev
48.	acylCoA dehydrogenázy	porucha $\beta$ -oxidace mastných kyselin	nesrážlivá krev
49.	HGPRT (hypoxanthinuanin- fosforibosyltransferáza)	Lesch-Nyhanův syndrom Kelley-Seegmillerův syndrom	nesrážlivá krev
50.	ADA (adenosindeamináza)	deficit adenosindeaminázy	nesrážlivá krev
51.	APRT (adeninfosforibosyltransferáza)	deficit adeninfosforibosyltransferázy	nesrážlivá krev
52.	PNP (purinnukleosidfosforyláza)	deficit purinnukleosidfosforylázy	nesrážlivá krev
53.	PRPPs (fosforibosyl- pyrofosfátsynthetáza)	deficit fosforibosyl- pyrofosfátsynthetázy	nesrážlivá krev
54.	SCOT (sukcinylCoA:3-O-kyselinaCoA transferáza)	porucha ketolýzy	nesrážlivá krev
55.	$\beta$ -ketothioláza	porucha ketolýzy	nesrážlivá krev
56.	DHPR (dihydropteridin reduktáza)	porucha metabolismu pterinů	nesrážlivá krev
57.	CBS (cystathionin b syntháza)	homocystinurie z deficitu CBS	fibroblasty
58.	$\beta$ -galaktosidáza	GM1-gangliosidóza	nesrážlivá krev
59.	$\beta$ -hexózaminidáza	m. Sandhoff	nesrážlivá krev
60.	$\beta$ -hexózaminidáza A	m. Tay-Sachs	nesrážlivá krev
61.	$\beta$ -glukosidáza	m. Gaucher	nesrážlivá krev
62.	$\alpha$ -galaktosidáza	m. Fabry	nesrážlivá krev
63.	galaktocerebrosidáza	m. Krabbe	nesrážlivá krev
64.	sfingomyelináza	m. Niemann-Pick A,B	nesrážlivá krev
65.	arylsulfatáza A	metachromatická leukodystrofie	nesrážlivá krev
66.	kyselá lipáza	m. Wolman	nesrážlivá krev
67.	$\alpha$ -L-iduronidáza	m. Hurler/Scheie, MPS I	nesrážlivá krev
68.	L-iduronosulfát sulfatáza	m. Hunter, MPS II	nesrážlivá krev
69.	heparin sulfamidáza	m. Sanfilippo A, MPS IIIA	nesrážlivá krev
70.	N-acetyl- $\alpha$ -D-glukózaminidáza	m. Sanfilippo B, MPS IIIB	nesrážlivá krev
71.	acetyl-CoA: $\alpha$ -glukózaminid N-acetyltransferáza	m. Sanfilippo C, MPS IIIC	nesrážlivá krev
72.	N-acetyl-glukózamin-6-sulfát sulfatáza	m. Sanfilippo D, MPS IIID	nesrážlivá krev
73.	N-acetyl-galaktózamin-6-sulfát sulfatáza	m. Morquio A, MPS IVA	nesrážlivá krev
74.	$\beta$ -galaktosidáza	m. Morquio B, MPS IVB	nesrážlivá krev
75.	arylsulfatáza B	m. Maroteaux-Lamy, MPS VI	nesrážlivá krev
76.	$\beta$ -glukuronidáza	m. Sly, MPS VII	nesrážlivá krev
77.	$\alpha$ -mannosidáza	a-mannosidóza	nesrážlivá krev
78.	$\beta$ -mannosidáza	$\beta$ -mannosidóza	nesrážlivá krev
79.	$\alpha$ -L-fukosidáza	fukosidóza	nesrážlivá krev
80.	N-acetyl- $\alpha$ -galaktózaminidáza	m. Schindler	nesrážlivá krev
81.	$\alpha$ -neuraminidáza	sialidóza, mukolipidóza I	nesrážlivá krev

degradace glykosaminoglykanů, glykoproteinů, glykosfingolipidů, fosfolipidů a esterů cholesterolu. V kategorii nelysosomalních poruch (poruchy beta-oxidace mastných kyselin, klasická galaktosémie, glykogenózy, poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů, poruchy ketolýzy a další) můžeme hodnotit aktivity 16 enzymů.

Na úrovni DNA jsou studovány mutace v genech sfingomyelinázy (Niemann-Pickova nemoc typu A/B), glukocerebrosidázy (Gaucherova nemoc), cystathionin beta syntázy (homocystinurie), adenosylsukcinát lyázy a některých enzymů mitochondriální beta-oxidace. Rozbíhá se diagnostika X-vázaných DMP (adrenoleukodystrofie, deficit ornithin carbamoyl transferázy).

Provádíme prenatální diagnostiku lysosomalních enzymopatií.

Pouze pro část došlých vzorků poskytuje naše pracoviště rutinní laboratorní servis dle nabídky prováděných vyšetření. V ostatních případech na přání ošetřujícího lékaře pokračuje diferenciálně diagnostický proces. Do laboratorii přicházejí vzorky (převážně tělních tekutin) s různě validními klinickými daty, na základě kterých naši lékaři provádějí indikace laboratorních vyšetření, ev. jsou další data vyžádána. Výsledky všech vyšetření se shrnou a ze závěru vyplyne diagnóza nebo vyloučení předpokládaných metabolických poruch. V řadě případů jsou dána doporučení pro další postup. Těchto vstupů je v průměru okolo 6 000 ročně, z nichž třetina až polovina se týká již sledovaných pacientů.

Odborná expertiza je důležitou součástí činnosti lékařů Ústavu DMP. Spektrum atestací dětská neurologie, pediatrie, klinická biochemie, klinická genetika, patologie zajišťuje komplexní pohled na pacienta.

Ročně diagnostikujeme okolo 60 nových případů. Přehled dosud diagnostikovaných DMP uvádí Tabulka 2.

Diagnostika mitochondriálních onemocnění probíhá v Laboratorii pro studium mitochondriálních poruch vedené doc. MUDr. Jiřím Zemanem, DrSc., která je součástí Kliniky dětského a dorostového lékařství VFN a 1. LF UK

Diagnostika DMP se rozvíjí i na dalších pracovištích v České republice, především v Brně a Olomouci.

### Ambulantní péče

Ambulantní péče je nedílnou součástí činnosti Ústavu DMP. Spektrum pacientů zahrnuje pacienty s již diagnostikovanými DMP, pacienty s podezřením na některou z DMP odeslané ke konsiliárnímu vyšetření a pacienty pozvané ke speciálním odběrům (vyšetření laktátu v krvi, odběry na enzymatické či molekulárně-genetické vyšetření).

U pacientů s metabolickou poruchou, která je léčitelná dietou (např. PKU, organické acidurie, poruchy cyklu močoviny, galaktosémie) jsou monitorovány hladiny kritických metabolitů v séru a v moči a dle výsledků vyšetření je posuzována kompenzace onemocnění a event. upravována dieta. Pacienti s akutními dekompenzacemi vyžadují opakovaně intenzivní péči.

U ostatních pacientů poskytujeme ve spolupráci s dalšími pracovišti komplexní symptomatickou terapii.

Na péči o pacienty s DMP participuje i klinický psycholog, který poskytuje sociálně-psychologickou péči a podle potřeby i péči psychoterapeutickou pacientům s DMP i jejich rodinám. Péče psychologa je potřebná především v určitých kritických situacích či obdobích (těsně po zjištění diagnózy, problémy s kompenzací onemocnění, puberta, volba povolání, příprava na další graviditu, spolupráce s různými školskými i sociálními institucemi, problematika infaustních stavů), probíhá ve formě klinicko-psychologického pohovoru, individuální nebo skupinové psychoterapie či krizové intervence.

### Zásady racionální diagnostiky DMP

Diagnostika DMP je z řady příčin velmi náročná. S klinickými i laboratorními projevy DMP by měli být obeznámeni lékaři *všech* odborností a neonatologové, pediatři a praktičtí lékaři pro děti a dorost (PLDD) zvláště, neboť díky rozmanitosti klinických i laboratorních příznaků a významné incidenci DMP je velmi pravděpodobné, že se s těmito pacienty možná denně setkávají ve své praxi. Především na nich záleží, zda pacienti s DMP budou správně diagnostikováni a léčeni. Celoživotní rozšiřování znalostí lékařů všech odborností v oblasti DMP je nezbytnou podmínkou pro zvýšení počtu diagnostikovaných pacientů.

Po vyslovení podezření na onemocnění ze skupiny DMP je prvním krokem komplexní zhodnocení fenotypu pacienta, tj. cílené hledání klinických, laboratorních a jiných symptomů postižení i dalších orgánů a systémů, a důkladné posouzení jeho rodinné anamnézy. Teprve na základě takto vzniklé epikrizy je indikováno vyšetření pacienta na specializovaném pracovišti. Jedinou výjimkou je přítomnost akutních projevů intoxikace, kdy urgentní vyšetření a následná léčba může mít charakter život zachraňující akce. I v tomto případě je vhodné v rámci statimových vyšetření získat o pacientovi co nejvíce informací.

Laboratoř musí mít detailní informace o pacientovi, aby byla schopna zajistit všechna potřebná vyšetření pro každého pacienta, nejen ta, která požadoval ošetřující lékař. Cílená indikace vyšetření brání zahlcení laboratoře přemírou zbytečných vyšetření a zvyšuje šanci, že DMP bude diagnostikována. Nedostatečná komunikace mezi ošetřujícím lékařem a metabolickým centrem může vést k nízké efektivitě diagnostiky a někdy k pozdní diagnóze, navzdory optimálnímu vybavení a kvalitní práci laboratoře.

Výsledkem dobré spolupráce bude zvýšení efektivity diagnostiky DMP se zvýšením počtu různých diagnóz při poklesu počtu provedených vyšetření na jednoho pacienta.

### Praktické informace

Adresa pracoviště je: Ústav dědičných metabolických poruch VFN, 128 08 Praha 2, Ke Karlovu 2

Laboratoř – budova C<sub>3</sub>, 2. patro, tel. 02/24967710, fax 02/24921127, e-mail [udmp@vfn.cz](mailto:udmp@vfn.cz)

Ambulance – budova A<sub>2</sub>, přízemí, tel. 02/24967670

Můžete požadovat telefonickou konzultaci s lékařem, jednotlivá vyšetření bez interpretace, jednotlivá vyšetření s interpretací nálezů, komplexní laboratorní vyšetření s in-

terpretaci nálezů nebo ambulantní vyšetření s odběrem materiálu a komplexním laboratorním vyšetřením.

Biologický materiál přijímáme denně, v pondělí až čtvrtek 7.30–15.00 hod., v pátek 7.30–14.00 hod. K základnímu vyšetření pošlete 3 ml srážlivé krve nebo 2 ml séra a alespoň 15 ml ranní moče, biologický materiál pošlete chlazený, plná krev nesmí zmrznout! Současně zašlete epikrízu pacienta se zřetelně uvedenými požadavky a specifikací diferenciálně diagnostického problému. Žádanku o vyšetření vyplňte podle požadavků zdravotních pojišťoven (tj. jméno

a příjmení pacienta, rodné číslo, číslo diagnózy, IČP, odbornost, datum, kód pojišťovny, razítko odesílajícího lékaře).

Specializovaná vyšetření provádíme po telefonické dohodě, kdy specifikujeme i potřebný materiál.

### Závěr

DMP jsou významnou příčinou mortality a dlouhodobé morbiditativy ve všech věkových kategoriích. Nejčastějším obdobím, kdy se poprvé objevují symptomy DMP, je dětský věk, takže především neonatologové, pediatri a PLDD

Tabulka 2. Přehled diagnostikovaných pacientů do konce roku 2000

Dědičná metabolická porucha	Počet pacientů	Dědičná metabolická porucha	Počet pacientů
<b>DMP celkově</b>	<b>1485</b>	Malabsorpce glukózy a galaktózy	1
<b>1 Lysosomální poruchy</b>	<b>455</b>	Iminoglycinurie	4
1.1 Lipidózy	215	Hartnupova choroba	2
Gaucherova choroba	46	Cystinóza	4
Niemann-Pickova choroba typ A,B	25	<b>4 Organické acidurie</b>	<b>63</b>
Niemann-Pickova choroba typ C	38	Metylmalonová acidurie	13
Fabryho choroba hemizygoti	34	Leucinóza	9
Fabryho choroba heterozygotky	49	3 hydroxy-3metyl-glutarová acidurie	5
Krabbeho choroba	12	Glutarová acidurie I	5
Metachromatická leukodystrofie	19	Canavanova choroba	4
Deficit kyselých lipáz	15	Deficit glycerolkinázy	4
GM1 gangliosidóza	11	Propionová acidurie	5
GM2 gangliosidóza	10	Isovalerová acidurie	3
Polysulfatasový deficit	3	Deficit 3 metyl-crotonyl karboxylázy	2
Prosaposinový deficit	2	3 metyl-glutakonová acidurie	3
1.2 Neuronální ceroidlipofuscinóza (NCL)	68	Deficit biotinidázy	2
1.3 Mukopolysacharidózy (MPS)	94	Ketoacidipová acidurie	2
1.4 Mukolipidózy	5	Deficit fumarasy	1
1.5 Glykoproteinózy	7	Deficit holokarboxylasy syntázy	1
α-mannosidóza	4	Mevalonová acidurie	1
β-mannosidóza	2	4OH butyrátová acidurie	1
Strádání kyseliny sialové (infantile sialic acid storage disease, ISSD)	1	Pyroglutamová acidurie	1
1.6 Glykogenóza typ II (m. Pompe)	17	2OH glutarová acidurie	1
<b>2 Aminoacidopatie</b>	<b>491</b>	<b>5 Poruchy metabolismu sacharidů</b>	<b>106</b>
2.1 Hyperfenylalaninémie	387	5.1 Glykogenózy (glycogen storage disease, GSD)	61
Hyperfenylalaninémie z deficitu fenylalanin-hydroxylázy	385	5.2 Klasická galaktosémie z deficitu GPU	45
Poruchy metabolismu pterinů	2	<b>6 Poruchy metabolismu purinů</b>	<b>44</b>
2.2 Homocystinurie	21	Deficit hypoxanthin-fosforibosyltransferázy (HPRT)	
2.3 Poruchy cyklu močoviny	43	kompletní (Lesch-Nyhanův syndrom)	6
Deficit ornithin-carbamoyltransferázy (OTC) hemizygoti	11	Deficit hypoxanthin-fosforibosyltransferázy (HPRT)	
Symptomatické heterozygotky pro deficit OTC	5	parciální (Kelly-Seegmillerův syndrom)	7
Asymptomatické heterozygotky pro deficit OTC	12	Familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie (FJHN)	19
Citrulinémie	11	Deficit adenylosukcinátlyázy (ADSL)	6
Argininjantarová acidurie	2	Deficit xanthinoxidázy (XO), dědičná xanthinurie	4
Argininémie	1	Deficit adeninfosforibosyltransferázy (APRT)	2
Hyperammonémie neurčené	4	<b>7 Peroxisomální poruchy</b>	<b>37</b>
2.4 Jiné aminoacidopatie	40	X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) hemizygoti	14
Alkaptonurie	14	X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) heterozygotky	10
Tyrosinémie	11	X-vázaná adrenomyeloneuropatie (X-AMN) hemizygoti	6
Neketická hyperglycinémie	10	X-vázaná adrenomyeloneuropatie (X-AMN) heterozygotky	2
Hyperprolinémie	2	Porucha biogenese peroxisomů	4
Histidinémie	1	Porucha β-oxidace VLCFA	1
Sarkosinémie	1	<b>8 Poruchy β-oxidace mastných kyselin</b>	<b>18</b>
Trimetylamínurie	1	Deficit SCAD	3
Deficit glutathion syntetázy	1	Deficit MCAD	7
<b>3 Transportní poruchy</b>	<b>168</b>	Deficit LCHAD	5
Cystinurie	155	Glutarová acidurie II	2
Dikarboxylová hyperaminoacidurie	2	Deficit karnitin palmitoyltransferázy I	1

by měli mít dobré znalosti v oblasti DMP. Mnohé děti s DMP s chronickým postižením mají za sebou řadu diagnostických hospitalizací, aniž bylo pomýšleno na DMP. Pozdní diagnóza DMP s akutní dekompenzací výrazně zhoršuje již tak vážnou prognózu dítěte, může vést k úmrtí dítěte bez stanovení diagnózy a k narození stejně postižených sourozenců. Pokud dítě přežije, odnáší si do dalšího života těžký handicap. Nejtěžší formy některých DMP jsou neslučitelné se životem, ale i v takovém případě se snažíme udělat všechno pro to, aby byla stanovena diagnóza DMP, aby bylo možno nabídnout rodině prenatalní diagnostiku v dalším těhotenství.

#### Literatura

1. Beaudet, A.L.; Sly, W.S.; Valle, D.: Genetics, biochemistry, and molecular basis of variant human phenotypes. In: Scriver, C.R.; Sly, W.S.; Valle, D.: The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th edition: McGraw-Hill; 1995

Usilujeme o zlepšení diagnostiky DMP v České republice tak, abychom se co nejvíce přiblížili vysoké úrovni diagnostiky DMP např. v Holandsku, Velké Británii, Francii a Německu. Základem efektivitativy diagnostického procesu je kvalita diagnostických úvah v první linii záhytu a dobrá spolupráce mezi ošetřujícím lékařem a specializovaným centrem. Znalost incidence jednotlivých DMP nám umožní prosazovat v rámci systému zdravotnictví v České republice vhodné podmínky pro komplexní diagnostickou, léčebnou a preventivní péči pro tyto pacienty.

2. Hoffmann GF: Selective screening for inborn errors of metabolism - past, present and future Eur J Pediatr (1994) 153 Suppl 1: S2-S8

## RECENZE

### Pediatric - kontrolní otázky

Lenka Kopečná, Milena Burianová

ISBN 80-210-2432-1, Masarykova univerzita Brno, 2000, 55s

Znáte nejagresivnější inhalační alergen? Víte, co se skrývá za označením PiZZ? Co je to exon? To jsou náhodně vybrané tři otázky z díla, jehož autorky jsou pracovníky I. dětské interní a onkologické kliniky LF MU. Učebnice je koncipována jako systém otázek (celkový počet 280) a odpovědí. Na každý z dotazů je čtenáři nabídnuta varianta čtyř možných odpovědí, pouze jedna je vždy správná. Kontrolu správných odpovědí lze rychle nalézt dle přiloženého klíče. Textové uspořádání skriptu je velmi zdařilé a srovnatelné s podobně konstruovanými učebnicemi zejména anglosaské proveniencí (tj. question and answer of choice).

Spektrum zvolených otázek pokrývá prakticky všechny pediatrické subspecializace. Nechybí problematika např. neonatologie, gastroenterologie, imunologie nebo nefrologie. K atraktivnosti zvolené tematiky a k udržení čtenářovi pozornosti výrazným způsobem přispívá skutečnost, že jednotlivé otázky jsou formulovány jednak klasickým způsobem, současně jsou však četné dotazy strukturovány jako asociované nebo se vzájemně vylučující. Text tak stále nutí nejen k pozornému čtení, ale také k racionálním syntetickým úvahám. Dále nechybí některé stručně uvedené klinické případy s dominujícími nálezy objektivního vyšetření a doprovodných laboratorních hodnot. Z odborného hlediska je významné, že autorky zařadily do textu řadu recentních poznatků, jejichž znalost ještě ne zcela pronikla do podvědomí široké pediatrické veřejnosti. Jde zejména o otázky čerpající z lékařské genetiky a molekulární biologie. Je nesporné, že alespoň základní orientace právě v této problematice je dnes již nepostradatelná. A to na úrovni pediatrie klinické, ale i pediatrie v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost.

Expanze nových vědeckých poznatků je typická i pro dětské lékařství. Je potěšitelné a stimulující, že jejich značnou část se také v našich podmínkách daří uvádět do každodenní praxe. Logicky tak vzrůstají požadavky kladené na výuku pregraduální s cílem, aby studenti medicíny získali během studia maximum nových poznatků. V rozhodující míře přitom tak, aby byli připraveni především pro praktickou/terénní pediatrii. Bylo-li záměrem autorek tohoto učebního textu přiblížit dětské lékařství poněkud netradiční formou a otestovat úroveň znalostí, pak se jim to beze zbytku podařilo. Skriptum je však i vhodným rozšířením spektra nekonvenčních učebních pomůcek pro studium postgraduální. Současně však v něm jistě naleznou mnoho inspirujícího i specialisté jiných medicínských oborů. Lze si jen přát, aby si tato publikace našla cestu k širokému okruhu čtenářů a aby stimulovala autorský kolektiv k dalšímu pokračování.

*doc. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.*

Objednávky: Lékařská fakulta MU, prodejna knih, Komenského nám. 2, 662 64 Brno (cena cca 100 Kč).