

Primární poruchy metabolismu monoaminových neurotransmitterů v klinické praxi

MUDr. Martin Macháček, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Primární poruchy metabolismu monoaminových neurotransmitterů jsou skupinou vzácných dědičných neurometabolických onemocnění. Dominantními znaky jsou nástup příznaků v časném dětství, polymorfní symptomatologie s variabilní prognózou, obtížná definitivní diagnostika a ve většině případů absence kauzální terapie. Mnoho pacientů celosvětově zůstává nediagnostikováno, jelikož mezi zdravotníky nejsou tato onemocnění známá. Autoři si kladou za cíl obeznámit zdravotnickou veřejnost s nejdůležitějšími jednotkami z této skupiny onemocnění.

Klíčová slova: monoaminové neurotransmitery, tetrahydrobiopterin, psychomotorická retardace, dystonie, AADC-D, genová terapie.

Primary disorders of monoamine neurotransmitter metabolism in clinical practice

Primary disorders of monoamine neurotransmitters are a group of rare inherited neurometabolic diseases. Dominant signs of these disorders are the appearance of first symptoms in early childhood, polymorph symptomatology with variable prognosis, difficult definitive diagnosis, and in most cases, absence of causal therapy. Many patients worldwide stay undiagnosed since there is a lack of sufficient knowledge among health professionals. The authors tend to familiarize health professionals with the most important representatives of these disorders.

Key words: monoamine neurotransmitters, tetrahydrobiopterin, psychomotor retardation, dystonia, AADC-D, gene therapy.

Úvod

Primární poruchy metabolismu monoaminových neurotransmitterů (PPMMN) jsou skupinou velmi vzácných dědičných neurometabolických syndromů, které se projevují v časném dětství (1–3). Patofyziologickým podkladem PPMMN je až na výjimky dědičná porucha enzymu, který se účastní metabolismu neurotransmitterů či kofaktorů příslušných enzymů (1–3). Důsledkem je patologický nedostatek či naopak hromadění výše zmíněných látek včetně meziproductů metabolismu (1–3). Symptomy PPMMN se pohybují ve spektru od velmi mírných po těžce invalidizující potíže. Nejčastěji se jedná o psychomotorickou retardaci, poruchy svalového tonu, dyskineze, autonomní dysfunkce, poruchy chování a po-

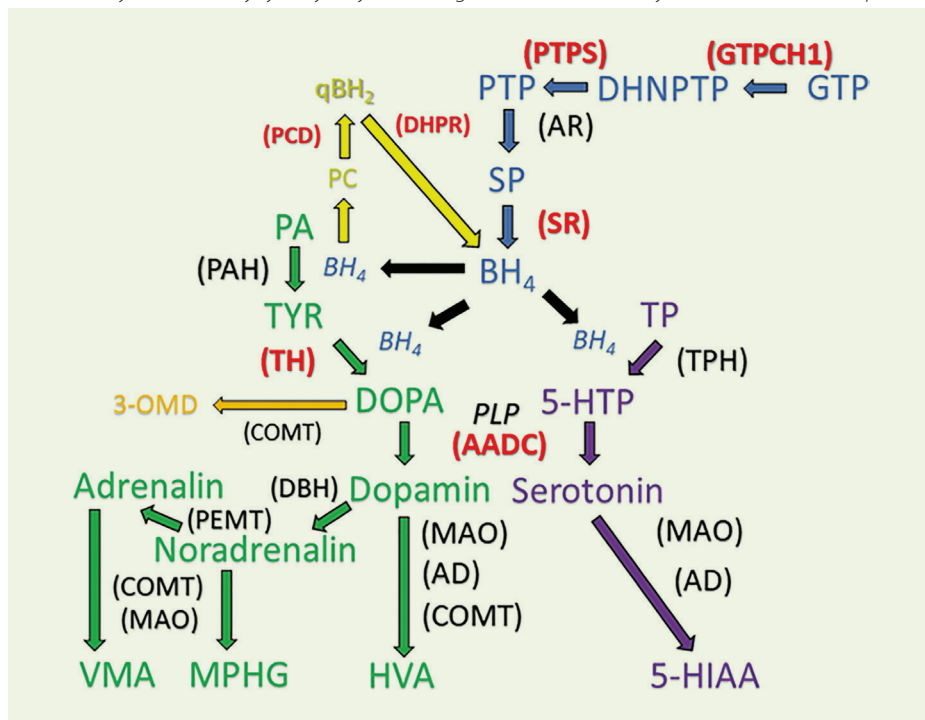
ruchy spánku (1–3). Pro svou vzácnost, obtížnou diagnostiku a podobnost s častějšími chorobami jsou pacientům s PPMMN nečastěji mylně diagnostikovány jiné diagnózy např. dětská mozková obrna, epilepsie či poruchy autistického spektra (4–7). Včasná diagnostika je u pacientů s PPMMN klíčová pro efekt terapie a její vliv na kvalitu života (3, 8). Až donedávna byla u PPMMN k dispozici pouze terapie symptomatická. Výrazným pokrokem je nedávne uvedení kauzální genové terapie pro deficit dekarboxylázy aromatických aminokyselin (AADC-D), která se v klinických studiích ukázala jako bezpečná a efektivní (8). Cílem tohoto článku je informovat zdravotníky o existenci PPMMN, poukázat na společné znaky i rozdíly mezi PPMMN a jinými choro-

mi a vysvětlit základy screeningu, definitivní diagnostiky a léčby nejdůležitějších zástupců PPMMN.

Patofyziologie primárních poruch metabolismu monoaminových neurotransmitterů

Neurotransmitery jsou chemické látky, kterými buňky nervové tkáně komunikují mezi sebou (1). Mezi monoaminové neurotransmitery (MN) řadíme katecholaminy (dopamin, noradrenalin a adrenalin) a serotonin (1, 3). Syntéza MN je řízena složitou kaskádou enzymů ve spolupráci s jejich kofaktory, především tetrahydrobiopterinem – BH4 (obr. 1). Patofyziologickým podkladem PPMMN je ge-

Obr. 1. Enzymatické dráhy syntézy, recyklace a degradace monoaminových neurotransmiterů a pterinů



Modře (syntéza pterinů); zeleně (syntéza a degradace katecholaminů); fialově (syntéza a degradace serotoninu); žlutě (recyklace pterinů); oranžově (alternativní dráha DOPA); v závorce enzymy (červeně týkající se onemocnění, které budou dále probírány); kurzívou kofaktory enzymů; GTP (guanosin-trifosfát); GTPCH1 (GTP-cyklohydroláza 1); DHNTP (dihydropterin-trifosfát); PTPS (6-pyruvoyl-tetrahydropterin-syntáza); PTP (6-pyruvoyl-tetrahydropterin); AR (aldóza-reduktáza); SP (sepiapterin); SR (sepiapterin-reduktáza); BH₄ (tetrahydrobiopterin); PC (pterin-4-alfa-karbinolamin); PCD (pterin-4-alfa-karbinolamin-dehydratáza); qBH₂ (quinonoid-dihydrobiopterin); DHPR (dihydropteridin-reduktáza); PA (fenylalanin); PAH (fenylalanin-hydroxyláza); TYR (tyrosin); TH (tyrosin-hydroxyláza); COMT (catechol-O-metyl-transferáza); 3-OMD (3-orthometyl-DOPA); AADC (dekarboxyláza L-aromatických aminokyselin); PLP (pyridoxal-5-fosfát); TP (tryptofan); TPH (tryptofan-hydroxyláza); 5-HTP (5-hydroxytryptofan); MAO (monoaminooxidáza); AD (aldehyd-dehydrogenáza); 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová); HVA (kyselina homovanilová); DBH (dopamin-beta-hydroxyláza); PENT (fenyl-etanolamin-N-metyl-transferáza); VMA (kyselina vanilmandlová); MPH (methoxy-hydroxyfenyl-ethylenglykol)

neticky podmíněný defekt enzymu (vzácně membránového transportéru), který se účastní metabolismu MN nebo BH₄ (1–3). Defekt v metabolismu vede k nedostatku těchto klíčových látek a naopak excesivnímu hromadění (často toxických) meziproduktů (1–3). Konečným důsledkem je inhibice neuronální signalizace v centrálním nervovém systému (CNS), která je nezbytná pro motorický vývoj, chování a autonomní funkce (3, 5, 8).

Základní klinické znaky

Pro podobnost s jinými klinickými jednotkami bývá obtížné možnou PPMN rozpoznat a správně diagnostikovat. Tab. 1 poskytuje přehled o základních klinických znacích PPMN.

Diagnostika a klasifikace

V České republice je diagnostika soustředěna dominantně do brněnských a pražských fakultních nemocnic (FN), především pak

do FN Brno a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (3, 15–17). V diagnostickém procesu je klíčová spolupráce více klinik v jedné nemocnici a nezářídka i spolupráce mezi nemocnicemi. PPMN mohou být rozděleny na několik podskupin (tab. 2) podle svých klinických znaků a relativně jednoduchých (screeningových) testů (1, 9, 12–15, 17). K určení přesné klinické jednotky v konkrétní podskupině slouží trojice obtížných a finančně náročných vyšet-

ření (tab. 2). Detailní popis všech klinických jednotek přesahuje možnosti této publikace, budeme se tedy dále věnovat pouze prvním 3 podskupinám (označeno modře).

DOPA-responsivní dystonie (1, 12–16)

Do této skupiny řadíme 3 diagnózy (seřazeny dle prevalence v tab. 3), jejichž dominantním projevem je časný rozvoj dystonie s počátkem většinou na chodidlech a dolních končetinách (pacient není schopen stoje a chůze, padá, chodidla bývají v equinovarovním postavení). Dystonie později přecházejí na horní končetiny a časem se generalizují. Dalším klinickým znakem je rozvoj parkinsonismu (hypokineze, bradykineze, tremor). Objektivně pozorujeme rigidní/spastický hypertonus končetin, hyperreflexii a tzv. striatální palec (trvalá extenze palce nohy). U pacientů je až na výjimky pozitivní levodopa/karbidopa (LD/KD) test, kdy při podání nízkých dávek tohoto léku (většinou 1 mg/kg/d rozdělených do 3 dávek) dochází alespoň k částečnému (většinou však velmi výraznému) zlepšení příznaků. LD/KD je pak dlouhotrvajícím lékem první volby u těchto pacientů.

Atypické fenylketonurie (1–3, 17–20)

Atypické fenylketonurie (APKU) je skupina AR dědičných PPMN, které se vyznačují hromaděním toxického množství fenylalaninu (PA) v lidské tkáni. Na rozdíl od klasické fenylketonurie (PKU), která je způsobena mutací genu PAH s následným defektem enzymu fenylalanin-hydroxylázy (PAH), je důvodem APKU snížená funkce PAH na podkladě nedostatečné syntézy nebo regenerace jeho klíčového kofaktoru BH₄ (vzácněji na podkla-

Tab. 1. Klinické znaky PPMN (1–3, 10, 11)

Klinické znaky PPMN
Blízký příbuzný (sourozenec) se stejnými symptomy
Rodiče pacienta pocházející z rizikových oblastí (např. Taiwan)
Nález na MR/CT mozku a EEG negativní nebo nevysvětlující potíže
Začátek potíží do 6 let věku (často již v batolecím věku)
Symptomy onemocnění:
■ Dyskineze (především dystonické pohyby končetin) ■ Okulogyrické krize (tonická křeč bulbů vzhůru trvající i hodiny) ■ Psychomotorická retardace (nemusí být vždy) ■ Centrální hypotonický syndrom ■ Diurnální fluktuace příznaků (kolísání intenzity příznaků se zhoršováním se navečer) ■ Autonomní dysfunkce (teplotní nestabilita, pocení, slinění, ptóza) ■ Poruchy chování a poruchy spánku

Tab. 2. Klasifikace a diagnostika PPMMN (1–3, 6, 9–19)

Klasifikace a diagnostika PPMMN				
	DRD	APKU	AADC-D	Defekty katabolismu monoaminů a transportopatie
Zástupci	Segawa syndrom TH-D SR-D	PTPS-D DHPR-D AR-GTPCH1-D PCD-D DNAJC12	X	DHB-D MAO-A-D MAO-B-D DTDS VMAT2
Screeningový test	Pozitivní LD/KD test	Hyperfenylalaninemie v novor. screeningu	Zvýšení 3-OMD v DBS (v ČR na KDN LF MU a FN Brno)	X
Definitivní diagnostika (alespoň 2/3 znaků pozitivní)	Genetické vyšetření			
	Vyšetření metabolitů syntézy a degradace MN a BH ₄ v krvi, moči a likvoru (v ČR na KPDPM 1. LF UK a VFN v Praze)			
	Enzymologické vyšetření (v ČR na KPDPM 1. LF UK a VFN v Praze)			

PPMMN (primární poruchy metabolismu monoaminových neurotransmiterů); DRD (DOPA-responsivní dystonie); APKU (atypická fenylketonurie); AADC-D (deficit dekarboxylázy L-aromatických aminokyselin); TH-D (deficit tyrosin-hydroxylázy); SR-D (deficit sepiapterin-reduktázy); PTPS-D (deficit 6-pyruvoyl-tetrahydropterin-syntázy); DHPR-D (deficit dihydropteridin-reduktázy); AR-GTPCH1-D (autosomálně recesivní deficit guanosin-trifosfát-cyklohydrolázy 1); PCD-D (deficit pterin-4-alfa-karbinolamin-dehydratázy); DTDS (dopamin-transportér deficit syndrom); VMAT2 (porucha vezikulárního monoaminového transportéru 2); DHB-D (deficit dopamin-beta-hydroxylázy); MAO-A-D a MAO-B-D (deficit monoaminoxidázy typu A resp. B); LD/KD test (levodopa/karbidopa test); 3-OMD (3-orthometyl-DOPA); DBS (suchá kapka krve); KPDPM 1. LF UK a VFN v Praze (Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze); KDN LF MU a FN Brno (Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno)

Tab. 3. DOPA-responsivní dystonie (1–3, 11–16)

DOPA-responsivní dystonie			
Segawa syndrom (AD-GTPCH1-D) – defektní gen <i>GCH1</i> (AD)			
Prevalence	1/300 000	Klinický obraz	DRD (viz výše) Nepřítomnost PMR Výrazná diurnální fluktuace příznaků
Predominance	Ženy (až 8 : 1)		
Manifestace	Do 6 let věku		
Likvor	↓ TBP a NP		
LD/KD test	Výrazně pozitivní	Terapie	LD/KD 1–10 mg/kg/d
Deficit tyrosin-hydroxylázy (TH-D) – defektní gen <i>TH</i> (AR)			
Prevalence	1/1000 000	Likvor	N TBP a NP ↓ HVA/5-HIAA + MPHG
Predominance	Není		
Fenotyp	DRD (mírný) – klinicky nerozeznatelné od Segawa syndromu LD/KD test a terapie jsou taktéž shodné		
	Infantilní parkinsonismus (těžký) – nástup příznaků do 1 roku; přítomna PMR; výrazný parkinsonismus; méně výrazné dystonie; občasné okulogyrické krize; není diurnální fluktuace LD/KD test: opožděný a neúplný účinek Terapie: LD/KD 1–10 mg/kg/d		
	Progresivní infantilní encefalopatie (velmi těžký) – prenatální distres plodu; nízký vzrůst; špatné sání; neprosívání; mikrocefalie; těžká hypotonie, ptóza víček; parkinsonismus; okulogyrické krize; letargie; atrofie mozku na MR LD/KD test: těžké netolerovatelné dyskineze bez zlepšení potíží Terapie: selegilin a pramipexol dle tolerance		
Deficit sepiapterin-reduktázy (SR-D) – defektní gen <i>SPR</i> (AR)			
Prevalence	< 100 případů	Klinický obraz	Velmi podobný fenotypům TH-D Specifické znaky SR-D: Autonomní dysfunkce Výrazná diurnální fluktuace Hypersomnolence střídající insomnií
Predominance	Neznámá		
Manifestace	Do 1 roku věku		
Likvor	N NP ↑ TBP + sepiapterin ↓ HVA + 5-HIAA		
LD/KD test	Variabilní odpověď	Terapie	LD/KD 1–10 mg/kg/d 5-HTP 1–8 mg/kg/d

AD-GTPCH1-D (autosomálně dominantní deficit guanosin-trifosfát-cyklohydrolázy 1); TBP (celkový biopterin); NP (neopterin); LD/KD test (levodopa/karbidopa test); PMR (psychomotorická retardace); HVA (kyselina homovanilová); 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová); MPH (methoxy-hydroxyfenyl-ethylenglykol)

dě špatné post-translační modifikace PAH). Incidence všech PKU v ČR je přibližně 1 : 5 500 živě narozených dětí, z nichž APKU tvoří 2%. Dědičnost všech APKU je AR. Z patofyziologického hlediska vede APKU nejen k neuro-

toxickým hladinám fenylalaninu, ale i k deficitu monoaminových neurotransmiterů pro nedostatek BH₄. Klinické příznaky neléčených APKU jsou psychomotorická retardace, hypotonie, dystonie, parkinsonismus, metabolická

epilepsie, méně často autonomní dysregulace a diurnální fluktuace příznaků. APKU by měla být v ČR zachycena v rámci novorozeneckého screeningu (NS) s nálezem hyperfenylalaninemie (HPA) v suché kapce krve (DBS). Definitivní diagnostika se opírá o vyšetření likvoru, biochemické vyšetření profilu pterinů v moči, enzymologii a genetické vyšetření. Terapie APKU je založena na substituci prekurzorů neurotransmiterů a normalizaci HPA. U všech APKU mimo deficit pterin-4-alfa-karbinolamin-dehydratázy (PCD-D) substituujeme jako prekurzor katecholaminů LD/KD a jako prekurzor serotoninu 5-hydroxytryptofan. PCD-D je velmi často asymptomatická bez nutnosti kontinuální terapie. K normalizaci HPA je lékem volby sapropterin-dihydrochlorid (S-D; syntetická forma BH₄), který je doporučen u všech forem APKU kromě deficitu dihydropteridin-reduktázy (DHPR-D). Metodou volby k normalizaci HPA pro DHPR-D a druhou možností pro ostatní APKU (při selhání S-D) je dieta se sníženým obsahem PA. Podávání S-D u DHPR-D se doporučuje pouze u HPA nevládnutých nízko-PA dietou. Dávky S-D či přísnost nízko-PA diety se pak odvíjí od věku pacienta a individuální hladiny PA v krvi. U DHPR-D (méně často u jiných APKU) se vyskytuje snížený metylentetrahydrofolát v likvoru, v takových případech je doporučena suplementace acidum folinicum. Adekvátně léčené APKU mají většinou výbornou prognózu. Následuje bližší popis diagnostiky a terapie jednotlivých APKU (Tab. 4.)

Deficit dekarboxylázy L-aromatických aminokyselin (AADC-D)

Základní informace o AADC-D shrnuje tabulka 5.

Až donedávna byla jedinou možností symptomatická farmakoterapie, díky které obvykle docházelo k nižšímu výskytu okulogyrických krizí (a dyskinezií) a zlepšené koordinaci pohybů (1). Velkou nadějí přináší nová genová terapie od PTC-Therapeutics jménem Upstaza® (eladocogene exuparvec) (8, 21, 22). Tato terapie byla v roce 2022 schválena Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) patřící pod Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (EMA) jako „sirotčí lék“ (orphan drug) (22). Principem léčby jsou celkem 4 stereotakticky navážené intraputaminální infuze, které během jedné operace dodají do mozku pacienta $1,8 \times 10^{11}$ virových genomů AAV-hAADC-2 (adeno-asociovaný virus sérotyp 2 nesoucí gen DDC) (8, 21). Terapie je určena k léčbě pacientů ve věku 18 měsíců a starších s klinickou a molekulárně-geneticky potvrzenou diagnózou AADC-D se závažným fenotypem (nedosahující vývojové milníky – vzpřimování, sed, stoj, chůze) (22). Nejčastějším nežádoucím účinkem (NÚ) této terapie jsou tranzientní dyskineze (u více než 85 % pacientů) nastupující několik týdnů po terapii a mizící do 6 měsíců (8, 21). Efekt přípravku Upstaza® je signifikantní – u pacientů dochází k zásadnímu zlepšení motorických funkcí, rychlejšímu dosažení vývojových milníků, výrazné redukci frekvence a tíže dyskinezií (8, 21). Někteří časné léčení pacienti jsou důsledkem této terapie schopní chodit, běhat a mluvit a mohou se tak zařadit do normálního života (21).

Shrnutí

PPMMN jsou velmi vzácná a poddiagnostikovaná onemocnění projevující se v časném dětství. Svým průběhem připomínají častější diagnózy, jako je dětská mozková obrna, epilepsie nebo porucha autistického spektra. Lékaře by na možnou PPMMN měly upozornit následující znaky: anamnéza nevysvětlující potíže, původ rodičů z rizikových oblastí, sourozenec se stejnými symptomy, časný počátek potíží, standardní vyšetření (MR mozku, EEG) jsou negativní nebo nevy-

Tab. 4. Atypické fenylketonurie (1–3, 16–20)

Deficit 6-pyruvoyl-tetrahydropterin-syntázy (PTPS-D) – defektní gen <i>PTPS</i>		
Likvor: ↑ NP; ↓ TBP+HVA+5-HIAA Moč: ↑ NP; ↓ TBP	Terapie	Substituce prekurzorů MN: LD/KD (1–10 mg/kg/d) 5-HTP (1–8 mg/kg/d) Normalizace HPA: S-D (až 30 mg/kg/d dle hladiny PA), při selhání S-D pak nízkoproteinová dieta (dle věku pacienta a hladiny PA)
Deficit dihydropteridin-reduktázy (DHPR-D) – defektní gen <i>QDPR</i>		
Likvor: ↑ NP ↓ TBP+HVA+5-HIAA+MTHF Enzymologie: ↓ DPHR v DBS	Terapie	Substituce prekurzorů MN: Shodná s léčbou PTPS-D + acidum folicum 10–20 mg/d (při nízké hladině MTHF v likvoru) Normalizace HPA: Nízkoproteinová dieta (dle věku pacienta a hladiny PA); S-D jen jako přídatná terapie při těžkých HPA
AR deficit guanosin-trifosfát-cyklohydrolázy 1 – defektní gen <i>GCH1</i>		
Likvor: ↓ NP+TBP+HVA+5-HIAA Moč: ↓ NP+TBP	Terapie	Shodná léčbou s PTPS-D
Deficit pterin-4-alfa-karbinolamin-dehydratázy (PCD-D) – defektní gen <i>PCBD1</i> (Často asymptomatické, pacienti však v riziku rozvoje MODY3)		
Moč: zvýšené vylučování pri-mapterinu	Terapie	Při rozvoji HPA přechodně S-D Substituce prekurzorů MN nebývá nutná

PA (fenylalanin); HPA (hyperfenylalaninémie); MN (monoaminové neurotransmitery); S-D (sapropterin-dihydrochlorid); NP (neopterin); TBP (celkový biopterin); HVA (kyselina homovanilová); 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová); LD/KD (levodopa/karbidopa); 5-HTP (5-hydroxytryptofan); MTHF (metyltetrahydrofolát); DHPR (dihydropteridin-reduktáza); DBS (suchá kapka krve); MODY3 (mature-onset diabetes mellitus of the young typ 3)

Tab. 5. Deficit dekarboxylázy L-aromatických aminokyselin (1–11)

Deficit dekarboxylázy L-aromatických aminokyselin	
Patofyziologie	AR dědičný defekt genu <i>DDC</i> na 7. chromozomu => deficitní aktivita enzymu AADC => porucha dekarboxylace DOPA na dopamin a 5-HTP na serotonin => kombinovaný deficit katecholaminů a serotoninu => inhibice neuronální signalizace v CNS nezbytné pro motorický vývoj, chování a autonomní funkce
Prevalence	Nejvyšší ve východní Asii (1 : 32 000); V EU je menší (1 : 118 000) V ČR diagnostikována 1 pacientka (dle odhadu se narodí 1 dítě/rok v ČR), avšak většina pacientů nediagnostikována (podobnost s DMO, epilepsií, PAS)
Klinické příznaky	Rozvoj onemocnění průměrně v 2,5 měsících věku Motorické příznaky: retardace vývoje, hypotonie, dystonie, okulogyrické krize Autonomní příznaky: hypersalivace, ptóza víček, teplotní nestabilita, pocení Poruchy chování, emocí, spánkové poruchy
Screeningová vyšetření	Negativní LD/KD test Nepřítomnost hyperfenylalaninémie v novorozeneckém screeningu Zvýšené 3-OMD v DBS (aktuálně v ČR prováděno na KDN LF MU a FN Brno ve spolupráci s firmou CENTOGENE)
Definitivní diagnostika (alespoň 2/3 pozitivní)	Analýza metabolitů v CSF: ↑ L-DOPA + 5-HTP + 3-OMD; ↓ HVA+5-HIAA (v ČR pouze na KPDPM 1. LF UK a VFN v Praze) Analýza enzymatické aktivity AADC: snížená nebo nedetekovatelná (v ČR neprováděno; lze na Univerzitě Heidelberg, Německo) Genetické vyšetření: homozygotní patogenní varianta nebo složená heterozygotie patogenních variant genu <i>DDC</i>
Symptomatická terapie	Pramipexol (5–10 µg/kg/d, lze navyšovat) – ev. jiný dopaminergní agonisté Selegilin (až 0,3 mg/kg/d) – ev. jiné MAO inhibitory Pyridoxin (vysoko-dávkový 100–200 mg/d)

AADC (dekarboxyláza L-aromatických aminokyselin); 5-HTP (5-hydroxytryptofan); CNS (centrální nervová soustava); DMO (dětská mozková obrna); PAS (porucha autistického spektra); LD/KD (levodopa/karbidopa); 3-OMD (3-orthometyl-DOPA); DBS (suchá kapka krve); CSF (likvor); HVA (kyselina homovanilová); 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová); KDN LF MU a FN Brno (Klinika dětské neurologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno); KPDPM 1. LF UK a VFN v Praze (Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze)

světlující. Pacienti jsou většinou psychomotoricky retardovaní a centrálně hypotoničtí (ev. hypertoničtí) s diurnálně fluktuujícími příznaky: dyskineze včetně okulogyrických

krizí, parkinsonismus, autonomní dysfunkce, poruchy chování, emocí a spánku. U velké části PPMMN existuje jednoduchý test, který může ukázat na podskupinu onemocnění.

Definitivní diagnostika se skládá z genetického, metabolického a enzymologického vyšetření. Terapie většiny onemocnění je sice

symptomatická, ale při brzkém zahájení výrazně zvyšuje kvalitu života. Pro onemocnění AADC-D byla nedávno schválena genová te-

rapie Upstaza®. Je nutné na PPMMN myslet při diferenciální diagnostice psychomotoricky retardovaných pacientů!

LITERATURA

1. Brennenstuhl H, Jung-Klawitter S, Assmann B, et al. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):2-14.
2. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, et al. Monoamine neurotransmitter disorders – clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):567-584.
3. Szentiványi K, Hansíková H, Krijt J, et al. Poruchy metabolismu biogenních aminů v dětském věku a možnosti jejich diagnostiky. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73/106(6):656-662.
4. Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, et al. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord*. May 2009;34(5):625-636.
5. DeFilippis M, Wagner KD. Treatment of Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents. *Psychopharmacol Bull*. 2016;46(2):18-41.
6. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):12-22.
7. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):12.
8. Tai CH, Lee NC, Chien YH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther*. 2022;30(2):509-518.
9. Chien YH, Chen PW, Lee NC, et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):259-263.
10. Lee NC, Chien YH, Hwu WL. A review of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in Taiwan. *Am J Med Genet*. 2019;181(2):226-229.
11. García-Cazorla Á, Artuch R. Neurotransmitter disorders. In: *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. Elsevier; 2020:917-929.
12. Furukawa Y. GTP Cyclohydrolase 1-Deficient Dopa-Responsive Dystonia. In: *Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993.
13. Furukawa Y, Kish S. Tyrosine Hydroxylase Deficiency. In: *Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993.
14. Friedman J. Sepiapterin Reductase Deficiency. In: *Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993.
15. Szentiványi K, Hansíková H, Krijt J, et al. Novel Mutations in the Tyrosine Hydroxylase Gene in the First Czech Patient with Tyrosine Hydroxylase Deficiency. *Prague Med Rep*. 2015;113(2):136-146.
16. Szentiványi K, Hansíková H, Krijt J, et al. The importance of biogenic amines metabolites determination in cerebrospinal fluid by high performance liquid chromatography in the diagnostics of pediatric neurotransmitter disorders. *Klin. Biochem. Metab*. 2011;19(40):155-161.
17. Pešková K, Chrástina P, Bártil J, et al. Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice. *Čes-slov Pediat*. 2018;73(6):390-394.
18. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, et al. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):36.
19. Opladen T, López-Laso E, Cortés-Saladefont E, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:126.
20. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017;12(1):162.
21. Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain*. 2019;142(2):322-333.
22. EMA. Upstaza. European Medicines Agency. Published April 13, 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>.