

IONTOVÉ KANÁLY VE ZDRAVÍ A NEMOCI

doc. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., MUDr. Pavel Vít, MUDr. Zdenka Křenová

II. dětská klinika LF MU a FN Brno

Mohutný rozvoj genetiky a molekulární biologie umožnil v posledních letech poznat řadu onemocnění až na buněčnou úroveň. Mnohé z používaných analýz dokáží některé choroby diagnostikovat včasné, některé z nich již v prenatálním období. Význam rychlé diagnostiky je důležitý nejen pro zahájení vhodné léčby, ale také pro plánování dalšího těhotenství nebo ukončení gravidity v těch případech, kde prognóza prokázaného postižení plodu je velmi závažná. Kanálopatie reprezentují skupinu převážně vrozených onemocnění, jejichž podkladem je mutace genů, které determinují iontové kanály v buněčných membránách. Bartterův syndrom, srdeční dysrytmie nebo myotonie patří k nejznámějším kanálopatiím dětského věku. Autoři na pozadí kazuistiky dítěte s cystickou fibrózou uvádějí přehled kanálopatií, o některých z nich referují podrobněji zejména z aspektů diagnostických a léčebných. Kanálopatie jsou modelem onemocnění pro intenzivní spolupráci pediatriů, genetiků, ale i fyziologů a patologů.

Klíčová slova: kanálopatie, dětský věk, vrozené poruchy.

ION CHANNELS IN DISEASES

In recent years, intense development of genetics and molecular biology has enabled to recognize a number of diseases up to the level of cells. Many of the analyzes applied are able to diagnose some disorders early, some of them even in the prenatal period. The meaning of quick diagnostics is important not only for initiating suitable therapy but even for planning another pregnancy or terminating gravidity in the cases where prognosis of demonstrated fetus affection is very severe. Channelopathies are a diverse group of diseases that are caused by mutations in genes encoding ion channels and subsequent dysfunction of the channels. Diseases as different as Bartter syndrome, cardiac arrhythmias, and myotonia belong to the best-known channelopathies of childhood. On the backgrounds of a case report of a child with cystic fibrosis, the authors have given a review of channelopathies, some of which are reported on in more details, particularly from the aspects of diagnosis and therapy. Channelopathies are a model of diseases for intensive cooperation of pediatricians, geneticists as well as physiologists and pathologists.

Key words: channelopathies, childhood, inborn errors.

Úvod – vlastní pozorování

Pětíměsíční kojenec ženského pohlaví trpěl nechutenstvím, dráždivostí a již 4krát byl krátkodobě hospitalizován na spádovém dětském oddělení. Důvodem přijetí byl vždy rozvrat vnitřního prostředí s dominujícími nálezy hyponatremie, hypokalemie a metabolické alkalózy. Uvedené dyselektrolytémie byly léčeny parenterální aplikací infúzních roztoků; příčina těchto stavů nebyla objektivizována, pomýšleno bylo na některou renální tubulopatii. Později bylo dítě přijato na kliniku (hmotnost 4 760 g, délka 52,2 cm, obě hodnoty < 10. perc.) s těmito abnormálními hodnotami: sérum (mmol/l) – Na 117 (norm. hodnota 130–145), K 2,6 (3,4–4,7), Cl 79,8 (98–110), HCO₃ 36,2 (22–26), moč (mmol/24 hod) – Na 2,19 (100–200), K 2,04 (20–40), Cl 0,47 (15–40). Hodnoty iontů v moči jednoznačně určovaly, že ztráty těchto solutů jsou extrarenálního původu. Po korekci iontové dysbalance byla u kojence vyšetřena koncentrace chloridů v potu (93 mmol/l) a následně pak provedena genetická analýza. Ta prokázala cystickou fibrózu (CF, mutace Δ F508). U dítěte byla zahájena odpovídající léčba. Racionální vysvětlení původu dyselektrolytémii u nemocných s CF vychází z několika možných mechanismů:

1. excesivní ztráty potem
2. akutní interkurentní choroby GIT
3. sekundární hyperaldosteronismus.

Ten vzniká v důsledku deletrvající deplece vody a solutů. Zpětnovazebným mechanismem dochází následně k velkým ledvinovým ztrátám draslíku a vodíkových iontů. Deletrvající průběh uvedených mechanismů vede k rozvoji hy-

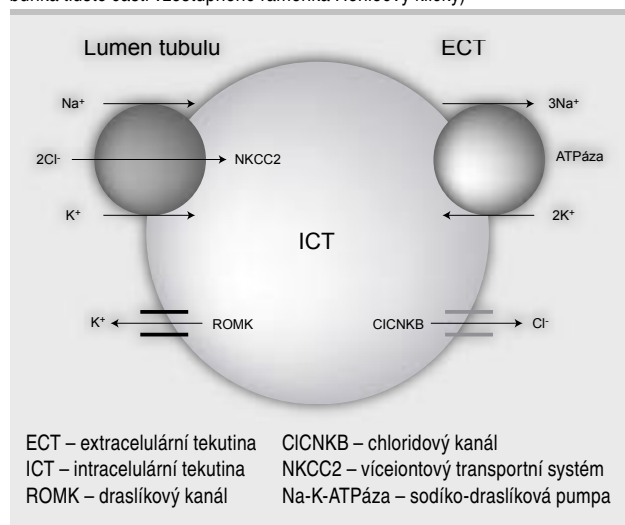
pokalemie a metabolické alkalózy se současnými ztrátami chloridů moči. Dodávka solutů dětem s CF je proto v určitých „stresových“ situacích (akutní infekce, ztráty tekutin vlivem horka, operační zákroky) naprosto nezbytná (4).

Na pozadí stručně uvedené kazuistiky bychom chtěli přiblížit široké pediatrické veřejnosti některé aspekty chorob, které jsou podmíněny patologií iontových kanálů. Anglický jazyk pro tuto skupinu onemocnění používá velice přiléhavého označení „channelopathie“ (5). V českém překladu tohoto pojmu nejvíce odpovídá název „kanálopatie“; možným synonymem je však i „tubulopatie“, které je však v domácí odborné terminologii frekventněji používáno ve spojitosti s chorobami postihujícími tubulární část nefronu.

Fyziologické poznámky

Buněčné membrány jsou pro většinu iontů/molekul nepropustné a významným způsobem se tak uplatňují při udržování celulární integrity. Mezi extracelulárním (ECT) a intracelulárním (ICT) prostorem se však odehrává fascinující a permanentní oscilace nezbytných výměn, které jsou limitující pro udržení homeostázy. Mnohé z těchto výměn jsou realizovány pomocí iontových kanálů (IK). Biochemickým substrátem IK jsou glykoproteiny obsahující iontoselektivní póry. Ty umožňují průnik iontů přes buněčnou membránu. Přitom se většinou jedná o průnik selektivní, kdy IK je permeabilní pouze pro jeden iont a pro jiné ne. Podle toho lze rozlišovat pět základních typů IK: sodíkové, draslíkové, vápníkové, chloridové a neselektivní. Svoji funkci IK vytvářejí a koordinují elektrické signály v buň-

Obrázek 1. Schematické znázornění iontových kanálů (jako model zvolena buňka tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky)



kách a to tak, že příslušný IK je střídavě otevírán (je umožněn přestup iontu přes buněčnou membránu) a uzavírán (přestup není možný). Otevření/uzavření IK je modelováno různými mechanismy (např. elektrickým potenciálem, specifickým ligandem, vápníkem, cyklickými nukleotidy, fosforylací), podle nichž lze IK dále rozdělovat.

Stručně lze tedy shrnout, že na základě tří základních předpokladů (1. přítomnost koncentračního gradientu membrány buněk pro ionty Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- ; 2. přítomnost selektivních kanálů pro tyto ionty; 3. otevírání/uzavírání kanálu) je v buňkách iniciována řada pochodů, jejichž výsledkem je např. srdeční rytmus nebo kontrakce příčně pruhované kosterní svaloviny. Schematická struktura IK je uvedena na obrázku 1.

Klinické poznámky

Kanálopatie (Kp) je rozsáhlá skupina onemocnění podmíněná dysfunkcí IK. K této dysfunkci dochází na podkladě mutace genů, které za normálních okolností kódují činnost IK. Pro zajímavost je vhodné uvést, že genom některých červů obsahuje více než 200 těchto kódujících genů a jejich počet u savců je mnohonásobně vyšší. Drtivá většina Kp je vrozená, pouze některé jsou získané. I když IK jsou přítomny v řadě tělesných tkání, většina Kp postihuje centrální nervový systém (CNS) nebo kosterní svalovinu. Mnohé Kp charakterizuje jejich jasně určený fenotyp, přitom ale pouze některé mají také odpovídající biochemické markery, k jejichž stanovení je často nezbytné použít potencionálně velmi nebezpečných provokačních testů. Charakteristiku Kp uvádí tabulka 1. V následujícím přehledu stručně komentujeme některé Kp manifestující se v dětském věku. Přitom není smyslem našeho sdělení přinést kompletní a podrobného údaje o jednotlivých Kp, neboť některé z nich se u dětí vyskytují velmi vzácně, příp. vůbec, navíc hypotetická nekonečnost vzniku nových mutací vytváří předpoklady k tomu, že budou identifikovány další nové varianty těchto chorob (2, 7, 8, 10, 11, 12). V názvosloví jednotlivých onemocnění jsme se snažili použít

českou odbornou terminologií, kde toto nebylo možné udržet, je uvedena terminologie anglo-americká.

Vrozená onemocnění

Srdce

Syndrom prodlouženého intervalu QT (LQTS)

Jde o relativně vzácné onemocnění, geneticky značně heterogenní, označované také jako syndrom Romanův-Wardův. Charakteristické na EKG je prodloužení úseku QT, resp. jeho hodnoty korigované k srdeční frekvenci (QT_c), častá je současná abnormalita vlny U. Pacienti s LQTS mívají ataky komorové tachykardie nejčastěji typu torsades de pointes (jde o komorovou tachykardii s měnící se amplitudou komplexů QRS, které vytvářejí vřeténkovité útvary kolem izoelektrické linie EKG, srdeční frekvence je většinou 200–250/min).

Klinickou symptomatologii LQTS charakterizují paroxysmy uvedené dysrytmie provázené bezvědomím, nepřítomností periferního pulzu, zástavou dechu a mydriázou. Nemocní jsou bezprostředně ohroženi na životě. Uvedené příznaky,

Tabulka 1. Charakteristika některých kanálopatí

Onemocnění		Dědičnost	Typ kanálu	Kódující gen
Vrozené formy				
Srdce	LQTS1	AD	K ⁺	KCNQ1 (KVLQT1)
	LQTS2	AD	K ⁺	HERG
	LQTS3	AD	Na ⁺	SCN5A
	LQTS4	AD	?	?
	LQTS5	AD	K ⁺	KCNE1
	LQTS6	AD	K ⁺	KCNE2
CNS	EA1	AD	K ⁺	KCNA1
	EA2, SPC6, FHM	AD	Ca ⁺⁺	CACNL1A4
	BFNC	AD	K ⁺	KCNQ2, KCNQ3
	GEFS+	AD	Na ⁺	SCN1B
	H	AD	K ⁺	KCNQ4
Oči	XS	X	Ca ⁺⁺	CACNA1F
Kosterní sval – motorická inervace	HyperKPP, PMC, PAM	AD	Na ⁺	SCN4A
	HypoKPP, MH, CCD	AD	Ca ⁺⁺ , rya	CACNL1A3, RYR1
	CM – Thomsen	AD	Cl ⁻	CLCN1
	CM – Becker	AR	Cl ⁻	CLCN1
GIT	FH	AR	K ⁺	SUR1
	CF	AR	Cl ⁻	CFTR
Ledviny	ARPHA1, LS	AR	Na ⁺	SCN1
	DN	X	Cl ⁻	CLCN5
	BS	AR	K ⁺	KCNJ1, CLCNKB
Získané formy				
	AN		K ⁺	
	MG		ace, rya	

AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, X – X-vázané, rya – ryanodinový receptor, ace – acetylcholinový receptor
zkratky jednotlivých onemocnění jsou uvedeny v textu práce

často vyprovokované sportovní činností (u dětí udáváno zejména plavání a fotbal), snadno imitují postižení CNS a není proto vzácností, že některé děti mohou být složitě neurologicky vyšetřovány či dokonce léčeny pro diagnózu epilepsie (1). Pečlivá anamnéza (LQTS v rodině, náhlá úmrtí mladších členů), EKG záznam a analýza molekulárně genetická jsou pro konečnou diagnózu LQTS nezbytné. Diskutován je vztah mezi LQTS a Syndromem náhlého úmrtí kojence (SIDS).

Vždy je nutno odlišit kongenitální LQTS od prodloužení QT intervalu, které může být vyvoláno farmakoterapií (tricyklická antidepresiva, antiarytmika, prokinetika, makrolidová antibiotika, antimykotika, některá antihistaminika), iontovou dysbalancí (hypokalémie), některými lézemi CNS nebo v závislosti na změně příjmu stravy (hladovění, používání tekutých proteinových výživ). U dětí bývá důležité od syndromu Romanova-Wardova odlišit Jervellův-Lange-Nielsenův syndrom – jde o vrozené prodloužení QT intervalu a kongenitální hluchotu, dědičnost je autozomálně recesivní.

Léčebně se u LQTS používají betablokátory (někdy společně s magnéziem), při neúspěchu je nutná implantace kardioverteru-defibrilátoru. Je vhodné, aby se děti s prokázaným LQTS vyvarovali tělesné aktivity provázené výrazným vzestupem srdeční frekvence.

CNS

Na rozdíl od jiných tkání/orgánů není doposud z pohledu fyziologie/patofyziologie vše o CNS známo, a to i přes prokázanou existenci IK v jeho jednotlivých partiích. To na jedné straně může vysvětlovat značnou plasticitu CNS, na straně druhé lze očekávat průkaz dalších nových IK, resp. jejich variant a tím i klinických jednotek. Většina Kp CNS je obtížně léčebně ovlivnitelná.

Epizodická ataxie typ 1 (EA1)

Dysfunkční je draslíkový kanál, který je bohatě zastoupen v buňkách mozečku a periferních nervů. Manifestace je již v časném dětském věku, rekurentní záchvaty (trvající sekundy/minuty) bývají vyprovokovány náhlou změnou polohy těla, stresem nebo emocemi. Klinickým korelátem je cerebelární ataxie s následným rozvojem myokymii (postihují především svaly obličeje, paže a ruky).

Epizodická ataxie typ 2 (EA2), Spinocerebelární ataxie typ 6 (SPC6), Familiární hemiplegická migréna (FHM)

Jde o varianty mutace s postižením genu kódujícího kalciový kanál P/Q typu, který je přítomen zejména v Purkyňových a granulárních buňkách mozečku. Klinický obraz uvedených nemocí se může značně překrývat. K manifestaci EA2 dochází u starších dětí/adolescentů; typické jsou paroxysmy (trvající hodiny/dny) bolestí hlavy, které provází cerebelární ataxie, vertigo, dysartrie a nystagmus. Záchvaty bývají provokovány stresem/emoci/dietní chybou/únavou. S délkou trvání nemoci dochází k atrofii vermis cerebelli a nystagmus s ataxií jsou přítomny i v mezidobí záchvatů. Pro FHM (školní věk/adolescenc, bývá pozitivní rodinná anamnéza) jsou typické ataky jednostranných bolestí hlavy, kterým obvykle předchází aura. Ta mívá charakter hemiplegie/afázie/

hemianopsie/faciální parestézie. Neurologické projevy mohou být transitorní nebo přetrvávají i několik dnů. Opakované záchvaty FHM vedou k mozečkové atrofii s trvalými projevy ataxie. Projevy SPC6 se objevují v pozdějším věku dětí, dominuje pozvolná narůstající mozečková ataxie. Dostupnými metodami lze prokazovat atrofii mozečku.

Benigní familiární novorozenecké křeče (BFNK)

U novorozenců se mezi 3. – 6. dnem života objevují křeče, které bývají frekventní, krátce trvající, klonického typu. K remisi onemocnění obvykle dochází ve věku 6 týdnů života, pozdější rozvoj epilepsie je možný.

Syndrom generalizované epilepsie s febrilními křečemi plus (GEFS+)

Klinické projevy mohou mít různou podobu: febrilní křeče u dětí starších 6 let nebo jde o tonicko-klonické konvulze bez přítomnosti horečky nebo se jedná o febrilní křeče s jinými projevy (absence, myoklonie, atonie) (16).

Hluchota (H)

Může mít dědičnost autozomálně dominantní (výskyt asi 20%)/recesivní (výskyt 70–80%)/X-vázanou (výskyt 1–3%). Některé formy H bývají sdruženy s jinými anomáliemi nebo jsou součástí různých syndromů, diagnostika je v těchto případech poněkud snadnější. Identifikace H autozomálně recesivní je obtížná. U autozomálně dominantní formy H je dysfunkční draslíkový kanál buněk vnitřního ucha, které za normálního stavu převádějí vibrace k hlemýždi. Precizní funkční analýza tohoto kanálu však nebyla doposud objasněna.

Oči

X-vázaná inkompletní stacionární noční slepota (XS)

Vedle formy vázané na X chromozóm se uvádí, že mohou existovat varianty s dědičností autozomálně recesivní/dominantní. Kp vede k dysfunkci tyčinek v sítnici; nejedná se o slepotu v pravém slova smyslu, postižení jedinci však mají významnou poruchu adaptace zraku na tmou/nedostatečně osvětlené prostředí, doprovázející refrakční vadou bývá myopie.

Kosterní sval a motorická inervace

Na této úrovni je doposud popisována řada Kp, resp. mutací příslušných IK. Může se přitom jednat o dysfunkce kanálu sodíkového, draslíkového nebo chloridového. Některá jiná onemocnění z této skupiny jsou důsledkem dysfunkce receptorů (acetylcholinový, ryanodinový) uplatňujících se v nervosvalovém přenosu. Pro diagnózu je vedle pečlivé anamnézy nezbytné podrobné neurologické vyšetření a často repertoár dalších pomocných metod (krevní analýzy, EMG, ultrasonografie, CT, MR, svalová biopsie).

Hyperkalemická periodická paralýza (HyperKPP),

Paramyotonia congenita (PMC), Draslikem se zhoršující myotonia (Potassium-aggravated myotonia, PAM)

Jde o skupinu chorob, které jsou alelickými variantami mutace genu, který kóduje α -podjednotku sodíkového ka-

nálu buněk kosterní svaloviny. Z klinického hlediska nebývá snadné je diferencovat, neboť uvedené nozologické jednotky se svými příznaky vzájemně překrývají; typický je paroxysmální charakter těchto chorob, symptomatologie může imitovat postižení CNS.

HyperKPP – charakterizují epizody významné svalové ochablosti (v období předškolního/školního věku) provázené hyperkalémií. Ztráta svalového tonusu trvá i několik hodin, následuje spontánní údrava. Paroxysmy mohou být provokovány odpočinkem po předchozí výrazné svalové aktivitě, podobnou roli sehrává velký přívod draslíku. V mezidobí je u nemocných často přítomna variabilní myotonie (zejména očních víček). S délkou trvání nemoci se rozvíjí progresivní myopatie. K diagnóze může pomoci rodinná anamnéza (jedinci malého věku, s komorovou tachykardií a paramyotonií. V atakách je třeba vždy vyšetřit sérovou koncentraci kalia. Záchvat lze provokovat i.v. podáním NaCl – tento test je však nebezpečný (možnost vzniku srdečních dysrytmii a obrny dýchacích svalů). V léčbě se uplatňuje podávání acetazolamidu.

PMC – první příznaky jsou možné již u kojenců. Jde o ataky ztuhlosti kosterní svaloviny během svalové zátěže nebo při expozici chladu. Svalová ztuhlost může přecházet do stadia ochablosti, poté následuje spontánní údrava. V období mezi paroxysmy bývá přítomna myotonie postihující obličejové svaly, oční víčka nebo svaly faryngeální. Sérová koncentrace draslíku během vlastního paroxysmu je měnlivá.

PAM – první ataky onemocnění nejsou věkově nijak závislé. U postižených bývá přítomna soustavná myotonie, jindy se dostávají paroxysmy svalové ztuhlosti (provokované svalovou zátěží/požitím většího množství draslíku).

Familiární hypokalemiická periodická paralýza (HypoKPP), Maligní hypertermie (MH), Myopatie s centrálně uloženými jádry (Central core disease, CCD)

I přes heterogenitu alel, jsou tato onemocnění navzájem příbuzná a proto uvedena souborně.

HypoKPP a MH – jednotlivým prvkem těchto chorob je: a) mutace $\alpha 1S$ podjednotky T-tubulu kalciového kanálu svalové buňky nebo b) mutace ryanodinového receptoru, který kontroluje uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula. V klinické symptomatologii HypoKPP dominují ataky ztráty svalového tonusu (postiženy nebývají svaly dýchací a obličejové) biochemicky provázené hypokalémií. Manifestace je typická ve druhé dekádě života, častěji bývají postiženi jedinci mužského pohlaví. Paroxysmy nejčastěji nastupují ráno po probuzení, mohou však být iniciovány inzulinem, hypoglykemií, vysokým přívodem glycidů nebo odpočinkem po předchozí svalové zátěži. MH se častěji vyskytuje u dětí/adolescentů než u dospělých. Vyvolávajícím faktorem je použití anestetika halotanu nebo sukcinylcholinu, je však uváděna asociace i s jinými i.v./inhalačními anestetiky a myorelaxanciemi. Pro klinický obraz je charakteristický vzestup tělesné teploty během anestézie nebo těsně po ní na hodnoty $> 41^{\circ}\text{C}$, stav provází tachykardie, tachypnoe, acidóza, hypoxie, hyperkapnie, hyperkalémie, svalová rigidita, rabdomyolýza, šok, diseminová

vané intravaskulární srážení. Některé případy mohou mít fatální průběh. Terapeuticky je nezbytná komplexní intenzivní péče, vč. včasného podání dantrolenu sodného.

CCD – označení choroby je determinováno histologickým nálezem, kdy centrální jádra svalových vláken neobsahují myofibrily a organely, ale přítomna je pouze amorfni granulární cytoplazma. Onemocnění se může objevovat již u kojenců, kdy vévodí hypotonie (proximální/generalizovaná) s úbytkem svalové hmoty a postupným postižením zvl. svalů obličeje a flexorů krku, děti začínají pozdě chodit. Průběh nebývá progredující a choroba nevede k těžké invalidizaci.

Kongenitální myotonie Thomsenova a Beckerova typu (CM)

Projevy myotonie obvykle mají svůj začátek mezi 2.–3. rokem života – jde o ataky svalové ztuhlosti provokované svalovou kontrakcí, postupně se vytváří obraz generalizované svalové hypertrofie, většina svalů je však přitom slabá. CM téměř neprogreduje a je stabilní po řadu let.

GIT

Familiární hyperinzulinismus (FH)

Jde o stálou sekreci inzulinu a to i přes přítomnou hypoglykémii, první příznaky se objevují obvykle již u novorozenců/kojenců. U postižených bývá nutná téměř totální pankreatektomie. Uveřejněno bylo již 6 mutací genu kódujícího příslušný draslíkový kanál. Nutná je diferenciace oproti jiným formám vrozeného hyperinzulinizmu.

Cystická fibróza (CF)

Gen pro CF je na dlouhém raménku 7. chromozómu, prenatální diagnostika je možná. Popsána je řada mutací, které lze v genetických laboratořích pomocí PCR technik analyzovat, nejčastější varianta v našich podmínkách je $\Delta F508$. CF je pediatrické veřejnosti dostatečně známým onemocněním, podrobnější údaje jsou snadno dostupné (15).

Ledviny

Autozáložně recesivní pseudohypoaldosteronismus typ 1 (ARPHA1), Liddleův syndrom (LS)

Při ARPHA1 dochází často již v novorozeneckém věku k vážným projevům nedostatku mineralokortikoidů (zvrazení, ztráty vody a solí, hyperkalémie, metabolická acidóza), při mírnějším průběhu je v popředí klinického nálezu neprosipování. V séru je zvýšen aldosteron i plazmatická reninová aktivita (PRA). Dysfunkce iontového kanálu ve svých důsledcích vede k tomu, že cílový orgán je necitlivý k aldosteronu, proto i aplikace mineralokortikoidů je neúčinná. V léčbě se podává NaCl (3–6 g/24 hod).

U dětí s LS dominuje hypertenze doprovázená metabolickou alkalózou a hypokalémií. Sérová koncentrace aldosteronu a PRA jsou sníženy. Podobně jako u ARPHA1 je také manifestace LS možná již v neonatálním období, častější je však až u dětí školního věku. Defektní je sodíkový kanál distálního tubulu ledvin. V terapii LS se doporučuje omezení přívodu sodíku, zvýšená dodávka draslíku a podávání triamterenu/amiloridu (13).

Dentova nemoc (DN)

Jde o syndrom s konstantním nálezem proteinurie (typicky bílkovin s nízkou molekulární hmotností) a různě intenzivní přítomností hyperkalcémie, aminoacidurie, hypofosfatémie a nefrolitiázy. Manifestace je možná u obou pohlaví, těžší průběh je popisován u chlapců (9, 14). Jsou uváděny čtyři fenotypické varianty této nemoci (Dentova nemoc, Nízkomolekulární proteinurie, X-vázaná nefrolitiáza s chronickým selháním ledvin a X-vázaná hypofosfatemická rachitida), označení DN bývá používáno nejčastěji a promiskue. V klinické symptomatologii jednotlivých forem mohou být určité odlišnosti (doposud je popsáno 35 mutací genu kódujícího příslušný chloridový kanál v ledvinách), k častým projevům onemocnění však patří: nízký vzrůst, kolébavá chůze, coxa vara, genu varus/valgum, defektní chrup. Pozvolná progresie vede k chronickému selhání ledvin. U DN chybí příznaky klasické křivice jako např. tetanie, rachitický růženec nebo Harrisonova rýha.

Bartterův syndrom (BS)

Velké ztráty soli močí, hypokalemická alkalóza, hyperkalcémie a zvýšená diuréza patří k typickým projevům. Intenzita těchto nálezů je rozdílná, neboť BS má několik variant, vč. neonatální. Podrobnější údaje o BS byly nedávno publikovány (3).

Získaná onemocnění*Autoimunitní neuromyotonie (AN, Isaacův syndrom)*

Dysfunkce je draslíkový kanál motorického neuronu který se stává cílovým orgánem vytvářených autoprotíltek. Symptomatologie je podobná jiným myotoniím.

Literatura

1. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clinic Proc* 1999; 74: 1088–1094.
2. Bockenhauer D. Ion channels in disease. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 142–149.
3. Doležel Z. Bartterův syndrom v roce 1999. *Čs Pediat* 1999; 5: 227–231.
4. Doležel Z. Dětská nefrologie pro praxi – vybrané kapitoly diagnostiky a léčby. IDVPZ Brno 2001, 126 s.
5. OMIM Home Page-Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/Omim>.
6. Kato Z, Funato M, Orii KE, Saito K et al. Spinal muscular atrophy type 1 with anti-acetylcholine receptor antibody. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 293–294.
7. Kovács L (eds). Introduction to pediatrics. Comenius University Medical School Bratislava 2000, 232 s.
8. Rose MR, Griggs RC. Channelopathies of the nervous system. Boston, Mass., Butterworth-Heinemann 2001, 347 s.
9. Scheinman SJ, Guay WL, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; 340: 1177–1187.

Myastenia gravis (MG)

Autoprotílami jsou poškozeny acetylcholinové receptory v postsynaptickém úseku nervosvalové ploténky. Etiologie není známa, z pediatrického hlediska jde o onemocnění pozdější adolescence. Nejčastějšími příznaky (postiženo je více ženské pohlaví) bývají: rychlá unavitelnost svalů, ptóza očních víček, diplopie, dysartrie, dysfagie. Terapeutické ovlivnění není jednoduché (cholinergika, kortikoidy, thymektomie, plazmaferéza).

Identické poškození příslušného receptoru bylo nedávno popsáno u spinální svalové atrofie (6); je proto možné, že tento patofyziologický podklad může být i u jiných nervosvalových onemocnění manifestujících se v raném dětství.

Závěr

Rozvoj metod molekulární biologie umožnil poznat celulární/subcelulární úroveň některých onemocnění, jejichž manifestace je možná již v dětském věku. Kp reprezentují jednu z takových skupin chorob. I když frekvence výskytu některých z Kp není velká, je vhodné na tyto jednotky pamatovat v rámci široké diferenciální diagnostiky. Konečná diagnóza těchto onemocnění je nemožná bez vzájemné spolupráce pediatri, genetiků, neurologů a patologů. I přes dosažené pokroky přetrvává obtížné terapeutické ovlivnění některých Kp. Lze však předpokládat, že s poznáním genů kódujících tyto choroby budou vytvořeny základy jejich genové terapie. Podobně lze očekávat, že intenzivní výzkum medicínských věd jakými jsou fyziologie a patofyziologie, odhalí některé z doposud neznámých Kp.

10. Sršen Š, Sršňová K. Základy klinické genetiky a její molekulární podstata. Osveta, Martin 2000, 409 s.
11. Surtees R. Inborn errors of neurotransmitter receptors. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 374–380.
12. Surtees R. Inherited ion channel disorders. *Eur J Pediatr* 2000, Suppl 3: 159: S199–S203.
13. Štarha J, Doležel Z, Dostálková D. Liddleův syndrom (LS) – neobvyklá příčina arteriální hypertenze. *Čes-slov Pediat* 2000; 55: 244–247.
14. Vargová V, Veselý R, Podracká L, Šašík M. Osteoporóza z pohledu pediatra. *Lek Obz* 2000; 11: 353–355.
15. Vávrová V, Zemková D, Bartošová J, Macek M jr. Cystická fibróza. *Postgrad Med* 1999; 1: 24–32.
16. Wallace RH, Wang D, Singh R, Scheffer IE et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na(+) channel beta-1 subunit gene SCN1B. *Nature Genet* 1998; 19: 366–370.