

JAKÁ JE VAŠE DIAGNÓZA? ODPOVĚDI

Jaká je Vaše diagnóza?

Jaký by byl Váš postup?

Přesnou odpověď na příčinu fatálního průběhu přinesly až výsledky z laboratoře Ústavu dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK v Praze. Potvrdily naše počáteční podezření na metabolické onemocnění (jako nejpravděpodobnější jsme zvažovali poruchu beta-oxidace mastných kyselin), které se projevuje progredující kardiomyopatií. Metabolické vyšetření prokázalo nález dikarboxylové a 3-hydroxydikarboxylové acidurie a acidémie v profilu organických kyselin v moči a séru, výrazně sníženou koncentraci zejména volného karnitinu v krvi se zvýšeným podílem acylovaný/volný karnitin a zvýšeným podílem vylučovaných acylkarnitinů v moči. Také abnormální profil acylkarnitinů v krvi při vyšetření metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS – mass spectrometry) se zvýšenou koncentrací $C_{14}OH$, $C_{16}OH$, $C_{18}OH$ a C_{18} :1OH acylkarnitinů podporoval podezření na deficit LCHAD (long-chain- ω -3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) nebo deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP) (4). Definitivní potvrzení diagnózy deficitu LCHAD přineslo molekulárně-genetické vyšetření dítěte i obou rodičů. Byla nalezena nejčastější (prevalentní) mutace v genu pro LCHAD, u dítěte v homozygotním a u rodičů v heterozygotním stavu. Typický abnormální profil acylkarnitinů v dodatečně vyžádaném novorozeneckém screeningovém papírku dítěte potvrdil spolehlivost metody MS/MS v zachytu této závažné poruchy energetického metabolismu již při narození.

LCHAD: Porucha beta-oxidace dlouhých mastných kyselin vyvolaná deficitem LCHAD je autosomálně recesivní dědičnou poruchou metabolismu (7). Poprvé byla popsána v r. 1990 (5). Její frekvence není přesně známa, výskyt v naší populaci se odhaduje na 1:75 000 osob (6). Diagnostika je možná metabolickým vyšetřením vzorku moči, sbírané v atace obtíží, a pomocí vyšetření krve metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS). Toto vyšetření některé státy provádějí od počátku tohoto tisíciletí vyšetřením suché krevní kapky v rámci novorozeneckého screeningu (Německo, Holandsko, Švédsko, USA, Kanada). Prenatální diagnostika je dostupná. Genetickou podstatou onemocnění je přítomnost mutací v genech pro α i β podjednotku MTP, jehož součástí je i LCHAD. Tyto geny jsou uloženy na 2. chromozomu. U 70 % pacientů s deficitem LCHAD je v homozygotním stavu přítomna prevalentní mutace 1528 G > C. Další častou mutací je 583 G > D.

Porucha spočívá v neschopnosti oxidovat mastné kyseliny s dlouhým řetězcem a využívat je jako

zdroj energie. Toxické acylkoenzymy dlouhých mastných kyselin se hromadí v organismu. Mitochondriální beta-oxidace mastných kyselin (BOX MK) je přímým zdrojem energie pro srdeční a svalovou tkáň a v játrech zdrojem ketolátů pro energetické zajištění funkce centrální nervové soustavy a významně se podílí na zajištění energetických potřeb organismu při hladovění.

Klinický obraz onemocnění je velmi rozmanitý. První příznaky se většinou objevují do 3 let věku. Nejčastější jsou ataky akutního jaterního onemocnění s nálezem hypoketotické hypoglykemie provokované hladověním. Často dochází k rozvoji hypertrofické kardiomyopatie se svalovou slabostí. Stavky zvýšené zátěže organismu (horečka, akutní infekce) bývají provázeny významnou elevací kreatininkinázy a myoglobinurií. Někdy se objevuje senzomotorická neuropatie a retinitis pigmentosa. Přibližně polovina pacientů s deficitem LCHAD umírá buď při první atace, nebo při progresi onemocnění pod obrazem kardiopulmonálního selhání. Nepoznané případy končí ve vysokém procentu (40–90 %) náhlým úmrtím SIDS (Sudden Infant's Death Syndrom – syndrom náhlého úmrtí dítěte). Cca 15 % dětí s deficitem LCHAD má porod komplikovaný HELLP syndromem matky (předpokládá se, že příčinou jsou zvýšené metabolické nároky u heterozygotní matky v období posledního trimestru těhotenství a porodu), u 4 % dětí s deficitem LCHAD se u matky po porodu vyskytne AFLP syndrom (Acute Fatty Liver of Pregnancy) (2).

Léčba spočívá v prevenci hypoglykemií, frekventní výživě s omezeným přívodem tuků obsahujících mastné kyseliny s dlouhým řetězcem a přidavkem maltodextrinu a škrobů a oleji obohacenými MCT (Medium Chain Triglycerides – triglyceridy se středně dlouhým řetězcem), čímž se obchází metabolický blok v BOX MK. Substituce karnitinem je otázkou diskutovanou, na rozdíl od deficitu MCAD (porucha beta-oxidace mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem) se volí individuální přístup (3).

I případy včas diagnostikované a léčené mají nejistou prognózu, přesto v posledních letech mortalita klesá (1).

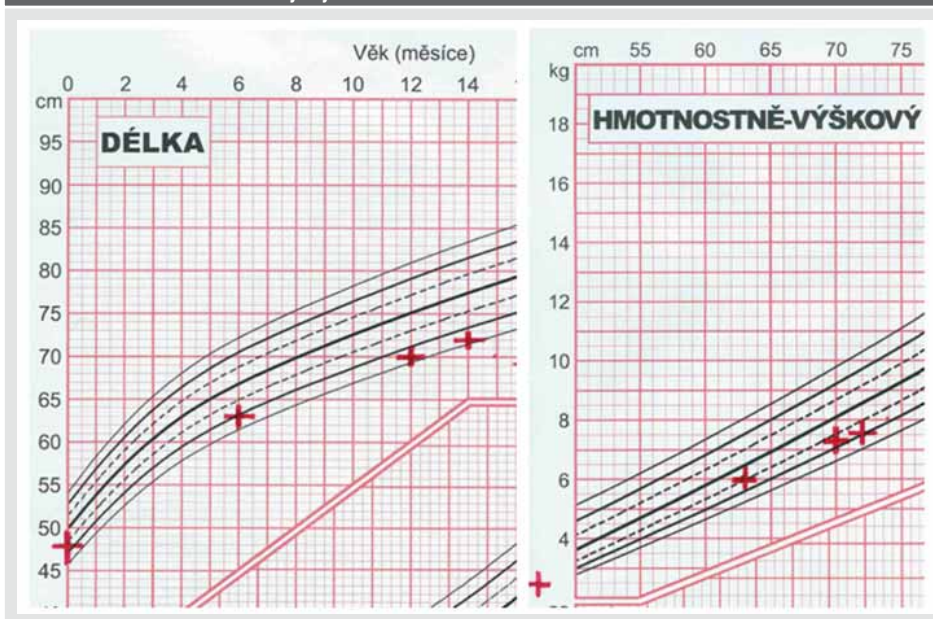
Diskuze závěrem

Nabízejí se zásadní otázky: Nedalo se této tragédii zabránit? Byla holčička do té doby opravdu zdravá? Nebyly patrné některé příznaky?

Domníváme se, že ano. K úvaze o podrobnějším vyšetření dítěte mohly vést tyto příznaky:

- Ranní zvracení, trvající řadu měsíců. Začalo v období, kdy rodina přestala dávat noční dávky stravy, a příčinou byly nejspíše ranní hypoglykemie po nočním hladovění. Po první ranní dávce stravy zvracení ustalo.
- Postupné oplošťování hmotnostní křivky a zpomalení růstu. Výška dívky ve 14. měsíci byla těsně nad 3. percentilem, v poměru hmotnosti k výšce dívka propadla po 6. měsíci z 25. na 10. percentil (obrázek 6).

Obrázek 6. Graf hmotnosti a výšky



JAKÁ JE VAŠE DIAGNÓZA?

- c) Hepatomegalie, nápadná tuhost jater způsobená jejich steatózou (tento náález však může být pouze v atace dekompenzace a nemusel být nálezem trvalým).
- d) Mírná psychomotorická retardace. Dívka pozdě ležla, v roce se sama neposadila, ale v 9. měsících se postavila a od roku měla snahu chodit kolem nábytku a dle matky i za ruku, slabikovala, údajně uměla pět slov. Tohoto opoždění si byl praktický lékař dítěte vědom, v dokumentaci je uvádí. Nebylo to však pro něj impulzem k ode-slání dítěte k dětskému neurologovi.
- e) Encefalopatie – „divný křik“, vzniklý ze stejné příčiny, na který však byla rodina zvyklá a považovala jej za normální.
- f) HELLP syndrom u matky při porodu mohl být vodítkem k pátrání po metabolické poruše. Incidence HELLP syndromu v běžné populaci je 0,2–0,5 %, tzn. 1 případ na 200–500 porodů. Při předpokládané incidenci deficitu LCHAD 1 : 75 000 (případně nižší) to však znamená,

že ze 150 rodiček s HELLP syndromem se nej-výše v jednom případě narodí dítě s LCHAD. Přesto by měl být HELLP syndrom u matky důvodem k pátrání po metabolické poruše dítěte, alespoň do okamžiku, než dojde v ČR k plánovanému rozšíření povinného screenin-gu metabolických poruch u všech novorozen-

ců za využití metody tandemové hmotnostní spektrometrie.

MUDr. Luděk Ryba

Dětské oddělení Nemocnice v Ústí nad Orlicí
Třída ČSA 1076, 512 18 Ústí nad Orlicí
e-mail: ludek.ryba@uo.hospital.cz

Literatura

1. den Boer Margarethe EJ, Ronald JA, Wanders et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients, PEDIATRICS 2002; 109(1): 99–104.
2. Gillingham, Melanie B, Purnell, Jonathan Q, Jordan, Julia et al. Effects of higher dietary protein intake on energy balance and metabolic control in children with long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) or trifunctional protein (TFP) deficiency. Molecular Genetics & Metabolism, 2007; 90(1): 64–69.
3. Mütze S, Ahillen I, Rudnik-Schoeneborn S et al. Neither maternal nor fetal mutation (E474Q) in the α -subunit of the trifunctional protein is frequent in pregnancies complicated by HELLP syndrome. Journal of Perinatal Medicine; 2007; 35(1): 76–78.
4. Sander J; Sander S; Steuerwald U et al. Neonatal screening for defects of the mitochondrial trifunctional protein. By: Molecular Genetics & Metabolism, 2005; 85(2): 108–114.
5. Wanders RJA, IJlst L, van Gennip AH, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of a new inborn error of mitochondrial fatty acid β -oxidation. J Inherit Metab Dis. 1990; 13: 311–314.
6. Wanders RJA, Vreken P, den Boer MEJ, et al. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA β -oxidation. J. Inherit Metab Dis. 1999; 22: 442–487.
7. Zeman J et al. Poruchy MCAD a LCHAD, Čes.-slov. Pediatr. 1998; 5: 251–255.