

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH

**ANEK BY MĚL PRAKTICKÝ LÉKAŘ VĚDĚT O DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCHÁCH
A MOŽNOSTECH JEJICH DIAGNOSTIKY**

MUDr. Sylvie Šťastná, CSc., MBA

Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK, Praha

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou stovky onemocnění s různými symptomy, typy dědičnosti a stupněm léčitelnosti. DMP by měly být běžnou součástí diferenciální diagnostiky jakéhokoliv onemocnění v jakémkoliv věku. Mnoho pacientů však diagnózu DMP uniká. Každá DMP by měla být vždy potvrzena na laboratorní úrovni v rámci tzv. selektivního screeningu. Diagnostika DMP je dostupná na úrovni metabolitů, enzymů/transportních proteinů, tkáně nebo DNA.

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

Med. Pro Praxi 2008; 5(6): 274–276

Dědičné metabolické poruchy

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou skupinou několika set různých onemocnění, která jsou způsobena deficitem aktivity apoenzymu, deficitem jeho kofaktoru nebo deficitem transportního proteinu. Základní příčinou je vždy změna na úrovni DNA nebo RNA. Důsledkem poruchy je hromadění substrátu či jeho patologických metabolitů nebo nedostatek produktu reakce, což vede buď pouze k lokálním nebo k systémovým projevům nemoci.

Skupina DMP byla původně definována jako enzymopatie, proto jsou DMP dědičné převážně autozomálně recesivně, některé z nich mají dědičnost X-vázanou, mitochondriální nebo autozomálně dominantní.

Incidence jednotlivých DMP je nízká, většinou 1 : 10 000 až 1 : 100 000 s výjimkami v obou směrech, ale celkový výskyt DMP je vysoký, incidence všech DMP se odhaduje na 1 : 1000 až na 1 : 600. Mnoho pacientů s DMP správné diagnóze uniká, takže incidence je možná podstatně vyšší. Hoffmann v roce 1994 odhadl, že 60 % pacientů s DMP v Německu nemá určenou diagnózu. Velké rozdíly v kalkulované incidenci v různých zemích jsou podmíněny především 3 faktory: skutečnou genetickou incidencí, potencovanou eventuálně i kosanguinitou, znalostmi lékařů a dostupností diagnostických metod. Zvláště vysoká incidence některých DMP je v určitých populačních izolátech (např. alkaptonurie v určitých oblastech Slovenska).

Rejstřík klinických projevů DMP je velmi široký a zahrnuje rozsáhlou škálu symptomů z různých systémů v různých kombinacích u jednotlivých onemocnění. Mohou se objevit v kterémkoli věku, nejčastěji v dětství, méně časté, ale nikoliv výjimečné jsou první příznaky v adolescenci či dospělosti. Některé klinické příznaky jsou vysoce specifické pro určitou DMP (např. třeshňová skvrna na očním pozadí), což

je významné pro jejich diagnostiku, jiné jsou nespecifické a jsou přítomny u řady DMP (např. hepatopatie či mentální deficit). Klinický průběh může být chronický (symptomy tabulka 1), někdy progresivní,

Tabulka 1. Klinické symptomy u DMP

Systém	Symptomy
Symptomy v graviditě	hypotrofie fetu, hypokineze až akineze fetu, neimunní hydrops fetalis, polyhydramnion, HELLP syndrom, AFLP
Symptomy u novorozence	malformace, hypotrofie, mikrocefalie, hypotermie, porucha sacího reflexu, problémy s kmením, opisthotonus, abnormální pohyby, RDS, apnoické pauzy, ikterus, sepse <i>E. coli</i>
Celkové symptomy	dysmorfie, stigmatizace, projevy střádání, hypotrofie, ataky dehydratace, abnormální zápach moči a potu, epistaxe, krvácivé projevy, hemolýza, tromboembolické příhody, horečka, opakované infekce, SCID, únavový syndrom, opožděná puberta, Reyův a Reye-like syndrom, časné úmrtí, neočekávané úmrtí, náhlé úmrtí
Neurologické symptomy	oligofrenie, mentální retardace, psychomotorická retardace, regres psychomotorického vývoje, demence, opožděný vývoj řeči, letargie, dráždivost, poruchy vědomí, koma, křeče, záchvatovitě onemocnění, infantilní spazmy, myoklonie, stroke-like epizody, extrapyramidové příznaky, hypotonie, hypertonie, corpus callosum – ageneze nebo hypoplasie, makrocefalie, mikrocefalie, atrofie cerebrální, atrofie kortikální, leukodystrofie, demyelinizace, ataxie, cerebellární symptomy, cerebellární atrofie nebo hypoplasie, hyporeflexie, areflexie, hyperreflexie, periferní neuropatie
Psychiatrické symptomy	poruchy chování, hyperaktivita, sebepoškozování, psychotické symptomy, autistický rys
Oční symptomy	porucha zraku až slepota, oftalmoplegie, abnormální oční pohyby, strabismus, nystagmus, ptóza víčka, glaukom, korneální zákal a depozita, opacita čočky až katarakta, ektopie čočky, myopie, retinitis pigmentosa, třeshňová skvrna na očním ozadí, atrofie optiku
Symptomy postižení sluchu	postižení sluchu až hluchota, hyperacusis
Gastrointestinální symptomy	makroglosie, hyperplazie gingiv, gotické patro, neprospívání, ataky zvracení, intolerance některé složky potravy, bolesti břicha, chronický průjem, ileus, hepatomegalie, splenomegalie, ikterus, cholestáza, steatóza jater, adenomy jater, cirhóza jater, karcinom jater, ascites, portální hypertenze, jaterní dysfunkce až selhání, cholelitiáza, akutní pankreatitida
Renální symptomy	renální kolika, urolitiáza/nefrolitiáza, nefrokalcinóza, tubulopatie, abnormální barva moči, abnormální zápach moči, nefromegalie, renální cysty, akutní selhání ledvin, chronická renální insuficience
Svalové symptomy	myopatie, svalová slabost, intolerance cvičení, svalové křeče, únavnost, bolesti svalů, atrofie svalů, selhání respiračních svalů, ragged-red fibres
Kardiální symptomy	kardiomyopatie hypertrofická, kardiomyopatie dilatační, endokardiální fibroelastóza, vrozené srdeční vady, získané postižení chlopní, arytmie, poruchy vedení vzruchu převodním systémem, srdeční selhání
Respirační symptomy	intersticiální pneumopatie, respirační insuficience, ataky hyperventilace
Kostní symptomy	malý vzrůst, opoždění růstu, vysoký vzrůst, dysproporcionální kostra, kyfóza, hyperlordóza, křivice, arthritida, dysostosis multiplex, bolesti kostí, osteoporóza, arachnodaktylie, kontraktury, tečkovité kalcifikace, syndaktylie
Kožní symptomy	angiokeratomy, hyperkeratóza, fotosenzitivita, zvýšené ochlupení, snížené ochlupení, světlé vlasy, pili torti, trichorrhexis nodosa
Endokrinní symptomy	kongenitální adrenální hyperplazie, adrenální insuficience, diabetes mellitus, hypotyreóza

Tabulka 2. Akutní klinické symptomy u DMP

Systém	Symptomy
Akutní symptomy v graviditě	HELLP syndrom, AFLP
Akutní symptomy u novorozence	hypotermie, porucha sacího reflexu, problémy s krmením, opisthotonus, abnormální pohyby, RDS, apnoické pauzy, ikterus, sepse <i>E. coli</i>
Akutní celkové symptomy	ataky dehydratace, abnormální zápach moči a potu, epistaxe, krvácivé projevy, hemolýza, tromboembolické příhody, horečka, Reyův a Reye-like syndrom, časné úmrtí, neočekávané úmrtí, náhlé úmrtí
Akutní neurologické symptomy	letargie, dráždivost, poruchy vědomí, koma, křeče, infantilní spazmy, myoklonie, stroke-like episody, extrapyramidové příznaky, ataxie, cerebellární symptomy
Akutní psychiatrické symptomy	poruchy chování, hyperaktivita, sebepoškozování, psychotické symptomy, autistické rysy
Akutní gastrointestinální symptomy	neprospívání, ataky zvracení, intolerance některé složky potravy, bolesti břicha, opakované průjmy, hepatomegalie, ikterus, jaterní dysfunkce až selhání, akutní pankreatitida
Akutní renální symptomy	renální kolika, abnormální zápach moči, abnormální barva moči, akutní selhání ledvin
Akutní svalové symptomy	svalová slabost, intolerance cvičení, svalové křeče, únavnost, bolesti svalů
Akutní kardiální symptomy	kardiomyopatie dilatační, arytmie, poruchy vedení vzruchu převodním systémem, srdeční selhání
Akutní respirační symptomy	respirační insuficience, ataky hyperventilace
Akutní kostní symptomy	bolesti kostí, osteoporóza
Akutní kožní symptomy	fotosenzitivita
Akutní endokrinní symptomy	adrenální insuficience, diabetes mellitus

pro některé DMP jsou typické opakované akutní dekompenzace, způsobené intoxikací patologickými metabolity (symptomy tabulka 2).

DMP nelze diagnostikovat pouze na klinické úrovni. Významnou vstupní informaci může přinést rutinní biochemické vyšetření (tabulka 3), rutinní hematologické vyšetření (tabulka 4) a zobrazovací vyšetřovací metody.

Laboratorní diagnostika DMP (tabulka 5) probíhá buď jako populační screening u všech osob v určitém segmentu populace (např. novorozenecký screening hyperfenylalaninémie/fenylketonurie (HPA/PKU) nebo screening HPA u gravidních) nebo jako selektivní, tj. výběrový screening u vybraných osob, které mají příznaky, jež vedly k podezření na některou z DMP. Řada z DMP nemá jednoznačný obraz na úrovni rutinních biochemických a hematologických vyšetření, zobrazovacích metod ani při standardních biotických vyšetření a pro jejich diagnostiku je zásadní cílené vyšetření metabolitů, enzymů/transportních proteinů, vyšetření tkáně či analýza DNA, eventuálně RNA.

Některé DMP, zvláště poruchy metabolismu aminokyselin, poruchy metabolismu sacharidů a mastných kyselin, jsou **léčitelné** speciálními

Tabulka 4. Hematologické symptomy u DMP

Vyšetření	Nález
Krevní obraz	anémie, anémie megaloblastická, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie, retikulocytóza, trombocytóza
Hemokoagulace	koagulopatie
Cytologie	vakuoly v lymfocytech, pěnivité buňky v kostní dřeni

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 nativních a kultivovaných choriových klících nebo v kultivovaných amniocytech.

Laboratorní diagnostika dědičných metabolických poruch

Dědičné metabolické poruchy (DMP) by měly být běžnou součástí diferenciální diagnostiky jakéhokoliv onemocnění v jakémkoliv věku, tak jako vždy zvažujeme zánět, poranění, nádor nebo genetické onemocnění. Diagnóza DMP by měla být vždy potvrzena laboratorním vyšetřením. Včasná diagnóza DMP někdy umožní využití současných terapeutických postupů. Diagnóza u probanda by měla být

Tabulka 3. Biochemické symptomy u DMP

Vyšetření	Nález
Glukóza	hypoglykémie, hyperglykémie, glykosurie
Amoniak	hyperammonémie
Acidobazická rovnováha	metabolická alkalóza, metabolická acidóza, laktátová acidóza, ketoacidóza, respirační alkalóza
Laktát	hyperlaktacidémie, hyperlaktacidurie
Kyselina močová	hyperurikémie, hypourikémie
Ketolátky	hyperketotické stavy, hypoketonémie nalačno
Transaminázy	hepatocelulární dysfunkce
Bilirubin	hyperbilirubinémie
Cholesterol	hypercholesterolémie, hypocholesterolémie
Triacylglyceroly	hypertriacylglycerolémie, pseudo-hypertriacylglycerolémie
Kreatinin	hypokreatininémie
Myoglobin	myoglobinémie, myoglobinurie
Oxaláty	hyperoxalurie
Sacharidy	melliturie

vždy stanovena na takové úrovni, aby mohlo být kdykoliv v budoucnosti poskytnuto v širší rodině genetické poradenství pro určité definované onemocnění, eventuálně provedena prenatální diagnostika, bez ohledu na to, zda rodina aktuálně plánuje další těhotenství nebo ne. Např. je velmi obtížné a často nemožné zpětně s odstupem let řešit diagnostiku probanda, který již nežije a není k dispozici žádný jeho biologický materiál.

Selektivní screening může probíhat na úrovni metabolitů, enzymu/transportního proteinu, tkáně (vyšetření histologické, histochemické a elektronmikroskopické) nebo na úrovni DNA. Jednotlivé úrovně mají v diagnostickém procesu u různých DMP různou specifickou hodnotu. Ideální stav je možnost identifikovat poruchu na více úrovních, což dává největší stupeň jistoty správnosti diagnostiky. Vyšetření je většinou kompromisem mezi technickou proveditelností, léčebnou nezbytností a finanční nákladností.

Tabulka 5. Vyšetření pro diagnostiku DMP

Vyšetření	Obsah vyšetření
Postnatální vyšetření	novorozenecký screening hyperfenylalaninémie/fenylketonurie hypotyreóza kongenitální adrenální hyperplazie DMP tandemovou hmotnostní spektrometrií (2009?) selektivní screening
Prenatální vyšetření	vyšetření osob, které mají symptomy vedoucí k podezření na DMP vyšetření ke zjištění, zda je plod postižen DMP, která byla prokázána v rodině; je možné pouze tehdy, pokud byla u probanda stanovena přesná diagnóza
Postmortální vyšetření	vyšetření v případě SIDS, náhlého, neočekávaného nebo neodvratitelného úmrtí, pokud není dokončena diagnostika DMP zamrazit: 5 ml plazmy, 5 ml celé krve, 20 ml moči, 1, 5 ml likvoru, krevní papírek; zamrazit tkáň (játra, sval, myokard) při min. -40 °C; založit tkáňovou kulturu fibroblastů přiložit epikrizu, zprávy, pítevní protokol

Nejširší diagnostické možnosti jsou na úrovni metabolitů (tabulka 6). Diagnostika zahrnuje vyšetření intermediátů metabolismu aminokyselin, sacharidů, oligosacharidů, glykosaminoglykanů, purinů, pyrimidinů, lipidů a dalších látek. Předpokladem pro biochemickou a lékařskou interpretaci nálezů jsou informace o pacientově věku, rodinné a osobní anamnéze, aktuální symptomatologii klinické, laboratorní a symptomech získaných zobrazovacími metodami, o výživě, medikaci a předpokládané diagnóze.

Zvláštní pozornost by měla být věnována pacientům s **akutně nebo intermitentně probíhajícími DMP**. Tito pacienti jsou ohroženi rizikem úmrtí během akutní ataky. Jde vždy o urgentní situaci vyžadující rychlou diagnostiku a využití specifické léčby. Vyšetření metabolitů provedené v mezidobí mezi 2 atakami dekompenzace může být negativní a je nutné ho opakovat při příští akutní atace. Potvrzení diagnózy akutní DMP může u některých DMP snížit riziko úmrtí pacienta během příští akutní dekompenzace na minimum, např. u deficitu MCAD (porucha oxidace mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem).

Vyšetření na vyšší úrovni (enzymy, DNA, tkáně) jsou indikována přísně individuálně a po předchozí dohodě mezi ošetřujícím lékařem a lékařem diagnostického centra.

Také při **úmrtí** osoby jakéhokoliv věku **z nejasné příčiny** by měla být diferenciálně diagnosticky zvažována možnost DMP. Je nutno uchovat veškerý dostupný biologický materiál, eventuálně ještě získat další materiál, a případ konzultovat s lékařem diagnostického centra včetně postmortálního odběru vzorků tkání (nekropsie) (tabulka 5).

Vzhledem ke komplikovanosti laboratorního diagnostického procesu, nutnosti složitosti, finančně náročného přístrojového vybavení a vysoce specializovaného vzdělání personálu je nezbytné tuto péči soustředit do vybraných center, která jsou schopná poskytnout komplexní diagnostický a terapeutický servis na vysoké úrovni. Pracoviště nabízející selektivní screening v oblasti DMP musí být schopna poskytnout vyšetření akutních DMP do 24 hod. po dodání vzorků, zajištění specializovaného vyšetření na zahraničním pracovišti, urgentní léčbu akutních onemocnění a dekompenzovaných pacientů, dlouhodobou dietní a symptomatickou léčbu, psychologické poradenství a genetické poradenství včetně zajištění prenatální diagnostiky.

Literatura

1. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. Praha: Triton, 2008 (v tisku) (překlad z angličtiny, klasická učebnice se systematickým přehledem DMP)
2. Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism – past, present and future, Eur J Pediatr 1994; 153 (Suppl 1): S2–S8.
3. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J et al. Dědičné metabolické poruchy. Praha: Grada, 2005: 416 s. (překlad z angličtiny, diferenciální diagnostika systémem „od symptomu k diagnóze“)
4. Scriver CR, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th Edition: McGraw-Hill, 1995.

Tabulka 6. Seznam vyšetření – metabolity

Metabolismus	Vyšetření (metabolit)
Vyšetření aminokyselin a organických kyselin	aminokyseliny, fenylalanin a tyroxin, biotinidáza, disulfidy, homocitrulin, homocystein, organické kyseliny, sukcinylaceton
Vyšetření metabolismu sacharidů	galaktitol, galaktóza/galaktóza-1-fosfát, glykogen, redukující látky, sacharidy
Vyšetření metabolismu purinů, pyrimidinů a pterinů	kyselina močová, kyselina orotová, profil purinů a pyrimidinů, screening deficitu adenylosukcinázy, uromodulin, profil pterinů
Vyšetření mukopolysacharidóz a glykoproteinóz	mukopolysacharidy, oligosacharidy
Screening mitochondriálních onemocnění	laktát, pyruvát, 3-hydroxybutyrát
Vyšetření peroxizomálních poruch	VLCFA, kyselina fytanová
Vyšetření poruch metabolismu kreatinu	guanidinoacetát
Vyšetření poruch oxidace mastných kyselin	karnitin, acylkarnitiny

Personál metabolického centra tvoří lékaři různých klinických specializací, biochemici, genetici, analytici, dietní sestry, psycholog, eventuálně sociální pracovníci. Cílem jejich společného snažení je zachyt co největšího počtu DMP v populaci, včasné zahájení léčby pacientů s léčitelnými DMP a dlouhodobá komplexní péče o diagnostikované pacienty.

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

Zásady racionální diagnostiky DMP

S klinickými i laboratorními projevy DMP by měli být obeznámeni lékaři všech odborností, včetně praktických lékařů, neboť díky rozmanitosti klinických i laboratorních příznaků a významné incidenci DMP je velmi pravděpodobné, že se s těmito pacienty 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 epikrízy 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 sdělit o pacientovi co nejvíce informací. 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 diagnostikovaných pacientů.

Závěr

DMP jsou významnou příčinou mortality a dlouhodobé morbidit ve všech věkových kategoriích. Mnoho pacientů s DMP s chronickým postižením má za sebou řadu diagnostických hospitalizací, aniž bylo pomýšeno na DMP. Pozdní diagnóza DMP s akutní dekompenzací výrazně zhoršuje již tak vážnou prognózu pacienta, může vést k úmrtí pacienta bez stanovení diagnózy a eventuálně k narození stejně postižených sourozenců. Pokud pacient 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 genetické poradenství eventuálně prenatální diagnostiku.

Usilujeme o zlepšení diagnostiky DMP v České republice tak, abychom se co nejvíce přiblížili vysoké úrovni diagnostiky DMP v západní Evropě. Základem efektivity diagnostického procesu je kvalita diagnostických úvah v první linii zachytu a dobrá kooperace 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.

MUDr. Sylvie Šťastná, CSc., MBA

Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK
Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2
e-mail: sylvie.stastna@vfn.cz