

DEDIČNÉ METABOLICKÉ PORUCHY V SÚČASNOSTI

Katarína Fabriciová

I. Detská klinika DFNSP a LF UK, Bratislava

V článku je stručne charakterizovaná podstata dedičných metabolických porúch s prihliadnutím na ich delenie podľa úrovne metabolickej poruchy. V každej skupine je stručný opis klinických symptómov, možnosť súčasnej diagnostiky a dostupnej terapie. V závere je objasnená podstata selektívneho skríningu, potrebného k diagnostike väčšiny týchto chorôb.

Kľúčové slová: dedičné metabolické poruchy, deficit enzýmu, metabolická kríza, selektívny skrínig.

Kľúčové slová MeSH: poruchy metabolizmu, vrodené – diagnostika, terapia; enzýmy – deficit; skrínig hromadný.

CURRENT OVERVIEW OF THE HEREDITARY METABOLIC DISORDERS

Characteristics of inborn metabolic disorders are presented according to the classification and the level in the metabolic pathway. Clinical description, actual diagnostic procedures and therapeutic approaches are given subsequently. Finely selective screening measurements are listed.

Key words: Inborn metabolic disorders, enzyme deficiency, metabolic crisis, selective screening.

Key words MeSH: metabolism, inborn errors – diagnosis, therapy; enzymes – deficiency; mass screening.

Via pract., 2006, roč. 3 (10): 452–454

Od začiatku 20. storočia, keď Garrod opísal prvé 4 metabolické ochorenia – alkaptonúriu, albinizmus, cystinúriu a pentozúriu – sa spektrum definovaných dedičných metabolických porúch (DMP) rozšírilo do tej miery, že lekár venujúci sa tejto problematike ju nemôže obsiahnuť v celej šírke a dynamike, ktorá je najmä v poslednom období pre dedičné metabolické ochorenia charakteristická.

V minulosti raritné, smrteľne prebiehajúce ochorenia sa v súčasnosti diagnostikujú oveľa častejšie (výskyt fenylketonúrie sa udáva približne 1 : 10 000, poruchy cyklu močoviny 1 : 8 000 – 10 000) a veľakrát sa dajú terapeuticky ovplyvniť.

Pomocou nových laboratórnych vyšetrení – plynová chromatografia, hmotnostná spektrometria – možno tieto ochorenia diagnostikovať aj v bezpríznakovom období. V niektorých krajinách sa práve vďaka nim výrazne rozšírilo spektrum novorodeneckého skríningu. Jednoznačným potvrdením diagnózy je dôkaz enzýmového deficitu alebo DNA diagnostika, ktorá následne umožňuje aj prenatálnu diagnostiku.

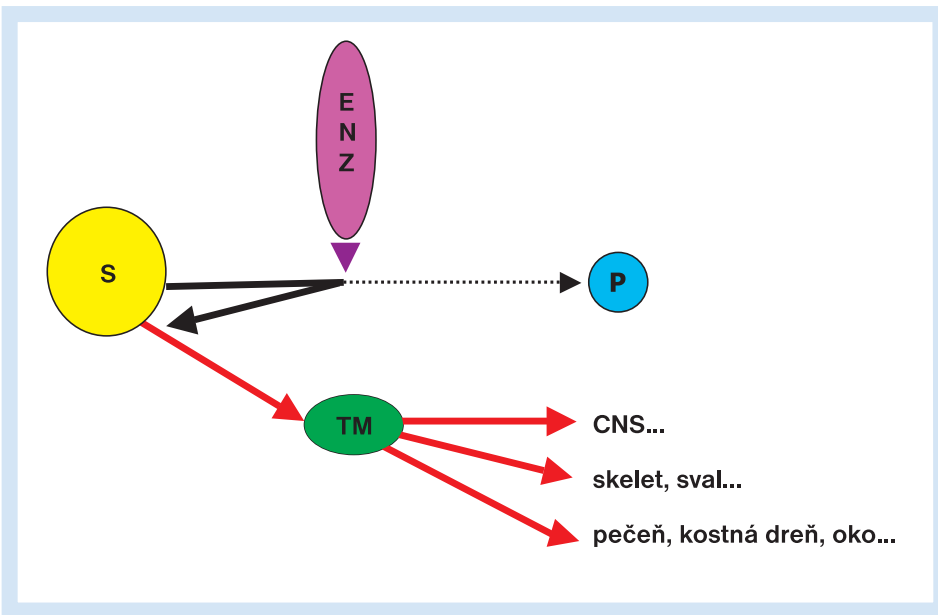
Terapia diétou je na vysokej úrovni. Diétne preparáty pre aminoacidopatie, organické acidúrie umožňujú nielen dobrú metabolickú kompenzáciu s dostatkom všetkých živín, potrebných k primeranému vývoju pacienta, ale sú stále viac chuťovo vyhovujúce.

Od 90. rokov minulého storočia je známa substitučná enzýmová terapia niektorých lyzozómových ochorení. Skúsenosť s transplantáciou orgánov (kostná dreň, pečeň) ako riešenie deficitu enzýmu je u viacerých typov DMP.

Podstata DMP

DMP sú definované ako poruchy metabolizmu následkom dedične podmieneného deficitu enzýmu

Schéma 1. Podstata DMP: Dôsledkom deficitu enzýmu alebo transportného proteínu (ENZ) sa v organizme hromadí substrát (S), ktorý nemôže byť metabolizovaný na produkt (P) alebo transportovaný na miesto určenia. Klinické príznaky – poškodenie rôznych orgánov – vznikajú následkom toxických účinkov patologicky vysokej koncentrácie substrátu, jeho metabolitov (TM) alebo sú dôsledkom chýbania produktu.



alebo transportného proteínu. Dôsledkom tohto deficitu sa v organizme hromadí substrát, ktorý nemôže byť metabolizovaný na produkt alebo transportovaný na miesto svojho určenia (schéma 1).

Narušená je rovnováha danej biochemickej cesty a klinické symptómy, charakteristické pre to ktoré ochorenie, sú spôsobené zvýšenou koncentráciou substrátu a jeho náhradných metabolitov, často pre organizmus toxických alebo deficitom produktu.

DMP sa delia na skupiny podľa rôznych kritérií:

- podľa priebehu (akútne, subakútne a chronické),
- podľa veku manifestácie (neonátálne, detské a adultné).

Podľa úrovne poruchy metabolizmu ich delíme na tri veľké skupiny:

- poruchy intermediárneho metabolizmu,
- poruchy biosyntézy a degradácie komplexných molekúl,
- poruchy neurotransmiterov a príbuzné poruchy.

DMP podľa úrovne porúch metabolizmu

Poruchy intermediárneho metabolizmu

Poruchy intermediárneho metabolizmu (nazývajú sa aj „intoxikačné“ DMP) zahŕňujú:

Obrázok 1. Gastrostómia u pacienta s metylmalónovou acidúriou. Cez gastrostómiu je podávaná kompletná dávka aminokyselinového preparátu a asi 60 % celkovej diéty pre výrazné nehtutenstvo dieťaťa, spôsobeného základným ochorením. (S láskavým dovolením rodičov dieťaťa.)



- poruchy metabolizmu aminokyselín,
- aminoacidopatie,
- organické acidúrie,
- porucha detoxikácie amoniaku,
- poruchy energetického metabolizmu,
- porucha metabolizmu mitochondrie,
- porucha β -oxidácie mastných kyselín, cyklu karnitínu a ketogenézy,
- poruchy metabolizmu a transportu sacharidov,
- poruchy metabolizmu vitamínov, minerálov.

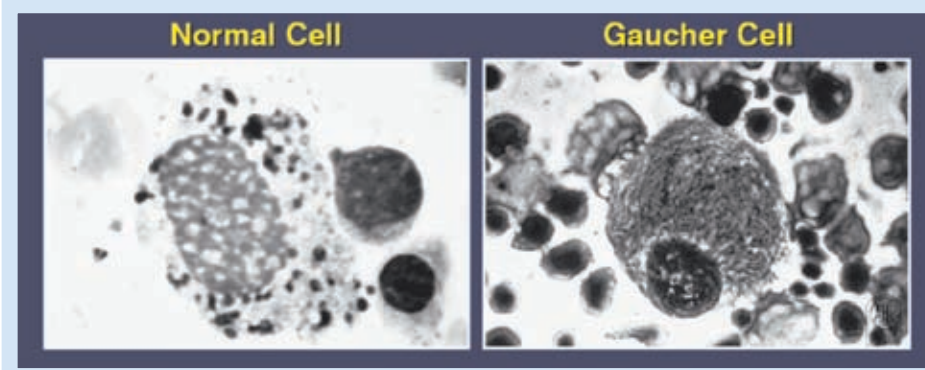
Priebeh ochorenia je charakterizovaný akútnym zhoršením – dekompenzáciou, krízou – spôsobenou nahromadením toxicky pôsobiaceho substrátu (napr. amoniaku), intermediárnych metabolitov (oxokyselín) alebo deficitom produktu (hypoglykémia pri poruche glukoneogenézy). Atak dekompenzácie je najčastejšie vyvolaný zvýšenými nárokmi na metabolizmus: akútnym ochorením s katabolizmom alebo zvýšeným príjmom stravy nevhodnej pre danú poruchu (vyšší príjem bielkovín, cukrov, alebo tukov).

Kedy budeme v diferenciálnej diagnostike uvažovať o tomto type ochorenia?

V novorodeneckom veku je priebeh často typický: klinický stav zdravého donoseného novorodenca sa náhle zhorší po bezpríznakovom období troch až štyroch dní. Objavuje sa letargia, apnoické pauzy, vracanie, hepatomegália, kŕče, porucha vedomia až kóma. Symptómy sa nezriedka dávajú do súvisu so sepsou alebo CNS infekciou, zápalové markery a bakteriologické vyšetrenie sú však negatívne. U malých dojčiat sa ochorenie manifestuje často po predĺžení nočnej stravovacej pauzy, taktiež v súvisi s gastroenteritídou, febrilným ochorením, keď napriek bežnému terapeutickému postupu sa klinika pacienta (napr. stav vedomia, kŕče) nelepšuje alebo paradoxne zhoršuje.

Prvá kríza sa môže zaznamenať až v dospelosti – v prípade kombinácie ľahšieho enzýmového deficitu a najmä katabolického stavu (infekcia, operácia, steroidná liečba, hladovanie).

Obrázok 2. Punkcia kostnej drene: vľavo nález v norme, vpravo prítomné typické Gaucherove bunky



Diagnostika sa opiera o zachytenú metabolickú acidózu, hypoglykémiu, hyperamonémiu, zvýšenú hodnotu laktátu, špecificky zmenený aminogram v plazme alebo zmeny profilu organických kyselín v moči, profil acylkarnitínov v sére.

V období akútnej krízy sa na odstránenie vysokej koncentrácie toxických metabolitov (amoniak, organické kyseliny) využíva hemodialýza, hemoperfúzia, peritoneálna dialýza a špeciálna farmakoterapia. Po zvládnutí krízy nasleduje u liečiteľných DMP terapia špeciálnou diétou a symptomatickou liečbou, ktorá pri niektorých ochoreniach môže zabezpečiť normálny psychomotorický vývoj dieťaťa. Na dlhodobé podávanie potrebnej energie, predpísanej diéty a liečiv sa u detských pacientov často využíva nazogastrická sonda alebo gastrostómia (obrázok 1).

Prognóza pacientov závisí:

- od zostatkovej aktivity deficitného enzýmu, ktorá určuje stupeň závažnosti DMP a u liečiteľnej DMP limituje jej terapeutické ovplyvnenie,
- od rýchlosti zvládnutia prvej krízy a rozsahu orgánového poškodenia,
- od ďalšieho priebehu ochorenia, počtu a závažnosti následných kríz, compliance pacienta a rodiny.

Poruchy biosyntézy a degradácie komplexných molekúl

Do tejto skupiny patria:

- poruchy metabolizmu purínov a pyrimidínov,
- lyzozómové ochorenia (mukopolysacharidózy, oligosacharidózy, sfingolipidózy, mukolipidózy, lyzozómové transportné poruchy),
- peroxizómové poruchy (Zellwegerov syndróm, Refsumova choroba),
- poruchy metabolizmu sterolov (Smith-Lemli-Opitz syndróm),
- poruchy metabolizmu žlčových kyselín,
- poruchy glykozylácie,
- poruchy metabolizmu lipoproteínov.

Pre DMP tejto skupiny je charakteristická pomalá progresia klinických symptómov. Postupne sa môžu vyvíjať kostné deformity, organomegália, ané-

mia, známky poškodenia CNS, katarakta, regres mentálnych schopností. Nie je typická manifestácia akútnymi krízami. Často bývajú laboratórne „nemé“, špeciálne vyšetrenia uvedené v prvej skupine sú prevažne negatívne. Dôležité je zamerať sa na vyšetrenie oligosacharidov, sialyloligosacharidov a glykozaminoglykanov moči.

Diagnosticky nápomocné je vyšetrenie krvného náteru alebo punkcie kostnej drene (prítomnosť typických patologických buniek najmä pri m. Gaucher /obrázok 2/, chorobe Niemann Pick, vakuolizované lymfocyty pri niektorých oligosacharidózach), očné vyšetrenie (katarakta, čerešňová škvrna na očnom pozadí, nález patologických hmôt v spojivke a rohovke), môžu byť charakteristické kostné zmeny na základnej RTG snímke (Erlenmayerove deformity u m. Gaucher /obrázok 3/), kožné afekcie (angiokeratómy u Fabryho choroby).

Často už v novorodeneckom období prítomné multiorgánové postihnutie (CNS, oči, pečeň, skelet) spolu s dysmorfnými zmenami sú charakteristické pre peroxizómové poruchy, u ktorých ku diagnostike pomáha vyšetrenie spektra veľmi dlhých mastných kyselín v sére.

Obrázok 3. Erlenmayerove deformity distálnych častí femuru u pacienta s m. Gaucher. Strata normálnej konkavít v oblasti metafýz následkom porušenej osteoblastickej a osteoklastickej rovnováhy



Konečná diagnóza je na podklade dôkazu deficitu enzýmu a DNA diagnostiky. Väčšina ochorení z tejto skupiny sa nedá priaznivo terapeuticky ovplyvniť. Zlom v liečbe lyzozómových ochorení znamenali 90-te roky minulého storočia, keď sa začala substitučná enzýmová liečba (ERT) Gacherovej choroby. V súčasnosti je ERT známa u m. Gaucher, m. Fabry, mukopolysacharidózy I. a IV. typu a Pompeho chorobe. Táto kauzálna liečba pri včasnom začiatku môže zabrániť vzniku ireverzibilných orgánových zmien. Vyžaduje pravidelné celoživotné podávanie enzýmu intravenózne v intervale jedného až dvoch týždňov. K jej negatívam patrí v súčasnosti veľká finančná náročnosť. Možnou alternatívou ERT u menej závažného I. typu Gaucherovej choroby sa v posledných rokoch stala liečba blokádu syntézy substrátu. Liek sa podáva perorálne.

Prognóza v súčasnosti neliečiteľných ochorení tejto skupiny závisí od ich typu; často dochádza k postupnému regresu v oblasti neurologických funkcií, smrti následkom kardiálneho, renálneho alebo respiračného zlyhania.

Poruchy neurotransmiterov a príbuzné poruchy

Najmladšia skupina metabolických ochorení, ktoré spôsobujú ťažkú metabolickú encefalopatiu:

- porucha metabolizmu glycínu a serínu,
- poruchy metabolizmu pterínu a biogénnych amínov,
- poruchy metabolizmu γ -aminobutyátu,
- ďalšie neurometabolické poruchy.

Klinické prejavy uvedených ochorení sú veľmi rôznorodé. Neketotická hyperglycémia sa najčastejšie manifestuje ako závažné neurologické ochorenie s kŕčmi a kómou už v prvých dňoch života. Pri poruchách biogénnych amínov je charakteristický detský parkinsonizmus s ptózou, miózou a okulogyrickými krízami.

Na diagnostiku tejto skupiny je nutné vyšetrenie mozgovomiešneho moku so zameraním na koncentráciu aminokyselín (najmä glycínu, serínu), biogénnych amínov, tetrahydrobiopterínu. Diagnostické môže byť vyšetrenie magnetickou spektroskopiou (Kanavanova choroba).

Terapia u väčšiny ochorení 3. skupiny je len podporná, nezastaví progresiu ochorenia, často výrazne zhoršujúcu kvalitu života a dĺžku prežívania pacientov.

Skríning a selektívny skríning v diagnostike DMP

V súčasnosti je na Slovensku zákonom ustanovený celoplošný novorodenecký skríning *fenylketonúrie, kongenitálnej hypotyreózy a kongenitálnej adrenálnej hyperplázie*. U ostatných dedičných metabolických porúch je diagnostika postavená na selektívnom skríningu, to znamená, že po zhodnotení **už prítomných** klinických symptómov sú pre podozrenie na prítomnosť DMP realizované laboratórne a konziliárne vyšetrenia. Niektoré symptómy môžu suponovať na konkrétne metabolické poruchy – napr. marfanoidný habitus a ektopia šošovky na homocystinúriu.

Inokedy len nešpecifické príznaky – oneskorenie psychomotorického vývoja, kŕče – nás nútia využiť široké spektrum laboratórných, zobrazovacích, konziliárnych vyšetrení a podľa ich výsledkov pri pretrvávajúcom podozrení na DMP zamerať ďalší diagnostický postup určitým smerom.

Klinickú selekciu vykonávajú najmä neonatológovia a pediatri, ale významne sa na nej podieľajú aj neurológovia, oftalmológovia a genetici.

V záujme pacienta je, aby najmä liečiteľná DMP bola rozoznaná v štádiu ešte minimálnych alebo reverzibilných orgánových zmien, keď adekvátna terapia môže znamenať dobrú prognózu pacienta a lepšiu kvalitu života. To predstavuje kvalitnú edukáciu nielen špecialistov, ale aj lekárov prvého kontaktu, ktorí sa na rozpoznaní DMP môžu významnou mierou podieľať.

Literatúra

1. Bzdúch V, Behúlová D, Fabriciová K, Benedeková M. Význam spolupráce s inými pracoviskami pri klinickej selekcii dedičných metabolických porúch. Zborník prác z celoslovenskej pediatrickej vedeckej konferencie I. DK DFNSP a LF UK, 2000: 15–17.
2. Deodato F, Boenzi S, Rizzo C, Abeni D, Caviglia S, Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Inborn errors of metabolism: an update on epidemiology and on neonatal-onset hyperammonemia. *Acta Paediatr Suppl* 2004, 93 (445): 18–21.
3. Hoffmann GJF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. Dedičné metabolické poruchy, Grada Publishing, 2006.
4. Hyánek J. Dedičné metabolické poruchy – základné biochemické, klinické a genetické aspekty. Avicenum, Praha, 1991.
5. Leonard JV, Walter JH, McKiernan PJ. The management of organic acidemias, the role of transplantation. *J.Inherit Metab Dis* 2001, 24 (2): 309–311.
6. Nagarajan S, Enns GM, Millan MT, Winter S, Sarwal MM. Management of methylmalonic acidemia by combined liver-kidney transplantation. *J Inherit Metab Dis* 2005, 28 (4): 517–524.
7. Nyhan WL, Gargus JJ, Bayle K, Selby R, Koch R. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr* 2002, 161 (7): 337–339.
8. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: Efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005, 27 (8): 1215–1224.
9. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage efficacy and adverse effects in 33 patient treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993, 82 (2), 403–416
10. Fleming DR, Henslee-Downey PJ, Ciocci G, Romond EH, Marciniak E, Munn RK, Thompson JS. The use of partially HLA-mismatched donors for allogeneic transplantation in patients with mucopolysaccharidosis-I. *Pediatr Transplant*. 1998 Nov; 2 (4): 250–253.
11. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, Pastore A, Rizzo C, Orzalesi M, et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *PediatrNephrol* 2001, 16 (11): 862–867.
12. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum - manual of metabolic paediatrics*. 2nd ed, Stuttgart-Schattauer, 2004

DMP a dospelosť

Typickým obdobím manifestácie DMP je detský vek, a to je dôvod, prečo sa im venujú predovšetkým lekári z radov pediatrov a detských neurológov. Avšak najmä ochorenia 2. skupiny majú postupný vývoj a môžu byť klinicky manifestované až v dospelosti, tak ako niektoré „intoxikačné“ DMP s ľahším stupňom enzýmového deficitu. Narastá počet úspešne liečených detských pacientov, dožívajúcich sa vyššieho veku. Z vlastnej skúsenosti viem, že starostlivosť pediatra o dospelých pacientov nie je dostačujúca. V týchto prípadoch je veľmi žiaduce, aby pediater našiel partnera z radov internistov, s ktorým sa o sledovanie dospelého pacienta s DMP podelí.

Záver

DMP patria v súčasnosti k najdynamickejším odvetviam medicíny. Výskum v rôznych laboratóriách neustále odhaľuje doteraz nepoznané príčiny už známych ochorení alebo dáva tip na novú možnosť terapie ešte neliečiteľnej choroby. Zostáva veriť, že ďalšie práce prinesú nádej aj tým pacientom a ich rodičom, ktorí dnes pri oboznámení sa s diagnózou museli byť poučení o nepriaznivom priebehu ochorenia.

MUDr. Katarína Fabriciová
I. Detská klinika DFNSP a LF UK
Limbová 1, 833 40 Bratislava
e-mail: fabriciova@post.sk