

# Vrodené poruchy metabolizmu s neurologickými prejavmi v dospelom veku

**RNDr. Robert Petrovič, PhD.**

Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB,  
Oddelenie molekulej a biochemickej genetiky, Bratislava

**Príznaky postihnutia nervového systému sú veľmi často spojené s geneticky podmienenými chorobami. Dedičné metabolické poruchy alebo vrodené poruchy metabolizmu predstavujú heterogénnu skupinu, pričom je už opísaných viac ako 1000 chorobných jednotiek. Patria medzi zriedkavé choroby a časť z nich sa manifestuje aj neurologickou symptomatológiou – neurometabolické ochorenia. Rozšírenie škály DNA vyšetrovacích metód umožňuje spoľahlivú diagnostiku mnohých ochorení. Vzhľadom na početnosť neurometabolických porúch možno v limitovanom rozsahu publikácie prezentovať iba časť vybraných poznatkov, pričom preferenčne sú uvedené tie, ktoré sa manifestujú v dospelom veku a sú terapeuticky dobre ovplyvniteľné. Cieľom práce je poskytnúť stručný prehľad. Získané informácie sú cenné aj pre genetickú konzultáciu postihnutých rodín.**

**Kľúčové slová:** dedičné metabolické poruchy, vrodené poruchy metabolizmu, neurogenetika, neurometabolické ochorenia

## Adult-onset inborn errors of metabolism with neurological manifestation

**The symptoms of the nervous system are very often associated with genetic diseases. Inborn errors of metabolism represent a heterogeneous group with more than 1000 disorders. These are rare disorders and some of them are also manifested by neurological symptomatology – called as neurometabolic diseases. Genetic diagnostics is based on variety of DNA techniques and enables reliable diagnosis of many diseases. Due to the wide range of inborn errors of metabolism only a selected part is presented. We focus on disorders which are manifesting in adulthood and can be positively influenced by causal therapeutic approach. The aim of the work is to provide a brief overview. The information obtained is also valuable for genetic counselling in affected families.**

**Key words:** inborn errors of metabolism, neurogenetics, neurometabolic diseases

## Úvod

Neurogenetické ochorenia predstavujú širokú škálu genetických ochorení s dominujúcimi príznakmi postihnutia nervového systému. Odhaduje sa, že viac ako tretina genetických patológií postihuje vo výraznej miere nervový systém (Chandoga et al., 2013). Dedičné metabolické poruchy (DMP) alebo vrodené poruchy metabolizmu predstavujú heterogénnu skupinu už viac ako 1000 chorobných jednotiek. DMP sú definované ako poruchy metabolizmu následkom dedične podmieneného deficitu enzýmu alebo transportného proteínu. Patogénny variant (mutácia) v príslušnom géne kauzálny zapríčiňuje nedostatočnosť určitej metabolickej dráhy. Dôsledkom tohto deficitu sa v organizme hromadí substrát, ktorý nemôže byť metabolizovaný na produkt alebo transportovaný na

miesto svojho určenia. Narušená je rovnováha danej biochemickej cesty a klinické symptómy sú spôsobené akumuláciou substrátu a jeho bočných metabolitov, ktoré sú často toxické pre organizmus, alebo chýbaním koncového produktu. Dedičnosť pri DMP je najčastejšie automálne recesívna, ale môžu mať aj dominantný, X-viazaný alebo mitochondriálny typ dedičnosti. 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 makromolekúl
- poruchy neurotransmitterov (Fabriciová, 2006).

## Declarations:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest:

Not applicable.

### Consent for publication:

Not applicable.

**RNDr. Robert Petrovič, PhD.**

robert.petrovic@fmed.uniba.sk

## Metodické prístupy používané v laboratórnej genetickej diagnostike ochorení

Odhaľovanie patogénnych variantov je možné pomocou DNA techník využívajúcich princíp komplementarity nukleových kyselín. V laboratórnej praxi je prvým krokom izolácia DNA z buniek pacienta, následne prebieha selektívna amplifikácia vyšetrovanej oblasti DNA pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Sekvenovanie nukleových kyselín, zlatý štandard pri analýze DNA, umožňuje identifikáciu presnej sekvencie – poradia jednotlivých nukleotidov v DNA pacienta. Metódou MLPA (Multiple Ligation Probe Assay) je možné detegovať delécie a duplikácie vyšetovaných oblastí jednotlivých génov.

V posledných 10 rokoch priniesli doslova revolučné zmeny v diagnostike a objavovaní nových príčin a typov neurogenetických ochorení nové genetické a genomické technológie, a to najmä masívne paralelné sekvenovanie (MPS), známe ako sekvenovanie novej generácie (NGS). Uvedené metódy umožňujú vyšetriť a zachytiť všetky odchýlky v sekvencii celého humánneho genómu u pacientov. Týmto spôsobom je možné vyšetriť všetkých 20 000 génov v ľudskom genóme. V praxi sa používa najmä panelové sekvenovanie vybraných génov (vyšetrenie desiatok až stoviek génov relevantných k fenotypu pacienta), sekvenovanie klinického exómu (CES – vyšetrenie všetkých klinicky relevantných génov), sekvenovanie exómu (WES – vyšetrenie všetkých kódujúcich častí genómu) alebo aj vyšetrenie kompletneho genómu (WGS).

Výsledkom MPS je identifikácia obrovského množstva sekvenčných variantov (odchýlok od referenčnej sekvencie), ktoré je potrebné vyhodnotiť z pohľadu ich závažnosti. Väčšina pracovísk reportuje tieto identifikované varianty podľa odporúčaní, ktoré boli vydané American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; Richards et al., 2015). Tieto ACMG kritériá klasifikujú sekvenčné varianty do piatich tried (patogénne, pravdepodobne patogénne, nejasného klinického významu – VUS, pravdepodobne benigne a benigne). Na označovanie a zápis identifikova-

ných sekvenčných variantov existujú celosvetovo uznávané štandardy vydané Human Genome Variation Society (HGVS, <http://varnomen.hgvs.org>).

## Genetická konzultácia

Genetické vyšetrenia vzhľadom na to, že môžu potenciálne odhaliť kauzálnu dedičnú podstatu ochorenia a majú vysokú prediktívnu hodnotu, sú eticky veľmi háklivé. Preto je ešte pred vykonaním takéhoto vyšetrenia nevyhnutná genetická konzultácia a informovaný súhlas pacienta. Pozitívny výsledok vyšetrenia závažných genetických ochorení nastoľuje požiadavku vyšetriť aj príbuzných v riziku. Genetická konzultácia má pacientovi a príbuzným poskytnúť informácie o povahe ochorenia, dôsledkoch genetickej poruchy, pravdepodobnosti prenosu a preventívnych možnostiach z hľadiska plánovania ich reprodukcie. Súčasne musí upozorniť aj na limity vykonaných laboratórnych testov. Lekárska genetika sa od iných odborov medicíny odlišuje tým, že starostlivosť je zameraná na viacerých členov rodiny, budúcich partnerov a nerieši iba konkrétneho pacienta, ktorý má klinické príznaky.

## Vybrané, terapeuticky ovplyvniteľné adultné neurometabolické ochorenia

Neurometabolické ochorenia sú skupinou individuálne zriedkavých, ale sumárne početných a heterogénnych genetických ochorení, ktoré boli v minulosti doménou pediatriov. Adultné formy sa môžu fenotypovo výrazne odlišovať od detských foriem a ich manifestácia sa niekedy podobá na iné, bežnejšie neurologické poruchy u dospelých. Na rozdiel od väčšiny neurogenetických ochorení sú mnohé neurometabolické ochorenia liečiteľné konzervatívnymi alebo aj novšími inovatívnymi terapeutickými prístupmi. Fenotypová zložitosť tejto skupiny chorôb spôsobuje značné diagnostické oneskorenie a poddiagnostikovanie. Rastúci počet špecializovaných biochemických a genetických laboratórnych vyšetrení však poskytuje pozitívne vyhladky do budúcnosti.

Na základe literárnych údajov a preskúmaní internetovej databázy Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih>

gov/) je v tejto práci prezentovaných 35 liečiteľných chorobných jednotiek patriacich do skupiny DMP s prvými prejavmi ochorenia v dospelom veku (Pollak et Lachmann, 2016; Fernández-Eulate, 2022). V tabuľke 1 sú uvedené ochorenia kategorizované podľa subtypu metabolickej poruchy, názvu zodpovedného génu, dedičnosti ochorenia a čísla fenotypu podľa databázy OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

Pre všetky uvedené ochorenia sú k dispozícii laboratórne genetické vyšetrenia, ktoré odhalia patogénne varianty v príslušných génoch. Dostupné sú aj špeciálne biochemické vyšetrenia metabolitov z moču a krvi pacientov, vyšetrenia enzýmových aktivít či iných biomarkerov. Plynovou chromatografiou spriahnutou s hmotnostnou spektrometriou je možné realizovať: vyšetrenie organických kyselín z moču (deteguje sa zvýšená exkrécia špecifických metabolitov – laktátová acidémia, Leberova hereditárna optická neuropatia – LHON, deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce – LCHAD, deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce – MCAD, fenylyketonúria, metylmalonová acidúria, glutárová acidúria typu I a typu II), vyšetrenie karboxylových kyselín s veľmi dlhým reťazcom zo séra – VLCFA a kyseliny fytánovej (X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia, Refsumova choroba, deficit 2-methylacyl-CoA racemázy – AMACR), vyšetrenie cholestanolu zo séra (cerebrotendomatózna xantomatóza – CTX). Vyšetrenie aminokyselín z krvi a moču odhalí fenylyketonúriu, deficit ornitíntranskarbamoylázy (OTC), HHH syndróm (hyperornitinémia-hyperamoniémia-homocitrulinémia) a homocystinúriu. Stanovenie enzýmovej aktivity zo suchej kvapky krvi alebo leukocytov sa využíva v diagnostike niektorých lyzozomálnych tezurizmov (Fabryho choroba, Gaucherova choroba, Krabbeho choroba, metachromatická leukodystrofia a Pompeho choroba). Tabuľka 2 sumarizuje možnosti biochemickej diagnostiky na úrovni metabolitov a biomarkerov, možnosti terapeutického ovplyvnenia, ako aj údaj, či sa pre danú chorobnú jednotku realizuje v ČR a SR novorodenecký skrining.

**Tab. 1.** Vybrané DMP s manifestáciou v dospelom období. Uvedený je názov ochorenia, číslo, pod ktorým je syndróm podľa fenotypu zaradený v databáze OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://omim.org/>), forma dedičnosti

Dedičná metabolická porucha	OMIM fenotyp	Gén	Dedičnosť	Lokalizácia génu
<b>Poruchy v metabolizme sacharidov</b>				
Deficit glukózového transportéra (GLUT1)	#138140	SLC2A1	AD	1p34.2
<b>Poruchy mitochondriálneho energetického metabolizmu</b>				
Laktátová acidémia – deficiencia pyruvátdehydrogenázového komplexu	#312170	PDHA1	XL	Xp22.12
Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON)	# 535000	MT-ND4 MT-ND6 MT-ND1	Mito	mtDNA
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce (LCHAD)	#609016	HADHA	AR	2p23.3
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce (MCAD)	#201450	ACADM	AR	1p31.1
Glutárová acidúria typ II (MADD)	#231680	ETFA ETFB ETFDH	AR	15q24.2 19q13.41 4q32.1
Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) syndróm 1 – deficit riboflavínového transportéra	#211530	SLC52A3	AR	20p13
<b>Poruchy v metabolizme aminokyselín</b>				
Fenylketonúria	#261600	PAH	AR	12q23.2
Deficit ornitíntranskarnbamoylázy (OTC)	#300461	OTC	XL	Xp11.4
HHH syndróm – hyperornitinémia-hyperamonémia-homocitrulinémia	#238970	SLC25A15	AR	13q14.11
Homocystinúria – deficit cystationinbetasyntázy	#236200	CBS	AR	21q22.3
Glutárová acidúria typ I	#231670	GCDH	AR	19p13.13
Lysinurická proteínová intolerancia	#222700	SLC7A7	AR	14q11.2
Hartnupova choroba	#234500	SLC6A19	AR	5p15.33
<b>Poruchy v metabolizme vitamínov</b>				
Deficit biotinidázy	#253260	BTD	AR	3p25.1
Metylmalónová acidúria		MCEE, MMAA, MMAB, MMADHC, MMUT	AR	
Homocystinúria – deficit metyléntetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)	#236250	MTHFR	AR	1p36.22
Porucha metabolizmu tiamínu (choroba bazálnych ganglií)	#607483	SLC19A3	AR	2q36.3
<b>Poruchy neurotransmiterov</b>				
DOPA-responzívna dystónia	#128230	GCH1	AD, AR	14q22.2
<b>Dislipidémie</b>				
Tangierova choroba	#205400	ABCA1	AR	9q31.1
Abetalipoproteinémia	#200100	MTTP	AR	4q23
<b>Poruchy v syntéze žľčových kyselín</b>				
Cerebrotendomatózna xantomatóza (CTX)	#213700	CYP27A1	AR	2q35
<b>Porfýrie</b>				
Akútna intermitentná porfýria	#176000	HMBS	AD	11q23.3
<b>Poruchy v metabolizme minerálov a metaloproteínov</b>				
Wilsonova choroba (WD)	#277900	ATP7B	AR	13q14.3
Aceruloplazminémia	#604290	CP	AR	3q24-q25.1
Hypermanganezémia s dystóniou – SLC30A10 deficiencia	#613280	SLC30A10	AR	1q41
<b>Lysozómové ochorenia</b>				
Fabryho choroba	#301500	GLA	XL	Xq22.1
Gaucherova choroba	#231000	GBA	AR	1q22
Krabbeho choroba	#245200	GALC	AR	14q31.3
Metachromatická leukodystrofia (ARSA deficiencia)	#250100	ARSA	AR	22q13.33
Niemannova-Pickova choroba typu C	#257220 #607625	NPC1 NPC2	AR	18q11.2 14q24.3
Pompeho choroba	#232300	GAA	AR	17q25.3
Tayova-Sachsova choroba	#272800	HEXA	AR	15q23
<b>Peroxisómové ochorenia</b>				
X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia	#300100	ABCD1	XL	Xq28
Refsumova choroba	#266500	PHYH	AR	10p13
Deficit 2-methylacyl-CoA racemázy (AMACR)	#614307	AMACR	AR	5p13.2

AR – autozómovo recesívny typ; AD – autozómovo dominantný typ; XL – dedičnosť viazaná na chromozóm X; Mito – mitochondriálny typ dedičnosti) a lokalizácia génu na chromozóme

**Tab. 2.** Vybrané DMP s manifestáciou v dospelom veku. Uvedené sú kľúčové metabolity a biomarkery, možnosti terapie a informácia, či sa pre dané ochorenie realizuje novorodenecký skrining

Dedičná metabolická porucha	Možnosti diagnostiky na úrovni metabolitov a biomarkerov	Možnosti liečby	Novorodenecký skrining
<b>Poruchy v metabolizme sacharidov</b>			
Deficit glukózového transportéra (GLUT1)	pomer glukózy (CSF/k)	diéta (ketogénna)	nie
<b>Poruchy mitochondriálneho energetického metabolizmu</b>			
Laktátová acidémia – deficiencia pyruvátdehydrogenázového komplexu	OK (m), AMK (k, m)	diéta (ketogénna), vitamínová terapia (B1)	nie
Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON)	laktát a pyruvát (CSF, k)	idebenone – antioxidant	nie
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre dlhé reťazce (LCHAD)	acylkarnitíny (k)	diéta (MCT suplementácia)	áno (SR a ČR)
Deficit dehydrogenázy karboxylových kyselín pre stredne dlhé reťazce (MCAD)	acylkarnitíny (k)	prevencia hladovania, hypoglykémie	áno (SR a ČR)
Glutárová acidúria typ II (MADD)	acylkarnitíny (k)	vitamínová terapia (B2)	nie
Brown-Vialetto-Van Laere (BVVL) syndróm 1 – deficit riboflavínového transportéra	acylkarnitíny (k)	vitamínová terapia (B2)	nie
<b>Poruchy v metabolizme aminokyselín</b>			
Fenylketonúria	OK (m), AMK (k, m)	nízkoproteínová diéta, sapropterín, pegvaliáza	áno (SR a ČR)
Deficit ornitíntranskarnbamoylázy (OTC)	amoniak, AMK (k, m)	substitučná terapia (arginín, citrulín)	nie
HHH syndróm – hyperornitinémiu-hyperamonémiu-homocitrulinémiu	amoniak, AMK (k, m)	nízkoproteínová diéta, prevencia hyperamonémie	nie
Homocystinúria – deficit cystatíninbetasyntázy	celkový homocysteín, AMK (k, m)	vitamínová terapia (B6), nízkoproteínová diéta	áno (ČR)
Glutárová acidúria typ I	OK (m)	nízkoproteínová diéta, suplementácia karntinóm	áno (SR a ČR)
Lysinurická proteínová intolerancia	amoniak, AMK (k, m)	nízkoproteínová diéta, suplementácia citrulínu	nie
Hartnupova choroba	AMK (k, m)	suplementácia nikotinamidom	nie
<b>Poruchy v metabolizme vitamínov</b>			
Deficit biotinidázy	aktivita biotinidázy (k)	vitamínová terapia (B8)	áno (ČR)
Metylmalonová acidúria	OK (m)	vitamínová terapia (B12)	áno (SR)
Homocystinúria – deficit metyléntetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)	celkový homocysteín, AMK (k, m)	vitamínová terapia (B9)	áno (ČR)
Porucha metabolizmu tiamínu (choroba bazálnych ganglií)	laktát (CSF)	vitamínová terapia (B1 a B8)	nie
<b>Poruchy neurotransmiterov</b>			
DOPA-responzívna dystónia	neurotransmitery a pteríny (CSF)	substitučná terapia (L-DOPA)	nie
<b>Dislipidémie</b>			
Tangierova choroba	lipidový profil (k)	nízkotuková diéta	nie
Abetalipoproteinémia	lipidový profil (k)	nízkotuková diéta	nie
<b>Poruchy v syntéze žľazových kyselín</b>			
Cerebrotendomatózna xantomatóza (CTX)	cholestanol (k) GC/MS	substitučná terapia (chenodeoxycholová kyselina)	nie
<b>Porfýrie</b>			
Akútna intermitentná porfýria	porfobilinogén, 5-aminolevulová kyselina (m)	hemarginát, siRNA terapia (inhibícia syntézy substrátu, givosiran)	nie
<b>Poruchy v metabolizme minerálov a metaloproteínov</b>			
Wilsonova choroba (WD)	voľná meď (k, m), ceruloplazmín (k)	chelačná terapia (penicilamín, trientín), zinok	nie
Aceruloplazminémia	ceruloplazmín (k), meď (k, m), železo (k), feritín (k)	chelačná terapia	nie
Hypermanganezémiu s dystóniou – SLC30A10 deficiencia	mangán (b)	chelačná terapia	nie
<b>Lyozozómové ochorenia</b>			
Fabryho choroba	alfagalaktozidáza (k), LysoGb3 (k)	enzým substitučná terapia, chaperónová terapia	nie
Gaucherova choroba	glukocerebrozidáza (k), LysoGb1 (k)	enzým substitučná terapia, substrát redukujúca terapia	nie
Krabbeho choroba	galaktocerebrozidáza (k)	transplantácia kostnej drene	nie
Metachromatická leukodystrofia (ARSA deficiencia)	arylsulfatáza A (k) sulfatidy (m)	transplantácia kostnej drene, génová terapia	nie
Niemannova-Pickova choroba typu C	cholestane-b-triol a LSM509 (k)	chaperónová terapia, substrát redukujúca terapia	nie
Pompeho choroba	alfaglukozidáza (k)	enzým substitučná terapia	nie
Tayova-Sachsova choroba	hexozaminidáza A (k, DBS)	len v klinickom skúšaní	nie
<b>Peroxisómové ochorenia</b>			
X-viazaná adrenoleukodystrofia a adrenomyeloneuropatia	VLCFA (k)	transplantácia kostnej drene	nie
Refsumova choroba	fyťanová kyselina (k)	diéta (↓ kyselina fyťanová)	nie
Deficit 2-methylacyl-CoA racemázy (AMACR)	pristánová kyselina (k), prekuzory žľazových kyselín (k)	substitučná terapia (cholová kyselina), diéta (↓ kyselina fyťanová a pristánová)	nie

CSF – likvor (mozgovomiechový mok); (k) – krv, sérum, plazma; (m) – moč; OK – vyšetrenie organických kyselín v moči pomocou plynovej chromatografie spriahnutej s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS); AMK – chromatografické vyšetrenie aminokyselín v moči a krvi, acylkarnitíny; (k) – vyšetrenie acylkarnitínov zo suchej kvapky krvi (DBS) metódou tandemovej hmotnostnej spektrometrie (MS/MS); VLCFA – vyšetrenie karboxylových kyselín s veľmi dlhým reťazcom v sére pomocou plynovej chromatografie spriahnutej s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS)



## Diagnostika – selektívny skrining – praktické dodatky pre laboratórnu diagnostiku

Novorodenecký skrining zachytí len určitú časť pacientov s DMP. Väčšia skupina sa diagnostikuje až po manifestácii príznakov v systéme selektívneho skriningu. Na objasnenie diagnózy je obvykle potrebné špecializované laboratorne vyšetrenie metabolitov (biomarkerov) v krvi a moči, stanovenie enzýmových aktivít a/alebo detekcia patogénnych variantov v príslušných génoch.

Ak špecializované pracoviská biochemickej genetiky obdržia vzorku od pacienta s podozrením na DMP, sú väčšinou schopné indikovať vhodné diagnostické metódy a interpretovať výsledky vyšetrení. Preto tým najkritickejším krokom býva vyslovenie suspekcie na DMP odborným lekárom. Pri odbere materiálu na kompletne vyšetrenie väčšiny metabolitov postačuje vzorka 2 ml séra alebo plazmy, papierik so suchými krvnými škvrnami a 10 ml moču (najlepšie ranný moč alebo alikvotná časť z 12-hodinového zberu). Vzorky je možné doručiť do 2 hodín čerstvé, v prípade dlhšieho skladovania je možné vzorky zamraziť pri  $-18^{\circ}\text{C}$  počas maximálne mesiaca a dodať zmrazené. Na genetické DNA vyšetrenie je potrebný odber 1 ml plnej krvi v EDTA, transport a krátkodobé skladovanie je možné aj pri izbovej teplote.

V prípade X-viazaného ochorenia je potrebné brať do úvahy, že špeciálne biochemické vyšetrenie u žien nemusí byť výpovedné, a preto bude potrebné realizovať molekulárno-genetické vyšetrenie (Fabryho choroba, deficit OTC, X-ALD).

### Kazuistika 1 (deficit OTC)

43-ročný pacient mužského pohlavia bez predchorobia bol vyšetrowaný pre tranzitórne ataky amnézie a dezorientácie (CT a MRI mozgu negatívne). O 6 mesiacov neskôr absolvoval hospitalizáciu na neurologickom oddelení –

bradypsichizmus, dezorientácia, nauzea a celková slabosť (CT mozgu opakovane negatívne). O 3 dni neskôr došlo u neho k progresii dezorientácie, somnolencie, bol preložený na OAIM pre progresiu poruchy vedomia (na CT mozgu – obraz pokročilého mozgového edému). V laboratornom náleze mal výrazne elevovaný amoniak ( $3251\ \mu\text{mol/l}$ , ref.  $< 60$ ), bola supponovaná metabolická porucha v močovinovom cykle, podal sa 3 % Nabenzoát, vzorka bola odoslaná na špeciálne biochemické a genetické vyšetrenie. Pacient nasledujúci deň exitoval. Molekulárno-genetickým vyšetrením bol u pacienta identifikovaný patogénny variant c.622G>A, p.Ala208Thr v OTC géne v hemizygotnom stave, čo potvrdzuje diagnózu deficitu ornitíntranskarbamoylázy. Následným vyšetrením rodinných príslušníkov sa zistilo, že mladší brat pacienta taktiež nesie túto mutáciu, jeho 2 dcéry a matka sú prenášačkami ochorenia. Tento fakt podčiarkuje dôležitosť genetického vyšetrenia aj u príbuzných v riziku.

### Kazuistika 2 (X-viazaná adrenoleukodystrofia – X-ALD)

U pacienta vo veku 36 rokov sa prejavili zmeny v správaní – bezstarostnosť, eufória, porucha pamäte a strata zamestnania. V rodinnej anamnéze jeho brat a maternálny strýko zomreli na rýchlo progredujúcu chorobu CNS v detstvom veku. Ambulantne boli realizované odbery na dedičné metabolické ochorenia, pričom sa zistila výrazná akumulácia VLCFA v krvi pacienta. Biochemický nálež a MRI mozgu potvrdil diagnózu X-ALD. Identifikovaný bol patogénny variant c.479T>C, p.Leu160Pro v ABCD1 géne v hemizygotnom stave. Následným vyšetrením rodinných príslušníkov sa zistilo, že matka pacienta je prenášačka ochorenia (momentálne už aj s prejavmi adrenomyeloneuropatie) a sestra, ktorá má 2 synov, mutáciu nenesie. Stav pacienta sa postupne zhoršoval, vyvinula

sa u neho ťažká demencia, apatia, inkontinencia moču a príznaky horného motoneurónu. Zomrel dva roky po manifestácii prvých klinických príznakov (Šutovský et al., 2007).

## Záver

Neurometabolické ochorenia dospelých sú veľmi heterogénnou podskupinou DMP. Rýchla diagnostika liečiteľného neurometabolického ochorenia vedie k stabilizácii ochorenia a umožňuje familiárny skrining. Dostupnosť laboratorných diagnostických nástrojov na poli genetiky a metaboliky umožňuje efektívne a racionálne pristupovať k diagnostike týchto ochorení, čo v konečnom dôsledku vedie k rýchlejšej diagnostike a včasnej liečbe pacientov.

## Literatúra

- Chandoga J, Jungová P, Koležáková K, et al. Molekulárno-genetické a biochemické aspekty neurogenetických ochorení (Ochorenia podmienené molekulárno-genetickými patológiami štruktúrnych konštituentov nervového systému – časť 1). *Neurol. prax.* 2013;14(4):219.
- Fabriciová K. Dedičné metabolické poruchy v súčasnosti. *Via pract.* 2006;3(10):452-454.
- Fernández-Eulate G, Carreau C, Benoit J, et al. Diagnostic approach in adult-onset neurometabolic diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2022;93(4):413-421.
- Hollak CE, Lachmann R. Inherited metabolic disease in adults: a clinical guide. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:788. doi:10.1038/ejhg.2017.35
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-423. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30.
- Databáza OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. Available from: https://omim.org/.
- Databáza Pubmed. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.
- Human Genome Variation Society – HGVS. Available from: http://varnomen.hgvs.org.
- Šutovský S, Petrovič, Chandoga J, et al. Adult-onset cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy with dementia of frontal lobe type with new L160P mutation in ABCD1 gene. *J Neurol Sci.* 2007;263(1-2):149-153. https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.082.

Článok je prevzatý z:  
*Neurol. praxi.* 2025;26(1):43-47