Dědičné metabolické poruchy v ordinaci praktického lékaře – jak diagnostikovat?

MUDr. Eva Košťálová

Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK Praha

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou různorodou skupinou nemocí způsobených mutacemi v genech kódujících enzymy a další proteiny, které zasahují do buněčného metabolismu. DMP se mohou manifestovat v jakémkoliv věku. U pacientů s pozdními formami DMP se první klinické příznaky objeví v dospělosti. Stanovení diagnózy je zásadní pro léčbu. K diagnostice DMP jsou nutná speciální vyšetření dostupná ve specializovaných centrech. Cílem článku je ukázat možnosti spolupráce praktických lékařů s Ústavem dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK Praha (ÚDMP).

Klíčová slova: dědičné metabolické poruchy, selektivní screening, akutní dekompenzace, spouštěcí mechanismy, bezpříznakové období, chronické progresivní symptomy.

Inherited metabolic disorders in the general practitioner's surgery – how to diagnose?

Inherited metabolic disorders (IMD) are a heterogeneous group of diseases caused by mutations in genes encoding enzymes and other proteins of the cell metabolism. IMD can present in any age. Patients with late-onset forms IMD develop the first clinical signs in adulthood. The early diagnosis is essential for treatment. Special laboratory tests available in specialized metabolic centres are necessary for the diagnostics of IMD. The aim of this article is to outline possibilities of potential cooperation between general practitioners and Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK Praha (ÚDMP).

Key words: inherited metabolic disorders, selective screening, acute decompensation, trigger mechanism, symptom-free interval, chronic progressive symptoms.

Úvod

Dědičné metabolické poruchy (DMP) jsou dědičná onemocnění způsobená patogenními mutacemi v genech, které kódují enzymy, strukturální nebo transportní proteiny. Tvoří skupinu nemocí různorodých z hlediska genetického, patobiochemického i klinického. DMP patří ke stejné metabolické dráze mívají obvykle podobné klinické symptomy. Průběh bývá akutní/intermitentní s atakami metabolického rozvratu nebo chronický. Dříve byla diagnostika DMP považována za problematiku dětského věku, ale ukazuje se, že většina DMP může mít formy s rozvojem symptomů v dospělém věku. Praktický lékař se v ordinaci může setkat nejen s dosud nediagnostikovanými pa-

cienty s mírnějšími formami DMP s protrahovaným rozvojem klinických symptomů od dětství, ale i s pacienty, u kterých se iniciální symptomy objevily až v dospělosti. K diagnostice DMP jsou nutná speciální vyšetření (metabolitů, enzymů, vyšetření na úrovni molekulárně-genetické nebo vyšetření na úrovni tkání) a diagnostika DMP proto probíhá ve spolupráci ošetřujících lékařů se specializovanými metabolickými centry. Stanovení diagnózy je zásadní pro léčbu a genetické poradenství v rodině. Diagnózu konkrétní DMP je třeba potvrdit na takové úrovni, aby pro rodinu byla dostupná prenatální diagnostika a případně i preimplantační genetická diagnostika. Článek je zaměřen na spolupráci praktického lékaře s Ústavem dě-

dičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK Praha (ÚDMP).

Dělení DMP

DMP lze dělit podle různých hledisek. Pro porozumění přístupu k diagnostickému procesu a indikaci cílených vyšetření je praktické dělení DMP do 3 skupin z hlediska patofyziologického (1): **1. DMP vedoucí k intoxikaci organismu.** Nad metabolickým blokem se hromadí toxické metabolity, které po různě dlouhém bezpříznakovém období vedou k akutní nebo postupné intoxikaci organismu. Spouštěcími mechanismy ataky akutní dekompenzace bývají zejména katabolismus při horečce, nemoci, hladovění, nadměrný přívod bílkovin, nedostatečný příjem energie. Mezi nejčas-

tější klinické příznaky ataky metabolického rozvratu patří zvracení, porucha vědomí, jaterní selhání, multiorganové selhání. Mezi chronickými symptomy dominuje neprospívání, opoždění vývoje, rozvoj neurologických nebo psychiatrických symptomů. Příkladem DMP této skupiny jsou poruchy metabolismu aminokyselin, poruchy cyklu močovin, organické acidurie, poruchy metabolismu sacharidů, porfyrie. Diagnostika je založena na vyšetření specifických metabolitů v séru/krevi a moči, případně likvoru (organické kyseliny, aminokyseliny a další). **2. DMP postihující energetický metabolismus.** Dochází k nedostatečné tvorbě nebo využití energie zejména v orgánech energeticky náročných (myokard, sval, játra, mozek, ledviny, sítnice). Projeví se postižením funkce různých orgánů a tkání v různých kombinacích. Patří sem DMP postihující metabolické dráhy v mitochondrii a v cytoplazmě. K diagnostice bývá často nutné provedení speciálních testů a enzymatických a molekulárně genetických analýz. Příkladem mitochondriálních defektů jsou poruchy respiračního řetězce, metabolismu pyruvátu, Krebsova cyklu, oxidace mastných kyselin, tvorby a odbourávání ketolátů. K častějším DMP v metabolických drahách probíhajících v cytoplazmě a postihujících tvorbu a využití energie patří poruchy metabolismu glykogenu a glukoneogeneze, glykolýzy. Pacienti mívají hypoglykémii, hyperlaktacidemii, hepatomegalii, myo/kardiomyopatii, obvykle neprospívají. **3. DMP postihující komplexní molekuly** (> 1 500 Da). Tato skupina DMP je způsobena poruchou v syntéze nebo odbourávání v organismu syntetizovaných makromolekul, mezi které patří také mukopolysacharidy (glykosaminoglykany), glykolipidy a glykoproteiny. Ty bývají součástí buněčných organel, a proto dochází k abnormalitám zejména lysozomů a peroxisomů. Symptomy se obvykle manifestují po různě dlouhém bezpříznakovém období a bývají chronické, progresivní, nejsou závislé na katabolismu při infektu, příjmu stravy. Může být přítomna kraniofaciální dysmorfie, organomegalie, kostní dysplazie, postižení nervového systému, multiorganové postižení. Část těchto DMP s manifestací v dospělosti může mít pouze neurologické nebo psychiatrické symptomy (2). K diagnostice jsou obvykle nutná enzymatická a molekulárně genetická vyšetření.

Diagnostika DMP

Úloha praktického lékaře je v diagnostickém procesu nezastupitelná. Postup při diagnostice

DMP (3) vyžaduje zhodnocení klinických symptomů, rodinné anamnézy, výsledků standardních biochemických vyšetření, paraklinických vyšetření (ultrazvukové vyšetření orgánů dutiny břišní – organomegalie, přítomnost známek strádání, EKG, echokardiografie, oftalmologie – oční pozadí, přední segment, radiodiagnostické metody, zobrazovací vyšetření mozku, elektrofyziologické metody) (4). DMP je třeba zvažovat ve všech případech, kdy symptomy jsou intermitentní, a zvláště pokud se zdá být přítomen spouštěcí mechanismus (infekt, hladovění, zvýšená tělesná zátěž). Dále je vhodné myslet na DMP u pacientů s nejasnými neurologickými a/nebo psychiatrickými symptomy, zvláště pokud je přítomno ještě jiné organové postižení (příklady: splenomegalie – Niemannova-Pickova nemoc typu C, supranukleární oftalmoplegie – Niemannova-Pickova nemoc typu C, Gaucherova nemoc, progredující dysmorfie – lysozomální onemocnění, trombózy, ektoapie čočky – homocystinurie, angiokeratomy – Fabryho nemoc). Hepatosplenomegalie s hepatopatií a dyslipidemií může být projevem deficitu lysozomální kyselé lipázy (deficit LAL).

Pokud ošetřující lékař vyjádří podezření na DMP, měl by odeslat materiál (sérum, moč a suché krevní kapky – krevní papírek typ Whatman 903) na tzv. selektivní screening do biochemické laboratoře ÚDMP (Ke Karlovu 2, Praha 2, příjem materiálu budova E1a, zvýšené přízemí). Žádanku na vyšetření lze stáhnout na <http://udmp.lf1.cuni.cz>. Je třeba uvést podrobnou klinickou informaci a výsledky laboratorních a dalších provedených vyšetření. Pokud lékař na žádance požaduje provedení komplexního laboratorního vyšetření, lékař ÚDMP na základě informací uvedených na žádance indikuje cílená vyšetření na úrovni metabolitů. Pokud onemocnění probíhá v atakách akutní dekompenzace a lékař má podezření na DMP intoxikačního typu, je vhodné zaslat vzorky také z akutní ataky. V případě požadavku na statimové vyšetření je vhodná telefonická konzultace ošetřujícího lékaře s lékařem ÚDMP.

Je důležité připomenout, že normální výsledky selektivního screeningu, to znamená vyšetření na úrovni metabolitů, nevylučují DMP! Mezi onemocnění, která nelze diagnostikovat vyšetřením na úrovni metabolitů, patří deficit lysozomální kyselé lipázy, Niemannova-Pickova nemoc typu A/B a typu C, Gaucherova nemoc, Fabryho nemoc a mnohá další onemocnění,

často s neurologickými a psychiatrickými příznaky. Při trvajícím podezření na DMP (zejména energetického metabolismu nebo DMP komplexních molekul) je i při negativních výsledcích vyšetření na úrovni metabolitů vhodná následná konzultace s lékařem ÚDMP (udmp@vfn.cz, tel. 224 967 710) a domluva na indikaci dalších cílených vyšetření (enzymatických, molekulárně genetických) a/nebo na ambulantním vyšetření pacienta v ÚDMP (tel. 224 967 710). Diagnostika mitochondriálních onemocnění probíhá v Laboratoři pro studium mitochondriálních poruch 1. LF UK a VFN (<http://mitolab.lf1.cuni.cz>).

Léčba DMP

Léčbou ovlivnitelná je pouze část DMP. U DMP intoxikačního typu je nutné urgentní odstranění toxických metabolitů eliminačními metodami, speciálními dietami, podáváním látek pomáhajících odstranění toxických metabolitů. Pouze některé DMP postihující energetický metabolismus jsou léčbou ovlivnitelné (poruchy oxidace mastných kyselin, metabolismu ketolátů, glykogenózy a několik dalších DMP). V posledních letech se rozvíjí možnosti léčby i dosud neléčitelných DMP postihujících komplexní molekuly (příkladem je enzymová substituční terapie u Fabryho nemoci, Gaucherovy nemoci, některých typů mukopolysacharidóz, Pompeho nemoci, deficitu lysozomální kyselé lipázy). Léčba je koncentrována do specializovaných center.

Doporučení pro praxi

DMP je vhodné zvažovat v diferenciální diagnostice všech etiologicky nejasných stavů:

- s akutním nebo intermitentním průběhem (poruchy vědomí, intolerance hladovění s hypoglykemií, zvracení, intolerance zvýšeného příjmu bílkovin, nejasné změny chování),
- s chronickým nebo progredujícím průběhem (neprospívání, dysmorfie, organomegalie, postižení nervového systému, myopatie).

První klinické symptomy DMP se mohou objevit kdykoliv během života. Některé DMP jsou na úrovni metabolitů diagnostikovatelné pouze v atace akutní dekompenzace. Část DMP není diagnostikovatelná vyšetřeními na úrovni

metabolitů, ale je nutné indikovat cílená enzymatická nebo molekulárně genetická vyšetření, případně cílené histopatologické vyšetření tkáně. Seznam vyšetření prováděných v ÚDMP je dostupný v Metabolické příručce ÚDMP, která je průběžně aktualizovaná a dostupná na webových

stránkách <http://udmp.lf1.cuni.cz>. Je zde uveden seznam vyšetření prováděných v jednotlivých laboratořích ÚDMP, požadavky na zasílání materiál, žádanky na vyšetření, kontakty na jednotlivé laboratoře ÚDMP. Konzultace s lékařem ÚDMP je možná na udmp@vfn.cz nebo na telefonním čísle

224 967 710. Při podezření na mitochondriální poruchu lze pacienta konzultovat na e-mailové adrese tomas.honzik@vfn.cz, telefon 224 967 792; konzultace k zasílání materiálu hana.hansikova@vfn.cz, telefon 224 967 748, informace o vyšetřeních jsou uvedeny na <http://mitolab.lf1.cuni.cz>.

LITERATURA

1. Fernandes J, Saudubray JM, et al. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4. vydání, Praha: Triton 2008.
2. Saudubray JM, Sedel F. Inborn errors of metabolism in adults. *Ann Endocrinol* 2009; 70: 14–24.
3. Štátná S. Laboratorní diagnostika dědičných metabolických poruch. *Med. Praxi* 2008; 5(6): 274–276.
4. www.metagene.de