

U všech novorozenců narozených na uzemi ČR se provádí **laboratorní screening vrozených onemocnění**, jehož cílem je rychlá diagnostika a včasná léčba.

V rámci novorozeneckého laboratorního screeningu jsou vyšetřována uvedená onemocnění:

• **Endokrinní onemocnění (EO):**

a) kongenitální hypotyreóza (CH)

b) kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

• **Dědičné poruchy metabolismu (DMP):**

c) fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA)

d) leucinoza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

e) izovalerová acidurie (IVA)

f) deficit acyl-CoA dehydrogenazy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

g) deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenazy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

h) deficit acyl-CoA dehydrogenazy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)

i) deficit karnitinpalmitoyltransferazy I (CPT I)

j) deficit karnitinpalmitoyltransferazy II (CPT II)

k) deficit karnitinacylkarnitintranslokazy (CACT)

l) glutarová acidurie typ I (GA I)

• **Jiná onemocnění:**

m) cystická fibróza (CF)



U všech novorozenců se odebere mezi 48–72 hodinami po narození vzorek kapilární krve na screeningovou kartičku.



Laboratorní vyšetření dědičných poruch metabolismu (DMP) metodou tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) provádí:

- a) Všeobecná fakultní nemocnice, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2, Ústav dědičných metabolických poruch.
- b) Fakultní nemocnice Olomouc, I.P.Pavlova, 775 20 Olomouc, Laboratoř dědičných metabolických poruch, OKBL.

Laboratorní vyšetření kongenitální hypotyreózy (CH), kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) a cystické fibrózy (CF) pomocí imunoanalytických metod provádí:

- a) Fakultní nemocnice Kralovské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, Laboratoř novorozeneckého screeningu, Klinika dětí a dorostu.
- b) Fakultní nemocnice Brno, Černopolní 9, 61300 Brno, pracoviště Dětská nemocnice, Oddělení klinické biochemie a hematologie.

Charakteristika DMP

Rys	Charakteristika
příčiny DMP	deficit enzymu, jeho aktivátoru, transportního proteinu, základní příčina je na úrovni DNA
důsledky deficitu	hromadění substrátu a nedostatek produktu v příslušných metabolických cestách, což vede k systémovým nebo tkáňově specifickým projevům onemocnění
dědičnost DMP	nejčastěji autosomálně recesivní, vzácněji X-vázaná, maternální nebo autosomálně dominantní
výskyt DMP	incidence jednotlivých DMP je nízká, ale celková incidence DMP je relativně vysoká (1 : 1000* až 1 : 600**); skutečná incidence je pravděpodobně ještě vyšší a řada pacientů tak diagnóze DMP uniká**
věk	DMP jsou diagnostikovány hlavně v novorozeneckém a kojeneckém věku, ale mohou se projevit v jakémkoliv věku
symptomy DMP	DMP mohou mít symptomy postižení jakéhokoliv orgánu či tkáně průběh může být chronický, progresivní i akutní
diagnostika DMP	probíhá na úrovni metabolitů, enzymů, DNA a tkání
léčba DMP	DMP jsou dobře léčitelné, omezeně léčitelné i neléčitelné
prenatální diagnostika	je obvykle možná, pokud byla u probanda stanovena přesná diagnóza; provádí se vyšetřením metabolitů v plodové vodě, aktivity enzymu nebo molekulárně genetickým vyšetřením v choriových klících nebo amniocytech

Dědičnost DMP:

Dědičnost	Zastoupení	Příklad DMP
Autosomálně recesivní	90 %	fenylketonurie/hyperfenylalaninémie z deficitu fenylalaninhydroxylázy
X-vázaná	6 %	deficit ornithinkarbamoyltransferázy adrenoleukodystrofie
Mitochondriální (maternální)	2 %	některé mitochondriální poruchy
Autosomálně dominantní	2 %	porfyrie

www.udmp.cz/laborator/laborator_files/UDMP-2010.pdf

Incidence DMP:

DMP	Incidence
DMP celkově	1 : 1 000* až 1 : 600**
jednotlivé DMP	1 : 10 000 až 1 : 1 000 000

Příklady DMP s incidencí:

DMP	Incidence
Fenylketonurie/hyperfenylalaninémie z deficitu fenylalanin hydroxylázy	1 : 4 500 (Irsko) až 1 : 100 000 (Finsko) 1 : 8 000 (ČR)
Leucinóza	1 : 176 (Mennonité, Pensylvánie, USA) až 1 : 290 000 (Nová Anglie, USA)

www.udmp.cz/laborator/laborator_files/UDMP-2010.pdf

V letech 2000 až 2008 proběhla na pracovišti Ústavu dědičných metabolických poruch pilotní studie novorozeneckého screeningu DMP s využitím tandemové hmotnostní spektrometrie. V rámci této studie bylo vyšetřeno 98 039 novorozenců.

<i>DMP</i>	<i>Počet diagnostikovaných pacientů</i>	<i>Počet falešně pozitivních</i>	<i>Počet falešně negativních</i>
Fenylketonurie/ hyperfenylalaninemie	15	25	0
Leucinoza	0	15	0
Glutarová acidurie I. typu	0	6	0
Izovalerová acidurie	0	6	0
Deficit MCAD	2	10	0
Deficit LCHAD	3	0	0
Deficit VLCAD	0	5	0
Deficit CPT I	0	1	0
Deficit CPT II/ CAC translokázy	0	10	0
<i>Celkem</i>	20	78	

Předpoklady pro provádění celoplošného screeningu:

- Vyšetřovaná choroba musí být **jasně definovaná**.
- Choroba je častá, má v dané populaci určitou incidenci. Hranice incidence je však relativní a je ovlivněna především ekonomickými faktory. Ve vyspělých zemích lze v současné době spatřovat tuto **hranici v incidenci 1:100 000**.
- **Zachycení choroby v jejím časném, presymptomatickém stadiu umožňuje taková léčebná opatření, která zásadním způsobem pozitivně ovlivní průběh choroby či sníží úmrtnost na ni.** Léčebná opatření musí být běžně dostupná a zajištělná pro všechny zachycené jedince. Péče o pacienty je většinou soustředěována do specializovaných center s cílem dosažení maximální efektivity a kvality léčby.
- Existuje **obecně uznaný screeningový test**, tj. choroba je v preklinickém stadiu detekovatelná obecně uznaným laboratorním testem v suché kapce krve.
- Společnost je schopna **zajistit provádění laboratorního testu u všech svých novorozenců** po stránce organizační a ekonomické.

Kongenitální hypotyreóza (CH)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený tyreotropní hormon (hormon syntetizovaný v adenohipofýze, uvolňuje hormony štítné žlázy do krve).

Popis stavu: snížená tvorba hormonů štítné žlázy (tyroxin, trijodthyronin).

Etiologie: v 80% porucha prenatálního vývoje štítné žlázy.

Dědičnost: Příčiny CH jsou multifaktoriální, u 5% lze předpokládat autozomálně recesivní dědičnost na pokladě mutací v genech pro jodidové transportéry, enzymatické systémy a tyreoglobulin a mutace v genech pro transkripční faktory.

Incidence: celosvětově 1 : 3 000 - 4 000

Důsledek nedostatku hormonu: Hypotyroxinémie vede ke zpomalení metabolismu, růstu, poruše vývoje centrálního nervového systému a těžké psychomotorické retardaci.

Léčba: substituce levothyroxinem.

Průběh onemocnění bez léčby: těžká psychomotorická retardace, neurologické symptomy, porucha růstu.

Průběh onemocnění s léčbou: normální kvalita života.

Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený 17-hydroxyprogesteron

Popis stavu: deficit 21-hydroxylázy, důsledek a(hypo)funkčního enzymu: nedostatek kortizolu a aldosteronu, nadbytek androgenů (testosteron)

Dědičnost: autosomálně recesivní, gen CYP21A2

Incidence: 1:10 000 - 1:15 000 v Evropě (v ČR 1 : 11 000, Eskymáci na Aljašce 1:280)

Symptomy: u dívek již při narození obojetný genitál, virilizace genitálu různého stupně dle Pradera (Prader I = hypertrofie klitoris až Prader V = chlapecký genitál bez přítomnosti testes); další symptomy dle formy buď v 2.-4. týdnu života u formy se solnou poruchou (salt wastig) - zvracení, apatie, hypotonie, křeče, porucha vědomí, úmrtí v rámci metabolického rozvratu (hyponatremie, hyperkalemie, hypoglykemie) nebo v 3.-8. roce života u formy bez solné poruchy (simple virilizing) –

hyperpigmentace, předčasná puberta.

Léčba: substituce glukokortikoidy a mineralokortikoidy.

Průběh onemocnění bez léčby: SW

forma - úmrtí v metabolickém rozvratu při adrenální krizi, SV forma -

předčasná puberta s výraznou redukcí

finální dospělé výšky, riziko úmrtí v

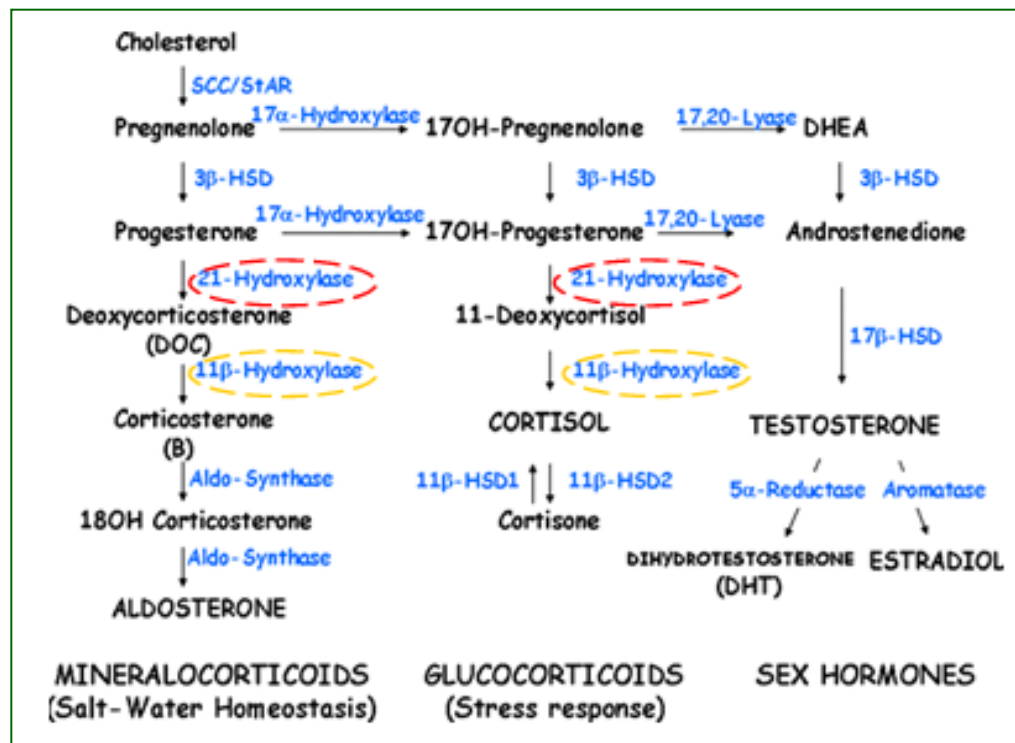
akutní zátěžové situaci **Průběh**

onemocnění s léčbou: normální kvalita

života, u dívek operace s cílem

normalizace vzhledu a funkce genitálu,

fertilita zachována.



Cystická fibróza (CF)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený imunoreaktivní trypsinogen (proteaza uvolňovaná z poškozených buněk pankreatu)

Popis stavu: defekt proteinu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, transmembránový regulátor vodivosti); CFTR protein reguluje transport chloridových iontů, který je důležitý pro funkci plic, horních cest dýchacích, pankreatu, jater, potních žláz a pohlavního ústrojí.

Dědičnost: autozomálně recesivní, gen CFTR

Incidence: 1 : 2 500 - 4 000 (v ČR 1 : 2 736)

Gen: CFTR

Nástup symptomů: Obvykle kolem 6 měsíců věku, i s ohledem na genotyp je značně variabilní.

Symptomy vznikají v důsledku insuficience sekretorické funkce pankreatu a poruchy hlenotvorby v dýchacích cestách, další symptomy - výrazně slaný pot, metabolický rozvrat v důsledku ztrát elektrolytů, mužská neplodnost, pankreatitidy, dilatační kardiomyopatie.

Léčba: základní pilíře léčby CF: péče o dobrou průchodnost dýchacích cest, péče o dobrý stav výživy, kontrola infekce.

Průběh onemocnění bez léčby: časté exacerbace respiračních infekcí, postupná ztráta funkční plicní tkáně se selháním dýchání, neprospívání, podvýživa, rozvoj cirhózy jater, diabetu, osteoporózy.

Průběh onemocnění s léčbou: Onemocnění je v současné době léčitelné, i když stále ještě nevléčitelné. Cílem léčby je oddálení rozvoje komplikací a udržení co nejlepšího stavu funkce plic a dobrého stavu výživy. Střední věk přežití je v současné době ve vyspělých státech 37 let.

Leucinóza, deficit dehydrogenázy větvených alfa-ketokyselin

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený leucin/iso-leucin.

Popis stavu: při leucinóze nemohou být větvené aminokyseliny leucin, izoleucin a valin metabolizovány dále než na jejich α -ketokyselinové deriváty. Aminokyseliny a příslušné organické kyseliny se hromadí a vedou k závažné toxicitě.

Klasifikace: organická acidurie

Dědičnost: autozomálně recesivní

Incidence: celosvětově 1 : 185 000

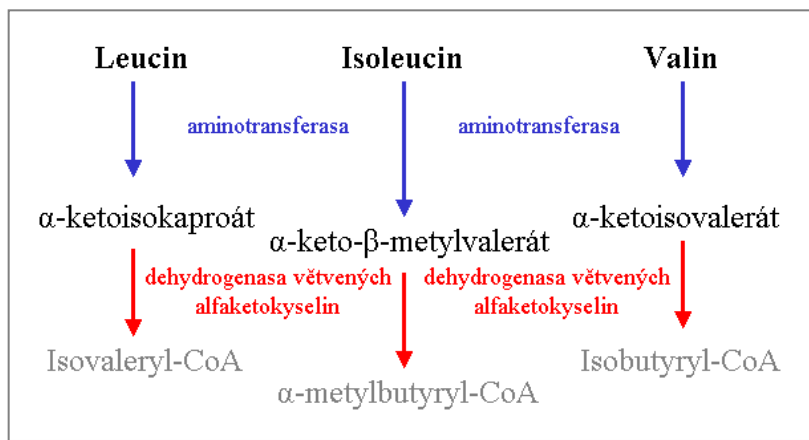
Gen: BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD

Symptomy: Prvními známkami jsou letargie a špatné sání následované hyper nebo hypotonií, podrážděností a dystonií. Progrese k těžké ketoacidose, hyperamonemii s křečemi a kómatem vedoucí bez léčby ke smrti.

Léčba: dietní péče se sníženým leucinem v dietě a limitovaným valinem a isoleucinem.

Průběh onemocnění bez léčby: Klasická neléčená forma progreduje do kómatu a úmrtí.

Průběh onemocnění s léčbou: Časnost léčby zlepšuje její výsledek, je však třeba počítat s komplikacemi.



Izovalerová acidurie (IVA)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený C5 karnitin

Popis stavu: IVA je způsobena deficitem isovaleryl-CoA dehydrogenázy, důsledkem je hromadění toxických metabolitů.

Klasifikace: organická acidurie

Dědičnost: autozomálně recesivní

Incidence: 1 : 230 000

Gen: Isovaleryl CoA dehydrogenase gene

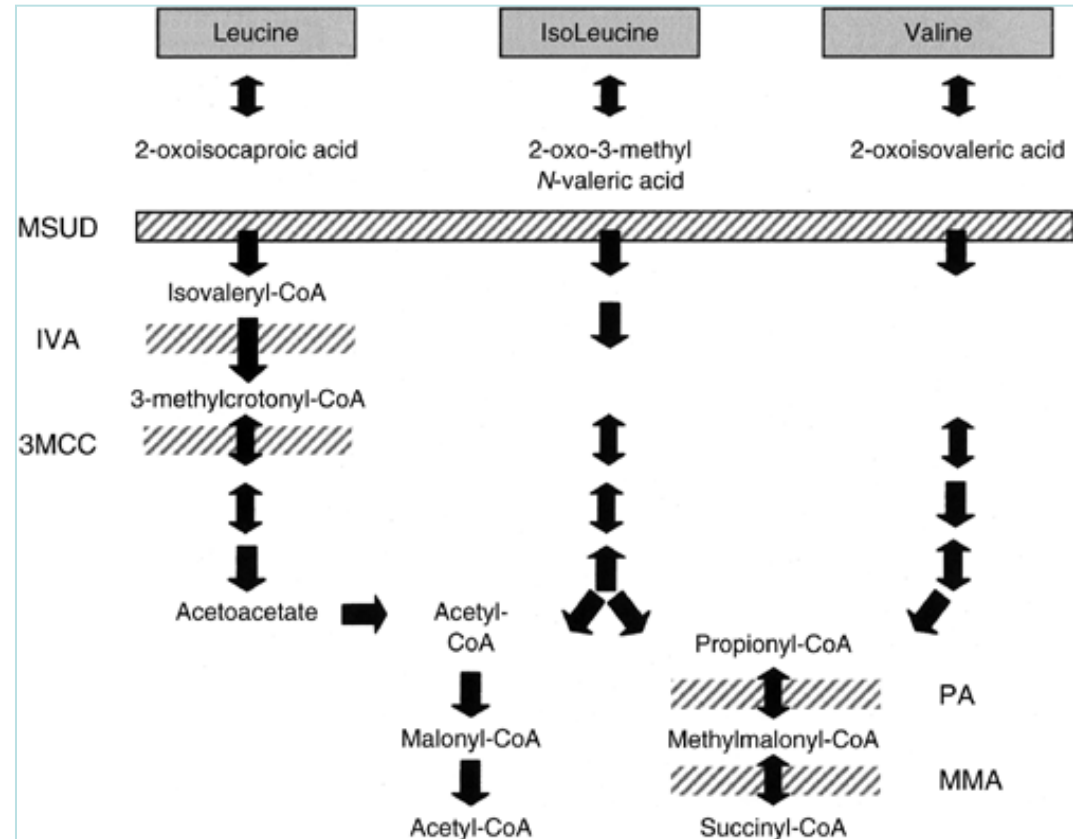
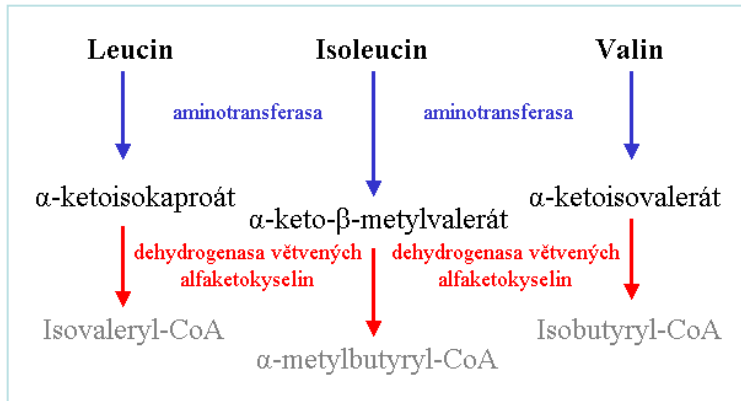
Symptomy: Děti s akutní neonatální formou mají po několika dnech normálního vývoje problémy s kmením, zvracení, těžká metabolická ketoacidóza bez léčby progreduje ke kómatu a úmrtí.

Léčba: Prevence katabolických stavů pacienta, nízkoproteinová dieta s restrikcí leucinu v kombinaci se suplementací glycinem a karnitinem. Glycin a karnitin umožňují netoxické odbourání nadbytečného isovaleryl-CoA.

Průběh onemocnění bez léčby: Asi 50% pacientů s akutní neonatální formou choroby umírá při první atace. Přeživší mají neurologické poškození.

Průběh onemocnění s léčbou: Prognóza dosažené inteligence pacienta závisí na včasnosti stanovení diagnózy a zahájení léčby. Jsou-li vhodně léčeni, většina pacientů se vyvíjí normálně.

Leucinóza (deficit dehydrogenázy větvených alfa-ketokyselin, *maple syrup urine disease*)



Izovalerová acidurie (deficit isovaleryl-CoA dehydrogenázy)

MCC, 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency; PA, propionic aciduria; MMA, methylmalonic aciduria

Glutarová acidurie (GA-1)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený C5-DC acylkarnitin

Popis stavu: GA-1 je způsobena neschopností metabolizovat lysin a tryptofan v důsledku deficitu glutaryl-CoA dehydrogenázy, která přeměňuje glutaryl-CoA na krotonyl-CoA; důsledkem je zvýšení hladiny toxické kyseliny glutarové a jejich metabolitů.

Klasifikace: organická acidurie

Dědičnost: autosomálně recesivní

Incidence: 1 : 40 000 u bělošských populací

Gen: glutaryl-CoA dehydrogenase gene

Symptomy: V novorozeneckém období mohou být přítomny lehké neurologické příznaky jako podrážděnost a hypotonie trupu.

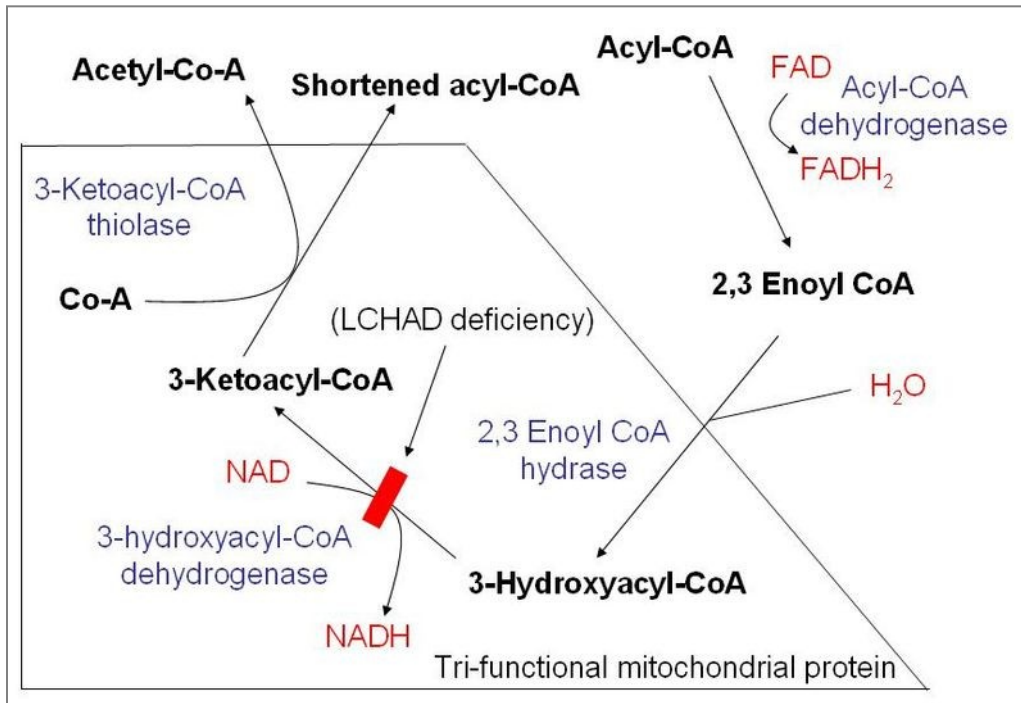
Léčba: Okamžitá léčba katabolických stavů s agresivní léčbou horečky; glukóza, inzulin a karnitin mohou být prevencí neurologického postižení. Léčba riboflavinem a dietní restrikce lysinu a tryptofanu.

Průběh onemocnění bez léčby: Většina symptomatických pacientů umírá bez léčby během první dekády života.

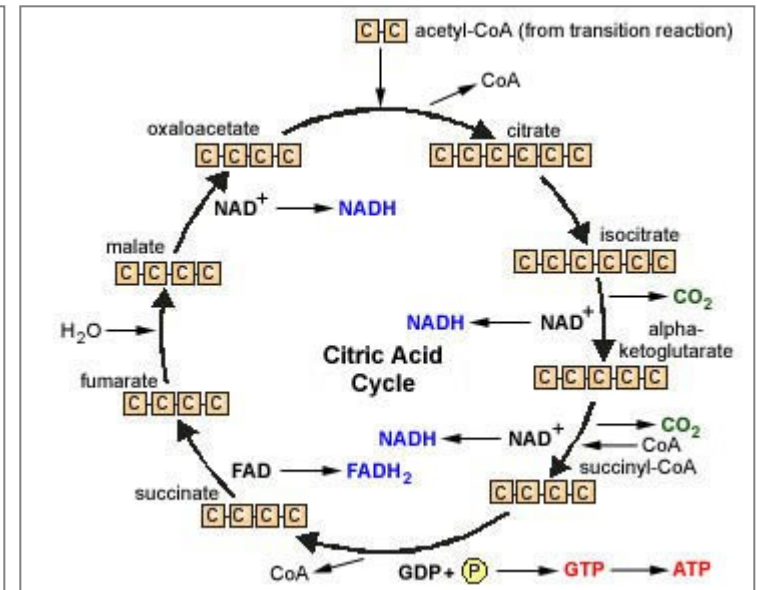
Průběh onemocnění s léčbou: I přes léčbu trpí 35% pacientů neurologickým postižením a opožděným psychomotorickým vývojem.

Beta oxidation is the process by which fatty acids, in the form of Acyl-CoA molecules, are broken down in mitochondria to generate Acetyl-CoA, the entry molecule for **the Citric acid cycle**.

- Deficit acyl-CoA dehydrogenazy mastnych kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
 - Deficit acyl-CoA dehydrogenazy mastnych kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
- Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenazy mastnych kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)



Beta oxidation fatty acids



Citric acid cycle

Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený oktanoylkarnitin a poměr C8/C2

Popis stavu: Deficit MCAD je poruchou beta-oxidace mastných kyselin (BOX MK). BOX MK nastupuje během delšího hladovění a/nebo období zvýšených energetických nároků (horečka, stres), kdy produkce energie je z větší části závislá na metabolismu tuků. Při defektech BOX MK dochází k nahromadění mastných kyselin a jejich potenciálně toxických derivátů z důvodu poruchy v jednom z mitochondriálních enzymů potřebných pro BOX MK.

Klasifikace: porucha beta-oxidace mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem

Dědičnost: autozomálně recesivní

Incidence: 1 : 6 000 - 50 000

Gen & Lokalizace: Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase gene

Symptomy: epizody hypoglykémie, encefalopatie, kóma iniciované běžnými infekčními nemocemi nebo lačněním. Přeživší mají významný vývojový handicap, myopatii, hypotonický syndrom.

Léčba: spočívá v prevenci hypoglykemií, frekventní výživě se zvýšeným obsahem škrobů, omezeným přívodem tuků.

Průběh onemocnění bez léčby: Mortalita je až 50 % bez léčby. Opakované epizody metabolické dekompenzace s hypoglykemií mohou vést k opoždění psychomotorického vývoje, často dochází k rozvoji jaterního poškození.

Průběh onemocnění s léčbou: Předpokládá se, že pacienti, kteří jsou diagnostikováni včas a u nichž se předejde opakovaným atakám hypoglykémie a rozvoji jaterního postižení se budou vyvíjet normálně.

Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený C16-OH (hydroxypalmitoylkarnitin) nebo C18:1 OH

Popis stavu: Deficity LCHAD jsou poruchami beta-oxidace mastných kyselin (BOX MK).

Dědičnost: autozomálně recesivní

Incidence: neznámá

Gen: 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase gene, 3-ketoacyl-CoA thiolase gene, enoyl-CoA hydratase gene

Symptomy: 3 fenotypy: těžká novorozenecká forma (obecně fatální se srdečními komplikacemi), novorozenecká forma s jaterními projevy, středně těžká forma s pozdějším nastupem s neuromyopatickým fenotypem

Léčba: Časté jídlo, dieta se zvýšeným příjmem sacharidů obohacených škroby a s nízkým obsahem tuků a suplementací oleji (triglyceridy se středně dlouhým řetězcem).

Průběh onemocnění bez léčby: 50 % pacientů umírá buď při prvních projevech nemoci nebo později při progresi onemocnění. Onemocnění může mít jak záchvatovitý charakter, tak chronický průběh.

Průběh onemocnění s léčbou: I přes intenzivní dietní léčbu a prevenci lačnění se u cca 30% pacientů objevují ataky metabolické dekompenzace.

Deficit Acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšená koncentrace tetradecenoylkarnitinu (C14:1) a zvýšený poměr C14:1/C2

Popis stavu: deficit VLCAD je poruchou beta-oxidace mastných kyselin (BOX MK).

Klasifikace: porucha beta-oxidace mastných kyselin

Dědičnost: autozomálně recesivní

Incidence: neznámá

Gen: ACADVL, VLCAD

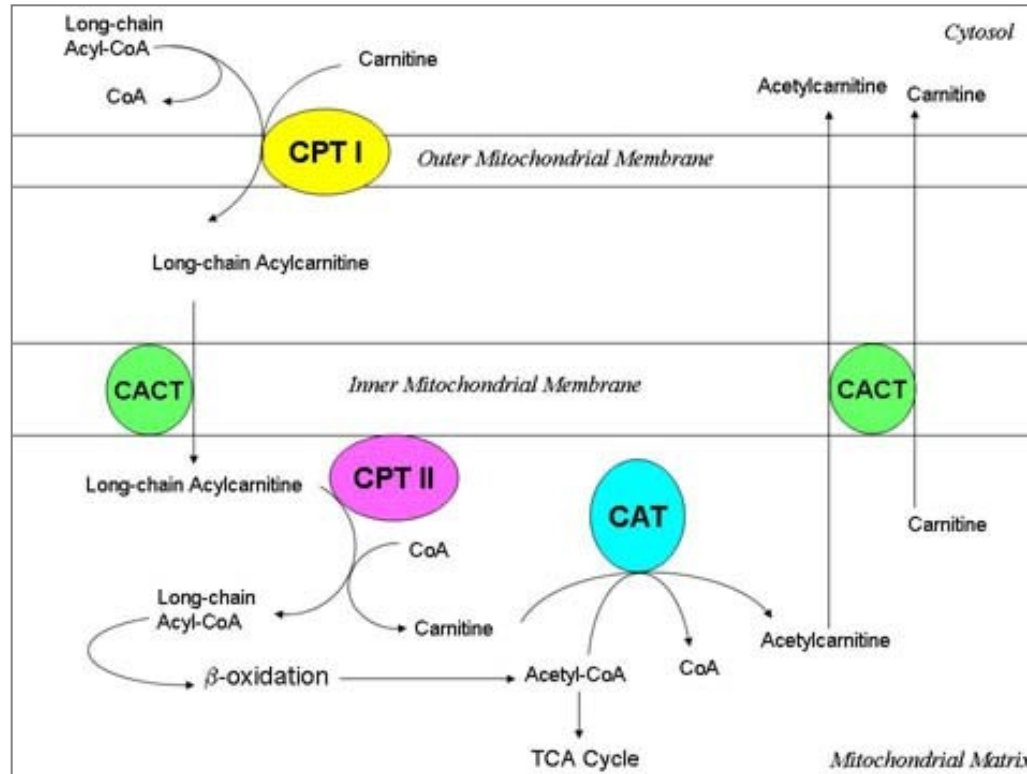
Symptomy: Přibližně 50 % se projevuje u novorozenců hypoglykemií, jaterní dysfunkcí a kardiomyopatií, častý je letální průběh onemocnění. Přibližně 20% se projevuje v adolescenci a dospělosti myopatií se svalovou únavou, rhabdomyolýzou a myoglobinurií, která je iniciovaná fyzickou zátěží nebo lačněním.

Léčba: Základ léčby tvoří vysoký příjem sacharidů obohacených škroby, nízkotuková dieta a přísný zákaz lačnění a dlouhotrvající fyzické zátěže.

Průběh onemocnění bez léčby: Pacienti s novorozeneckou formou onemocnění obvykle umírají během prvního roku života. Pozdější dětská forma s jaterním postižením má také špatnou prognózu, pokud není léčena. Adultní forma může progredovat až do renálního selhání, pokud není léčena myoglobinurie.

Průběh onemocnění s léčbou: Novorozenecká forma onemocnění je obvykle fatální. **Pacienti s pozdějším nástupem onemocnění přežívají, pokud jsou léčeni odpovídajícím způsobem.**

- Deficit karnitinpalmitoyltransferazy I (CPT I)
- Deficit karnitinpalmitoyltransferazy II (CPT II)
- Deficit karnitinacylkarnitintranslokazy (CACT)



CPT I, CPTI, carnitine-palmitoyl transferase I; CACT, carnitine-acylcarnitine translocase; CPTII, carnitine-palmitoyl transferase II; CAT, carnitine-acetyl transferase; CoA, coenzyme A.

Fenylketonurie a hyperfenylalaninemie

Nález při novorozeneckém screeningu: zvýšený fenylalanin a poměr Phe/Tyr

Diferenciální diagnóza: deficit fenylalaninhydroxylázy; poruchy biosyntézy a recyklace tetrahydrobiopterinu

Popis stavu: jsou způsobené deficitem jaterního enzymu **fenylalaninhydroxylázy**; nahromadění fenylalaninu a nedostatek tyrosinu vedou k **poruše v syntéze neurotransmiterů**. Poruchy pterinového metabolismu mohou být způsobeny v několika **enzymech podílejících se na syntéze či recyklaci tetrahydrobiopterinu**

Klasifikace: porucha metabolismu aminokyselin

Dědičnost: autosomálně recesivní

Incidence: 1 : 13 000 (v ČR 1 : 6,500)

Gen: phenylalanin hydroxylase

Nástup symptomů: Obvykle kolem 6 měsíců věku, ale může být variabilní.

Symptomy: Pozvolná mentální retardace, začínající po porodu, ale obvykle není zjevná před šestým měsícem života. Rozsah retardace je závislý na stupni enzymového deficitu a na tom, jak dlouho byl mozek vystavený zvýšené hladině fenylalaninu.

Léčba: Standardní péče je léčba všech osob s hladinou fenylalaninu nad cca 350-400 $\mu\text{mol/l}$, spočívá v nízkobílkovinné dietě s omezením fenylalaninu a podáváním směsi aminokyselin bez fenylalaninu. Dieta je doporučována po celý život a její dodržování je považováno za nejdůležitější faktor normálního vývoje mozku. Jako experimentální a nové postupy se objevuje podávání sapropterinu (syntetický derivát tetrahydrobiopterinu), podávání velkých neutrálních aminokyselin (LNAA), které kompetitivně blokují transport fenylalaninu do mozku.

Průběh onemocnění bez léčby: Většinou těžká mentální retardace, změny na bílé hmotě při hladině fenylalaninu nad 1500 $\mu\text{mol/l}$. Mírnější poškození mozku při hladině fenylalaninu (600 – 1500 $\mu\text{mol/l}$). Mohou se přidat křeče, ekzém, a náladové chování nebo poruchy soustředění.

Průběh onemocnění s léčbou: Není mentální retardace, mohou mít specifické problémy v učení. Při přerušení diety se sníženým obsahem fenylalaninu dochází k poklesu IQ, poruchám chování a soustředění, objevuje se ekzém a křeče. Ženy fenylketonuričky mají 95% šanci narození poškozeného dítěte (mikrocefalie a postižení mozku plodu, vrozené srdeční vady), jestliže nedrží přísnou dietu během těhotenství.