

# 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 molekuly 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 de-

ficitu enzýmu alebo transportného proteínu. Patogénny variant (mutácia) v príslušnom géne kauzálné 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

## 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 18<sup>th</sup> 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.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(1):43-47  
<https://doi.org/10.36290/neu.2025.009>  
Článok prijat redakci: 26. 8. 2024  
Článok prijat k publikaci: 4. 2. 2025

**RNDr. Robert Petrovič, PhD.**  
robert.petrovic@fmed.uniba.sk

DMP je najčastejšie autozomálne 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 neurotransmiterov (Fabriciová, 2006).

### 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 všetky 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 kompletného genómu (WGS).

Výsledkom MPS je identifikácia obrovského množstva sekvenčných variantov (odchý-

lok 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 benígne a benígne). Na označovanie a zápis identifikovaných 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 ochorení 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 nastoluje požiadavku vyšetriť aj pokrvných 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 laboratórných 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 pediatrov. 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 inovátnymi

terapeutickými prístupmi. Fenotypová zložitost' tejto skupiny chorôb spôsobuje značné diagnostické oneskorenie a poddiagnostikovanie. Rastúci počet špecializovaných biochemických a genetických laboratórných vyšetrení však poskytuje pozitívne vyhliadky 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, fenylylketonúria, 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 fenylylketonúriu, deficit ornitíntranskarbamoylázy (OTC), HHH syndróm (hyperornitinémia-hyperamonémia-homocitrulinémia) a homocystinúriu. Stanovenie enzýmovej aktivity zo suchej kvapky krvi alebo leukocytov sa využíva v diagnostike niektorých lyzozomálnych teaurizmóz (Fabryho choroba, Gaucherova choroba, Krabbeho choroba, metachromatická

**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<br>MT-ND6<br>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<br>ETFB<br>ETFDH                   | AR        | 15q24.2<br>19q13.41<br>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,<br>MMAB,<br>MMADHC,<br>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 žľových 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<br>NPC2                            | AR        | 18q11.2<br>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 – hyperornitinémiia-hyperamonémiia-homocitrulinémiia                 | amoniak, AMK (k, m)                                      | nízkoproteínová diéta, prevencia hyperamonémie                                   | nie                    |
| Homocystinúria – deficit cystationinbetasyntázy                                  | celkový homocysteín, AMK (k, m)                          | vitamínová terapia (B6), nízkoproteínová diéta                                   | áno (ČR)               |
| Glutárová acidúria typ I   | OK (m)   | nízkoproteínová diéta, suplementácia karntinom                                   | áno (SR a ČR)          |
| Lysinurická proteínová intolerancia  | amoniak, AMK (k, m)                                      | nízkoproteínová diéta, suplementácia citrulínu                                   | nie                    |
| Hartnupova choroba   | AMK (k, m)   | suplementácia nikotínamidom  | 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>Dislipidémia</b>  |  |  |                        |
| Tangierova choroba   | lipidový profil (k)                                      | nízkotuková diéta  | nie                    |
| Abetalipoproteinémiia  | lipidový profil (k)                                      | nízkotuková diéta  | nie                    |
| <b>Poruchy v syntéze žlčových kyselín</b>  |  |  |                        |
| Cerebrotendomatóza 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                    |
| Aceruloplazminémiia  | ceruloplazmín (k), meď (k, m), železo (k), feritín (k)   | chelačná terapia   | nie                    |
| Hypermanganezémiia s dystóniou – SLC30A10 deficiencia                            | mangán (b)   | chelačná terapia   | nie                    |
| <b>Lyozómové 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  | fyťánová kyselina (k)                                    | diéta (↓ kyselina fyťánová)  | nie                    |
| Deficit 2-methylacyl-CoA racemázy (AMACR)  | pristánová kyselina (k), prekursori žlčových kyselín (k) | substitučná terapia (cholová kyselina), diéta (↓ kyselina fyťánová a pristánová) | nie                    |

CSF – likvor (mozgovomiechový mok); (k) – krv, sérum, plazma; (m) – moč; OK – vyšetrenie organických kyselín v moči pomocou plynovej chromatografie spriahnujej 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 spriahnujej s hmotnostnou spektrometriou (GC/MS)

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.

## 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 laboratórne 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 kompletné 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  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  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 vyšetrovaný pre tranzitórne ataky amnézie a dezorientácie (CT a MRI mozgu negatívne). O 6 mesiacov neskôr absolvoval hospitalizáciu na neurologickom oddelení – bradypsychizmus, 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 laboratórnom náleze mal výrazne elevovaný amoniak ( $3\,251\ \mu\text{mol/l}$ , ref.  $< 60$ ), bola supponovaná metabolická porucha v močovinovom cykle, podal sa 3 % Na-benzoát, 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 matérny strýko zomreli na rýchlo progredujúcu chorobu CNS v detskom veku. Ambulantne boli realizované odbery na dedičné metabolické ochorenia, pričom sa zistila výrazná akumulácia VLCFA v krvi pacienta. Biochemický nález a MRI mozgu potvrdil diagnózu X-ALD. Identifikovaný bol patogénny variant c.479T>C, p.Leu160P-ro 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 laboratórnych 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, Kolečková K, et al. Molekulárno-genetické a biochemické aspekty neurogenetických ochorení (Ochorenia podmienené molekulárno-genetickými patológiami štruktúrálnej konštitúcie 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, Benoist 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/>.

7. Databázy Pubmed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

8. Human Genome Variation Society – HGVS. Available from: <http://varnomen.hgvs.org>.

9. 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.