

Obsah

Seznam použitých zkratk	15
Předmluva k anglickému vydání	19
Předmluva k českému vydání	21
Úvod	23
ČÁST I	
Dědičné metabolické poruchy – přehled	25
1 Poruchy intermediárního metabolismu	27
1.1 Poruchy metabolismu aminokyselin	27
1.1.1 Aminoacidopatie	27
1.1.2 Organické acidurie	28
1.1.3 Poruchy detoxikace amoniaku	28
1.2 Poruchy oxidace mastných kyselin a ketogeneze	29
1.3 Poruchy metabolismu a transportu sacharidů	29
1.3.1 Poruchy metabolismu galaktózy a fruktózy	29
1.3.2 Poruchy metabolismu glycerolu	29
1.3.3 Poruchy glukoneogeneze a střeďání glykogenu	30
1.3.4 Poruchy transportu sacharidů	30
1.4 Mitochondriální poruchy	30
1.5 Poruchy metabolismu vitaminů: kobalamin a foláty	30
1.6 Poruchy transportu aminokyselin	31
1.7 Poruchy metabolismu peptidů	31
1.8 Poruchy metabolismu minerálů	31
1.8.1 Poruchy metabolismu mědi	31
1.8.2 Poruchy metabolismu železa	32
1.8.3 Poruchy metabolismu zinku	32
2 Poruchy biosyntézy a degradace komplexních molekul	33
2.1 Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů	33
2.2 Lyzozomální střeďavá onemocnění	33
2.3 Peroxisomální poruchy	34
2.4 Poruchy metabolismu izoprenoidů a sterolů	35
2.5 Poruchy metabolismu žlučových kyselin a metabolismu hemu	35
2.6 Dědičné poruchy glykozylace (CDG)	36
2.7 Poruchy metabolismu lipoproteinů	36
3 Poruchy neurotransmitérů a příbuzné poruchy	37
3.1 Poruchy metabolismu glycinu a serinu	37

3.2 Poruchy metabolismu pterinů a biogenních aminů	37
3.3 Poruchy metabolismu γ -aminobutyátu	38
3.4 Další neurometabolické poruchy	38

ČÁST II

Přístup k pacientovi s metabolickou poruchou	39
---	-----------

4 Kdy mít podezření na metabolickou poruchu	41
--	-----------

4.1 Anamnéza	41
4.1.1 Rodinná anamnéza	41
4.1.2 Prenatální vývoj a komplikace těhotenství	42
4.1.3 Věk klinických projevů a vyvolávající faktory	42
4.2 Fyzikální vyšetření	44
4.3 Neobvyklý zápach	45
4.4 Barva moči nebo pleny	47
4.4.1 Vyšetření barvy moči	47
4.4.2 Tmavohnědá nebo černá moč	48
4.4.3 Červená moč	49
4.4.4 Zelená nebo modrá moč	49
4.5 Rutinní laboratorní vyšetření	50
4.6 Kdy není podezření na metabolickou poruchu	51
Literatura	51

5 Péče o pacienta a léčba	53
--	-----------

6 Akutní metabolické stavy	55
---	-----------

6.1 Všeobecné poznámky	55
6.1.1 Novorozenci	58
6.1.2 Kojenecký věk	61
6.1.3 Starší děti a dospělí	62
6.2 Postup u pacienta s metabolickou acidózou a masivní ketózou	63
6.3 Postup u pacienta s laktátovou acidemii	67
6.3.1 Specifická vyšetření	68
6.3.2 Mitochondriální DNA a oxidativní fosforylace	72
6.4 Postup u pacienta s hypoglykemií	78
6.4.1 Algoritmický přístup k diagnostice	79
6.4.2 Ketotická hypoglykemie	82
6.4.3 Poruchy metabolismu sacharidů	83
6.4.4 Deficit glykogensyntázy	84
6.5 Přístup k dítěti s podezřením na poruchu oxidace mastných kyselin	84
6.6 Postup u pacienta s hyperamonemií	87
6.7 Postup u pacienta s akutními nebo opakovanými neurologickými a psychiatrickými symptomy	92
6.8 Léčba akutních stavů u dědičných metabolických poruch	98
6.8.1 Akutní intoxikace	99
6.8.2 Snížená tolerance hladovění	102
6.8.3 Poruchy energetického metabolismu	103
Literatura	104

7 Anestezie a metabolické poruchy	105
7.1 Mukopolysacharidózy	105
7.2 Rabdomyolýza a myoglobinurie u poruch oxidace mastných kyselin	106
7.3 Vyloučení hypoglykemie	106
7.4 Organické acidurie a leucinóza	107
7.5 Poruchy cyklu močoviny	107

ČÁST III

Vyšetření pro metabolickou poruchu	109
---	------------

8 Biochemické vyšetření	111
8.1 Jednoduchá metabolická vyšetření moči	112
8.1.1 Test na siřičitany	112
8.1.2 Test s DNPH	112
8.1.3 Redukující látky v moči	112
8.1.4 Test s nitroprusidem (Brandova reakce)	112
8.2 Aminokyseliny	113
8.2.1 Plazma	114
8.2.2 Moč	115
8.2.3 Mozkomíšni mok	115
8.3 Organické kyseliny	116
8.4 Profil acylkarnitinů	116
8.5 Karnitin	117
8.6 Estery karnitinu s dlouhým řetězcem	117
8.7 Volné mastné kyseliny a ketolátky	118
8.8 Mastné kyseliny se středně dlouhým a dlouhým řetězcem	118
8.9 Kyselina orotová	118
8.10 Puriny a pyrimidiny	119
8.11 Vyšetření pro poruchy metabolismu galaktózy	120
8.12 Sacharidy	120
8.13 Glykosaminoglykany	120
8.14 Oligosacharidy	121
8.15 Parametry peroxizomálních funkcí	121
8.16 Žlučové kyseliny	121
8.17 Vyšetření dědičných poruch glykozylace (CDG)	121
8.18 Steroly	122
8.19 Porfyriny	122
8.20 Specializovaná vyšetření mozkomíšního moku (CSF) a moči u neurometabolických chorob	122
8.21 Glutathion a metabolity	124
Literatura	124
9 Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch	125
9.1 Hyperfenylalaninemie	125
9.2 Galaktosemie	127
9.4 Deficit biotinidázy	128
9.5 Vrozená hypotyreóza	129

9.6	Vrozená adrenální hyperplazie	129
9.7	Tandemová hmotnostní spektrometrie	130
9.8	Technické aspekty	132
9.8.1	Časování odběru	132
9.8.2	Odběr a uchování vzorku	132
9.8.3	Metoda	132
9.8.4	Interpretace	133
9.9	Závěry	133
	Literatura	133
10	DNA vyšetření	137
10.1	Vzorky	137
10.2	Indikace	138
10.3	Metody	139
10.4	Úskali	140
11	Funkční testy	143
11.1	Vyšetření nalačno a po jídle (podání bílkovin a glukózy)	143
11.1.1	Postup	143
11.1.2	Interpretace	144
11.2	Zátěž glukózou	144
11.2.1	Příprava	145
11.2.2	Postup	145
11.2.3	Interpretace	145
11.3	Zátěž fruktózou	145
11.3.1	Příprava	146
11.3.2	Postup u perorální zátěže fruktózou	146
11.3.3	Postup u intravenózní zátěže fruktózou	146
11.3.4	Léčba nežádoucích účinků	146
11.3.4	Interpretace	146
11.4	Monitorované prodloužené hladovění	147
11.4.1	Příprava	149
11.4.2	Postup	150
11.4.3	Léčba nežádoucích účinků	151
11.4.4	Interpretace	151
11.5	Zátěž olejem	156
11.5.1	Příprava	156
11.5.2	Postup	157
11.5.3	Interpretace	157
11.6	Test s fenylpropionátem	157
11.6.1	Postup	157
11.6.2	Interpretace	157
11.7	Test s alopurinolem	158
11.7.1	Postup	158
11.7.2	Interpretace	158
11.8	Zátěž s fenylalaninem	159
11.8.1	Postup	159
11.8.2	Interpretace	159
11.9	Test s tetrahydrobiopterinem (BH ₄)	160

11.9.1	Postup	160
11.9.2	Interpretace	161
11.10	Zátěž leucinem	161
11.10.1	Postup	161
11.10.2	Interpretace	161
11.11	Zátěž methioninem	162
11.11.1	Postup	162
11.11.2	Interpretace	162
11.12	Stimulace glukagonem	163
11.13	Ischemický test	163
11.13.1	Postup	164
11.13.2	Interpretace	164
	Literatura	165
12	Biopsie	167
12.1	Diagnostická vyšetření z biopsie	167
12.1.1	Enzymy a mitochondriální DNA	167
12.1.2	Molekulární analýza: jaderná DNA	168
12.1.3	Histochemie a ultrastruktura	168
12.2	Tkáňové biopsie: kůže, svaly, játra a srdce	169
12.2.1	Biopsie kůže	169
12.2.2	Biopsie svalu	171
12.2.3	Biopsie srdce: specializovaná biopsie svalu	173
12.2.4	Biopsie jater	173
12.3	Postmortem biopsie	173
13	Neuroradiologická a neurofyzilogická vyšetření	175
	Literatura	181
14	Postmortem vyšetření	183
ČÁST IV		
	Orgánové systémy u dědičných metabolických poruch	185
15	Kardiomyopatie a srdeční selhání	187
15.1	Specifické aspekty kardiálního metabolismu	187
15.2	Formy metabolického kardiálního postižení	192
15.2.1	Hypertrofie a dilatace	192
15.2.2	Endokardiální fibroelastóza	192
15.3	Kardiomyopatie u poruch oxidace mastných kyselin	192
15.3.1	Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy	193
15.3.2	Deficit karnitinpalmitoyl-CoA transferázy II (deficit karnitinpalmitoyltransferázy II, deficit CPT II)	193
15.3.3	Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (deficit VLCAD)	193
15.3.4	Deficit hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD)/deficit trifunkčního enzymu	194

15.3.5	Deficit karnitinového přenašeče	194
15.3.6	Sekundární karnitinový deficit	195
15.4	Mitochondriální kardiomyopatie	195
15.4.1	Mnohočetný deficit acyl-CoA dehydrogenáz	196
15.4.2	Barthův syndrom	196
15.4.3	Friedreichova ataxie	196
15.5	Kardiomyopatie u organických acidurií	197
15.6	Infiltrativní kardiomyopatie	197
15.6.1	Glykogenóza typu II (GSD II, Pompeho choroba, deficit lyzozomální kyselé maltázy)	197
15.6.2	Ostatní infiltrativní kardiomyopatie	197
15.7	Kardiomyopatie u ostatních poruch metabolismu glykogenu/glukózy	198
15.7.1	Glykogenóza typu III (GSD III, debrancher deficiency, deficit odvětujícího enzymu, Coriho nebo Forbesova choroba)	198
15.7.2	Glykogenóza typu IV (GSD IV, brancher deficiency, deficit větvicího enzymu, Andersenova choroba)	198
15.8	Hemochromatóza	198
15.9	Nutričně-deficitní kardiomyopatie	199
15.9.1	Thiamin	199
15.9.2	Selén	199
15.10	Metabolické poruchy a chlopenní vady	200
15.11	Cévní odchylky	200
15.12	Vyšetření	201
	Literatura	201
16	Přístup k pacientům s jaterním onemocněním	203
16.1	Jaterní cholestáza v časném kojeneckém věku	208
16.1.1	Obstrukce žlučových cest	208
16.1.2	Deficit α_1 -antitrypsinu	208
16.1.3	Poruchy biosyntézy žlučových kyselin	209
16.2	Hepatocelulární nekróza v časném kojeneckém věku	209
16.2.1	Galaktosemie	209
16.2.2	Tyrozinemie typu I	210
16.2.3	Poruchy oxidace mastných kyselin a oxidativní fosforylace	210
16.2.4	Neonatální hemochromatóza	211
16.3	Jaterní cholestáza v pozdějším kojeneckém věku a v dětství	212
16.3.1	Dubinův-Johnsonův a Rotorův syndrom	212
16.3.2	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza	212
16.4	Hepatocelulární nekróza v pozdějším kojeneckém věku a dětství	213
16.4.1	Tyrozinemie typu I	213
16.4.2	Hereditární intolerance fruktózy	215
16.4.3	Wilsonova choroba	216
16.5	Cirhóza	217
16.5.1	Glykogenóza typu IV	218
16.5.2	Deficit α_1 -antitrypsinu	218
16.6	Hepatomegalie	219
16.6.1	Glykogenózy (glykogen storage disease, GSD)	221
16.6.2	Hemochromatóza	224
	Literatura	224

17 Přístup k pacientům s gastrointestinálními a břišními symptomy	225
17.1 Zvracení	225
17.1.1 Cyklické zvracení v dětství (syndrom zvracení s ketózou)	226
17.2 Bolesti břicha	226
17.2.1 Porfyrie	227
17.2.2 Periodické horečky	228
17.3 Pankreatitida	229
17.4 Obstipace/zpomalená pasáž/pseudoobstrukce	229
17.5 Ascites	230
17.6 Průjem	230
17.7 Poruchy trávení	231
17.7.1 Intolerance disacharidů I: deficit sacharázy/izomaltázy	232
17.7.2 Malabsorpce glukózy a galaktózy	232
17.7.3 Intolerance disacharidů II: infantilní deficit laktázy a vrozená intolerance laktózy	232
17.7.4 Intolerance disacharidů III: adultní deficit laktázy	233
17.8 Malabsorpce	233
17.8.1 Elektrolyty	233
17.8.2 Enteropatie se ztrátou bílkovin (protein-losing enteropathy)	234
17.8.3 Aminokyseliny	234
17.8.4 Vitamin B ₁₂	234
Literatura	235
18 Poruchy renální a elektrolytové	237
18.1 Všeobecné poznámky: dehydratace	237
18.2 Urolitiáza	239
18.3 Renální tubulární dysfunkce	240
18.3.1 Fanconiho syndrom	240
18.3.2 Cystinóza	242
18.3.3 Renální tubulární acidóza	242
18.3.4 Bartterův syndrom	243
18.3.5 Gitelmanův syndrom	244
18.3.6 Vyšetření u renální tubulární dysfunkce	245
19 Metabolické myopatie	247
19.1 Specifické aspekty metabolismu kosterních svalů	247
19.2 Základní projevy metabolických myopatií	248
19.3 Přístup k metabolickým myopatiím	249
19.3.1 Dědičnost	252
19.3.2 Fyzikální vyšetření	252
19.3.3 Laboratorní vyšetření	252
19.4 Specifické poruchy metabolismu svalů	253
19.4.1 Projevy rbdomyolýzy a myoglobinurie	253
19.4.2 Projevy svalové slabosti a hypotonie	266
19.4.3 Myopatie se závažným kardiálním postižením	270
19.4.4 Maligní hypertermie	270
Literatura	271

20	Přístup k pacientům s psychiatrickými problémy	273
20.1	Akutní ataka deliria, halucinace, mentální dezintegrace, hysterie nebo psychóza	273
20.2	Progresivní neurologická a psychická deteriorace	274
20.2.1	Kojenecký věk (od 1 do 12 měsíců)	274
20.2.2	Dětství (od 1 do 5 let)	275
20.2.3	Dětství a adolescence (od 5 do 15 let)	275
20.2.4	Dospělost (od 15 let)	276
	Literatura	276
21	Přístup k pacientům s očními projevy	277
21.1	Katarakta	277
21.1.1	Při narození (vrozená katarakta)	277
21.1.2	Novorozenci (první měsíc života)	278
21.1.3	Kojenecký věk (první rok života)	278
21.1.4	Dětství, adolescence (od 1 do 15 let)	278
21.1.5	Dospělost (od 15 let)	279
21.2	Zákaly rohovky	280
21.2.1	Kojenecký věk (od 3 do 12 měsíců)	280
21.2.2	Časné dětství (od 1 do 6 let)	281
21.2.3	Pozdní dětství, adolescence a dospělost (od 6 let)	282
21.3	Retinitis pigmentosa (RP)	283
21.3.1	Retinitis pigmentosa s neurologickým postižením	284
21.3.2	Retinitis pigmentosa s gastrointestinálními symptomy (neprospívání, chronický průjem, hypolipidemie)	286
21.3.3	Retinitis pigmentosa s kožními symptomy	286
21.3.4	Izolovaná retinitis pigmentosa	286
	Literatura	286
22	Kůže a vlasy	287
22.1	Dermatózy	287
22.1.1	Angiokeratomy	287
22.1.2	Pigmentové problémy	288
22.1.3	Ichtyóza	289
22.1.4	Hyperkeratóza	291
22.1.5	Kožní vředy	291
22.1.6	Erytematózní vezikulární dermatózy	291
22.1.7	Infiltrace kůže mukopolysacharidy	293
22.1.8	Fotosenzitivita	293
22.1.9	Uzlovité kožní léze	295
22.2	Choroby vlasů	296
22.2.1	Poruchy vlasových vláken	296
22.2.2	Alopecie	297
22.2.3	Smišené kožní léze	298
23	Metabolické poruchy s malformacemi	299
23.1	Vrozené poruchy glykozylace bílkovin	299
23.1.1	Biochemie	301
23.2	Poruchy biosyntézy cholesterolu	301
23.2.1	Mevalonová acidurie	303

23.2.2	Desmosterolóza	303
23.2.3	Conradiho-Hünemannův-Happleův syndrom	303
23.2.4	CHILD syndrom	304
23.2.5	Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom	304
23.3	Menkesova choroba	305
23.4	Mnohočetný deficit acyl-CoA dehydrogenáz	306
23.5	Poruchy metabolismu aminokyselin	307
23.5.1	Maternální fenylketonurie	307
23.5.2	Homocystinurie	307
23.6	Metabolické poruchy s mírnými malformacemi	308
	Literatura	308
24	Hematologické odchylky	309
24.1	Neutropenie, trombocytopenie, anemie, pancytopenie	309
24.2	Megaloblastická anemie	311
24.3	Hemolytická anemie	312
24.4	Vakuoly v lymfocytech a abnormální buňky v kostní dřeni	312
25	Přístup k pacientovi s imunologickými problémy	315
25.1	Dědičné metabolické poruchy spojené s deficitem funkce T-buněk	315
25.2	Dědičné metabolické poruchy spojené s deficitem funkce B-buněk	317
25.3	Dědičné metabolické poruchy spojené s deficitem funkce T-buněk a B-buněk	318
25.4	Dědičné metabolické poruchy spojené s poruchou fagocytózy	320
25.5	Dědičné metabolické poruchy spojené s poruchou NK-buněk	321
	Literatura	322
 ČÁST V		
	Vybrané skupiny metabolických poruch	323
26	Analýza organických kyselin: přístup k diagnostice organických acidurií	325
26.1	Klinické projevy	326
26.2	Rutiní laboratorní vyšetření	329
26.3	Specializovaná vyšetření	329
26.3.1	Materiál na vyšetření	329
26.3.2	Analýza a interpretace	331
	Literatura	332
27	Markery peroxizomálních funkcí: přístup k peroxizomálním poruchám	333
27.1	Klinické projevy	333
27.2	Rutiní laboratorní vyšetření	336
27.3	Specializovaná vyšetření	336
	Literatura	337
28	Puriny a pyrimidiny: přístup k poruchám metabolismu nukleotidů	339
28.1	Klinické projevy	339
28.2	Rutiní laboratorní vyšetření	344

28.3	Specializovaná vyšetření	344
28.3.1	Vyšetřovaný materiál	344
28.3.2	Analytické postupy	345
28.3.3	Specifický diagnostický postup	345
28.4	Budoucí perspektivy	348
	Literatura	348
29	Strádavá onemocnění	349
29.1	Klinické projevy	349
29.2	Laboratorní vyšetření	358
29.3	Stupňovitý přístup k diagnostice lyzozomálního strádání	359
	Literatura	360

ČÁST VI

Přílohy	361
Příloha A – Diferenciální diagnostika symptomů	363
Příloha B – Přehled chorob	375
Příloha C – Odkazy	407
Příloha D – Internetové zdroje	409
Rejstřík	411