

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 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 $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 maternálny 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 štruktúrálnych 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, 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.