

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Dědičné poruchy metabolismu lipidů (lipoproteinů, mastných kyselin, cholesterolu a sfingolipidů)

Inherited disorders of lipid metabolism (lipoproteins, fatty acids, cholesterol and sphingolipids)

Tomáš Honzík, Jiří Zeman

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu,
1. lékařská fakulta, Univerzita
Karlova a Všeobecná fakultní
nemocnice, Praha

SOUHRN

Honzík T, Zeman J. Dědičné poruchy metabolismu lipidů (lipoproteinů, mastných kyselin, cholesterolu a sfingolipidů)

Úvod: Dědičné poruchy metabolismu (DPM) lipidů představují heterogenní skupinu více než 210 různých poruch syntézy, transportu či odbourávání lipoproteinů, mastných kyselin (MK), glycerolu, ketolátek, cholesterolu a komplexních lipidů.

Materiál a metody: Diagnostika je závislá na klinickém podezření a indikaci biochemických, metabolických a molekulárních vyšetření, pouze šest poruch β -oxidace MK (FAOD) je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu.

Výsledky: Klinické projevy DPM lipidů jsou heterogenní a u řady poruch se mohou překrývat. Nejčastější je familiární autozomálně dominantní hypercholesterolemie (HeFH) s výskytem 1 : 250. Včasná diagnostika a léčba u dětí s HeFH je nezbytná pro vysoké riziko rozvoje aterosklerózy. Některé DPM lipidů se mohou projevit již embryonálně vrozenými vývojovými vadami, například mikrocefalie, syndaktylie a hypospadie u dětí se Smithovým–Lemliho–Opiťzovým syndromem a endogenní poruchou syntézy cholesterolu či kraniofaciální dysmorfie a extrémní hypotonie u dětí se Zellwegerovým syndromem a poruchou peroxisomální biogeneze. Poruchy β -oxidace MK se projevují především v novorozeneckém nebo kojeneckém věku akutními atakami hypoketotických hypoglykemií, hepatomegalií, hepatopatií a kardiomyopatií nebo až později myopatií s epizodickými rhabdomyolýzami při hladovění, infektu nebo vyšší fyzické námaze. Poruchy peroxisomální oxidace MK s velmi dlouhým řetězcem se projevují leukodystrofií nebo myeloneuropatií a adrenální insuficiencí. Poruchy metabolismu lipoproteinů se závažnou hypertriacylglycemií s poruchou lipoproteinové lipázy (LPL) se mohou projevit akutní pankreatitidou. Poruchy lysosomálního metabolismu esterů cholesterolu a lipidů v komplexních molekulách (sfingolipidózy) způsobují s výjimkou Fabryho nemoci hepatosplenomegalii, hepatopatii a dyslipidemii. Závažnou klinickou problematikou u Gaucherovy nemoci je obrovská splenomegalie s trombocytopenií, u Niemannovy–Pickovy nemoci typu A, B intersticiální plicní postižení a neuropatie a u typu C porucha vertikálního pohledu a neuropsychiatrická symptomatologie. Fabryho nemoc se v dětství manifestuje angiokeratomy a akroparesteziemi.

Závěr: Včasná diagnostika je nezbytná pro úspěšnou léčbu, která zahrnuje úpravu životosprávy a jídelníčku, vyšší pohybovou aktivitu a farmakoterapii u dětí s HeFH či frekventní výživu s přidáním nevařených škrobů u dětí s FAOD. Suplementace MCT oleji se používá u dětí s poruchou β -oxidace MK s dlouhým řetězcem a cholesterolu u poruch biosyntézy cholesterolu. U dětí se sfingolipidózami nebo poruchou metabolismu esterů cholesterolu se podává enzymová substituční terapie či substrát redukční terapie. Transplantace hematopoietických kmenových buněk je indikovaná u chlapců s rizikem rozvoje cerebrální formy X-vázané adrenoleukodystrofie.

Klíčová slova: dědičné poruchy metabolismu lipidů, familiární hypercholesterolemie, poruchy β -oxidace mastných kyselin, deficit lipoproteinové lipázy, peroxisomální onemocnění, Smithův–Lemliho–Opiťzův syndrom, porucha lysosomální kyselé lipázy, sfingolipidózy.

SUMMARY

Honzík T, Zeman J. Inherited disorders of lipid metabolism (lipoproteins, fatty acids, cholesterol, and sphingolipids)

Introduction: Inherited disorders of lipid metabolism (IMD) represent a heterogeneous group of >210 different disorders of synthesis, transport or degradation of lipoproteins, fatty acids (FA), glycerol, ketone body, cholesterol, and complex lipids.

Material and methods: Diagnosis depends on clinical suspicion and indication of biochemical, metabolic, and molecular investigations, only six disorders of fatty acid oxidation deficiencies (FAOD) are part of the laboratory neonatal screening in the Czech Republic.

Práce vznikla s podporou projektu RVO-VFN64165 a v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti „Pediatrie“

Results: Clinical manifestations of IMD of lipid metabolism are heterogeneous and may overlap in many disorders. The most common is familial autosomal dominant hypercholesterolemia (HeFH) with an incidence of 1:250. Early diagnosis and treatment in children with HeFH is essential because of the high risk for development of atherosclerosis. Disorders of lipoprotein metabolism with severe hypertriglyceridaemia may manifest with acute life-threatening pancreatitis, especially in lipoprotein lipase deficiency. Some IMD of lipid metabolism may manifest in embryonic period resulting in developmental defects as microcephaly, syndactyly, and hypospadias in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome or craniofacial dysmorphism and extreme hypotonia in children with Zellweger syndrome. Children with FAOD usually manifest in neonatal period or infancy by acute attacks of hypoketotic hypoglycaemia, hepatomegaly, hepatopathy and cardiomyopathy or later by myopathy with episodic rhabdomyolysis during prolonged fasting, infection or increased physical exertion. Disorders of peroxisomal oxidation of very long-chain FA manifest as leukodystrophy or neuromyelopathy and adrenal insufficiency. Disorders of lysosomal metabolism of cholesterol esters and lipids in complex molecules (sphingolipidoses) cause hepatosplenomegaly, hepatopathy and dyslipidaemia, except for Fabry disease. Main clinical problems in Gaucher disease are splenomegaly, thrombocytopenia, and bone disease, in Niemann-Pick disease types A and B interstitial lung involvement and neuropathy, and in type C vertical supranuclear gaze palsy and neuropsychiatric symptomatology. Fabry disease manifests in childhood with angiokeratomas and acroparesthesia.

Conclusion: Early diagnosis is essential for successful treatment. It involves change of lifestyle and low-fat diet in children with HeFH and LPL deficiency, frequent feeding supplemented with uncooked starches in FAOD, MCT oil supplementation in very long-chain FAOD and cholesterol supplementation in cholesterol synthesis disorders. Enzyme replacement therapy or substrate reduction therapy are used in children with sphingolipidosis and impaired cholesterol ester metabolism. Hematopoietic stem cell transplantation is indicated in males at risk of the cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy.

Keywords: inherited disorders of lipid metabolism, familial hypercholesterolemia, β -oxidation of fatty acids, lipoprotein lipase deficiency, peroxisomal disorders, Smith-Lemli-Opitz syndrome, lysosomal acid lipase deficiency, sphingolipidosis.

Korespondující autor:

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2
120 00 Praha 2
tomas.honzik@vfn.cz

ÚVOD

Do heterogenní skupiny dědičných poruch metabolismu (DPM) lipidů patří více než 210 různých metabolických onemocnění, která jsou vyvolána poruchou syntézy, transportu či odbourávání lipoproteinů, mastných kyselin (MK), glycerolu, ketolátek, cholesterolu a tzv. komplexních lipidů (fosfolipidy, neutrální lipidy a sfingolipidy). Význam lipidů spočívá nejen v tom, že jsou zdrojem energie či substrátem pro tvorbu ketolátek, ale lipidy jsou i významnou součástí buněčných membrán umožňující buněčnou kompartmentalizaci, jsou nezbytné pro tvorbu myelinu a účastní se dynamických procesů inter- a intrabuněčného transportu a signalizace.^(1,2)

Diagnostika šesti poruch β -oxidace MK v ČR je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu.⁽³⁾ Diagnostika ostatních DPM lipidů je závislá na klinickém podezření a laboratorním vyšetření na biochemické, metabolické a molekulární úrovni. V tabulce 1 je uveden souhrn patofyziologických aspektů, klinických projevů a možností terapie u nejčastějších DPM lipidů. Pro účinnost léčby a prognózu postiženého dítěte je nezbytná i včasná diagnostika.

PORUCHY METABOLISMU LIPOPROTEINŮ

Polární lipidy (lipoproteiny – fosfolipidy, cholesterol a proteinový nosič apolipoprotein – apo) přenášejí v krvi hydrofobní lipidy (estery cholesterolu, triacylglyceroly) a vitaminy rozpustné v tucích z místa jejich vzniku (játra) či resorpce (střevo) do místa jejich využití či skladování. Rozeznáváme tři transportní dráhy – exogenní, endogenní a zpětný transport cholesterolu. Jen volné mastné kyseliny (MK) jsou v krvi vázány mimo lipoproteiny na albumin. Nejvýznamnější lipid je cholesterol, klíčová komponenta buněčných membrán a prekurzor syntézy steroidních hormonů, a triacylglycerol (TAG), které slouží jako významný zdroj energie. TAG jsou složeny ze tří MK navázaných na glycerol. Exogenní transportní dráhu reprezentují na TAG bohaté chylomikrony (s apoB-48, apoC-III a apoA-I) sekretované z enterocytů a transportované lymfatickým systémem do krve (kde získávají apoC-II a apoE transferem z HDL – lipoproteinů vysoké hustoty). TAG v chylomikronech jsou na endotelu štěpeny lipoproteinovou lipázou (LPL) na volné MK při interakci s apoC-II, který antagonizuje inhibiční efekt apoC-III. Zbytky chylomikronů jsou vychytávány hepatocyty pomocí apoE a apoB-48 (obr. 1). V endogenní dráze játra produkují na TAG bohaté lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL) s apoB-100, apoC-I, apoC-III a apoE. Stejně jako chylomikrony i VLDL částice získávají v krvi apoC-II a další apoE z HDL

Tab. 1: Patofyziologické aspekty, klinické projevy a možnosti terapie vybraných dědičných poruch metabolismu lipidů u dětí

Onemocnění	Patofyziologie a laboratorní patologie	Klinické projevy	Terapie
Poruchy metabolismu lipoproteinů			
familiární autozomálně dominantní hypercholesterolemie (HeFH) ↓ receptoru pro LDL cholesterol patogenní varianty v genu <i>LDLR</i> (dědičnost autozomálně dominantní)	↑ celkový cholesterol ↑ LDL cholesterol ↓ HDL cholesterol	xantomy xantelasma ateroskleróza	dieta s omezením cholesterolu, nasycených MK i trans-nenasycených MK ↑ esenciální nenasycené MK (zejména ω-3 polynenasycené MK) dostatečná pohybová aktivita farmakoterapie: ezetimib, statiny monoklonální protilátky anti-PCSK9, inclisiran
porucha lipoproteinové lipázy ↓ lipoproteinová lipáza patogenní varianty v genu <i>LPL</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	↑ TAG ↑ pankreatická lipáza → dopad na složení buněčných membrán	hepatosplenomegalie ataky akutní pankreatitidy lipaemia retinalis eruptivní xantomy hemolýza	přísná nízkotuková dieta (0,3 g/kg/den, max. 10–20 g/den) ↑ esenciální polynenasycené MK ↑ vitaminy rozpustné v tucích
Poruchy mitochondriální β-oxidace MK			
porucha metabolismu MK se středním řetězcem (MCAD) ↓ acyl-CoA dehydrogenázy MK se středně dlouhým řetězcem* patogenní varianty v genu <i>ACADM</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	↓ glukóza ↓ tvorba ketolátok dikarboxylová acidurie → oxidativní stres → poruchy dýchacího řetězce	Reye-like syndrom hypoketotické hypoglykemie po lačnění, katabolickém stavu, při horečnatém infektu	antihypoglykemický režim, frekventní výživa s intervaly do 3–4 hodin přes den a 5–6 hodin v noci u kojenců maltodextrin do každé dávky, u starších dětí nevařený kukuřičný škrob po každém neškrobovém jídle a v nočních porcích
porucha metabolismu MK s dlouhým řetězcem (LCHAD) ↓ 3-OH-acyl-CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem* patogenní varianty v genu <i>HADHA</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	↓ glukóza ↓ tvorba ketolátok 3-OH-dikarboxylová acidurie ↑ amoniak ↑ CK a myoglobin ↑ myoglobinurie	akutní projevy Reye-like syndrom hypoketotické hypoglykemie po lačnění, při horečnatém infektu, katabolismu akutní ataky rhabdomyolýz ledvinné selhání při myoglobinurii kardiomyolýza (srdeční selhání) chronické komplikace kardiomyopatie, polyneuropatie, pigmentová retinopatie, myopatie	antihypoglykemický režim nízkotuková strava 0,7–0,9 g/kg/den (max. 10 % energetického příjmu) frekventní výživa s 1–2 nočními porcemi jídla s přidávkem maltodextrinu u kojenců a nevařeného kukuřičného škrobu u starších dětí MCT (C ₈) olej (1–2 ml/kg/den) především před fyzickou zátěží triheptanoin olej (C ₇)
Poruchy peroxizomální oxidace MK a peroxizomální biogeneze			
X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) ↓ ATP-binding cassette transporter subfamily D member 1 patogenní varianty v genu <i>ABCD1</i> (dědičnost gonozomálně recesivní)	↑ VLCFA → porucha myelin-axonové interakce, demyelinizace, oxidační stres, progresivní neuroinflamace, mitochondriální dysfunkce	cerebrální forma X-ALD poruchy chování a kognitivních funkcí ataxie kvadruparéza leukodystrofie na MRI CNS (↑ Loesovo skóre) adrenální insuficience adrenomyeloneuropatie progredující porucha chůze spastická paraparéza senzorická ataxie porucha sfinkterů, erekce adrenální insuficience izolovaná Addisonova nemoc	včasná transplantace krevetvorných kmenových buněk před rozvojem progresivní cerebrální formy X-ALD (Loesovo skóre na MR CNS < 4 body) hydrokortizon, fludrokortizon v terapii adrenální insuficience
Zellwegerův a Zellweger-like syndrom ↓ biogeneze peroxisomů při poruše peroxinů patogenní varianty v genech <i>PEX1-3, 5, 6, 10, 12-14, 16, 19, 26</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	chybí peroxisomy → poruchy syntézy plazmalogenů, izoprenoidů a detoxifikace glykolátu ↑ VLCFA ↑ fytanová a pipekolová kyselina ↑ ACTH	vývojové vady CNS (pachygyrie, lissencefalie) kraniofaciální dysmorfie široká velká fontanela extrémní hypotonie zástava vývoje zákal rohovky jaterní a ledvinné cysty tečkovité kalcifikace epifýz adrenální insuficience	kauzální terapie není známa PEG ursodeoxychlová kyselina

pokračování

Onemocnění	Patofyziologie a laboratorní patologie	Klinické projevy	Terapie
Poruchy biosyntézy cholesterolu			
Smithův–Lemliho–Opitzův syndrom ↓ 7-dehydrocholesterolreduktáza patogenní varianty v genu <i>DHCR7</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	↓ cholesterol ↑ 7-dehydrocholesterol bioaktivní oxysteroly → poruchy embryogeneze, bu- něčné signalizace, plazmatických membrán	vrozené vývojové vady mozku mikrocefalie polysyndaktylie hypospadie u chlapců fotosenzitivita intelektuální nedostatečnost autistické rysy poruchy chování porucha spánku	úprava hladin cholesterolu zvýšený příjem cholesterolu 20–150 mg/kg/den a statiny pro snížení endogenní syntézy 7-dehydrocholesterolu, ale léčba již neovlivní intrauterinní postižení CNS
Nemoci s lysosomální akumulací cholesterolu a sfingolipidózy			
porucha lysosomální kyselé lipázy (LAL) ↓ lysosomální kyselá lipáza patogenní varianty v genu <i>LIPA</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	↑ LDL cholesterol ↑ TAG ↓ HDL cholesterol akumulace esterů cholesterolu ↑ chitotriosidáza → mikroveziku- lární intralysosomální steatóza	Wolmanova nemoc v kojeneckém věku neprospívání, průjmy hepatosplenomegalie hepatopatie až jaterní selhání kalcifikace v nadledvinách cholesterol ester storage hepatosplenomegalie steatóza až fibróza jater ve 2.–3. dekádě ateroskleróza ↑ riziko HCC	enzymová substituční terapie sebelipáza α
Niemannova–Pickova nemoc typu C ↓ lysosomální transport volného cholesterolu patogenní varianty v genu <i>NPC1</i> , <i>NPC2</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	akumulace sfingolipidů nitrobenččná akumulace chole- sterolu ↑ LDL cholesterol ↑ TAG ↓ HDL cholesterol ↑ chitotriosidáza ↑ lysosfingomyelin 509	neonatální forma – fetální ascites neonatální cholestáza masivní splenomegalie časně infantilní forma (< 2 roky) splenohepatomegalie hypotonie, zpomalení vývoje pozdně infantilní forma (2–6 let) vertikální supranukleární pohled- ová obrna splenomegalie nejistá chůze, neobratnost poruchy vývoje řeči kataplexie juvenilní forma (7–14 let) vertikální supranukleární pohled- ová obrna splenomegalie poruchy učení a pozornosti ataxie kataplexie adolescentní/adultní forma psychiatrické obtíže ataxie, dystonie demence	substrát redukční terapie miglustat
Gaucherova nemoc (GN) ↓ β-glukocerebrosidáza patogenní varianty v genu <i>GBA1</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	akumulace glukocerebrosidu a dalších glykosfingolipidů ↑ ↑ chitotriosidáza ↑ ACP projevy hypersplenismu	GN 1. typu (non-neuropatická for- ma) splenohepatomegalie, projevy hypersplenismu akutní bolest při infarktu sleziny avaskulární kostní nekrózy pozdní komplikace – ↑ riziko myelo- mu, Parkinsonovy nemoci, neuro- patie a intersticiální plicní nemoci GN 2. typu a 3. typu (neuropatic- ká forma) progredující neurologic- ké postižení a viscerální projevy	enzymová substituční terapie agluceráza, imigluceráza, velaglu- ceráza, taligluceráza α substrát redukční terapie miglustat, eliglustat

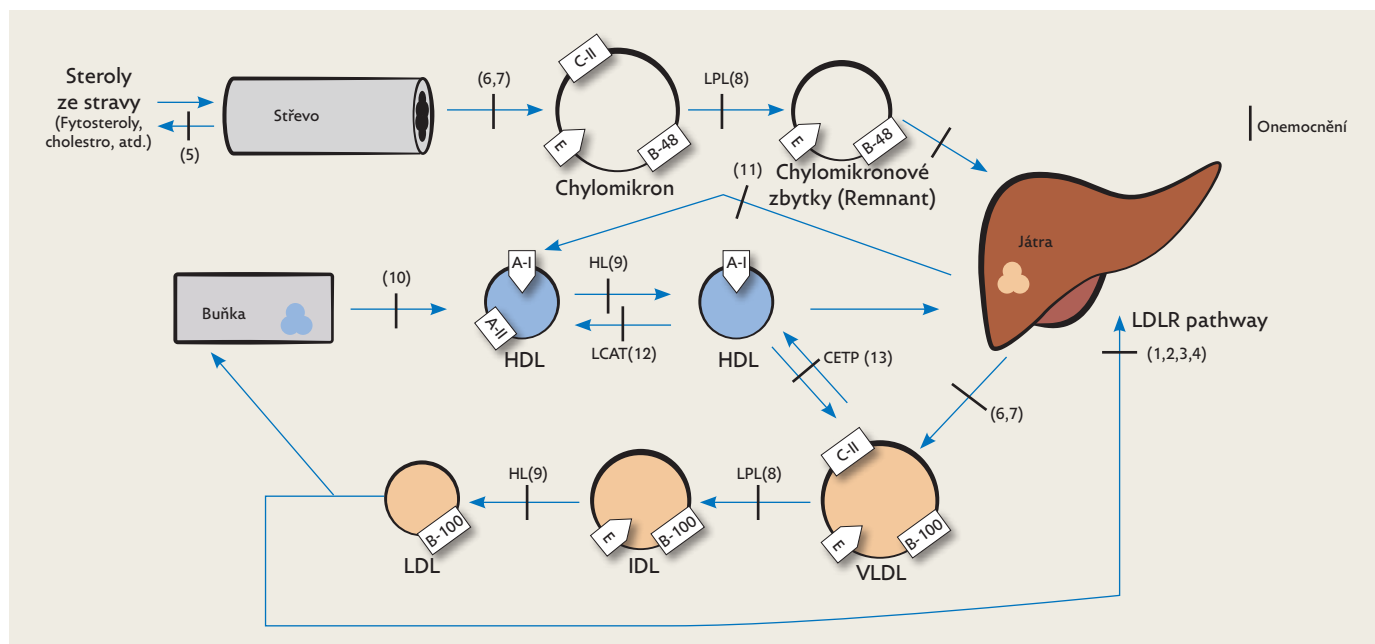
Onemocnění	Patofyziologie a laboratorní patologie	Klinické projevy	Terapie
Niemannova–Pickova nemoc typu A, B (NPA, NPB) ↓ kyselá sfingomyelináza patogenní varianty v genu <i>SMPD1</i> (dědičnost autozomálně recesivní)	↑ LDL cholesterol ↑ TAG ↓ HDL cholesterol ↑ chitotriosidáza ↑ lysosfingomyelin 509 ↑ sfingosylfosforylcholin (SPC)	infantilní forma NPA fatální neurodegenerativní onemocnění se splenohepatomegalií třešňová skvrna na očním pozadí NPB splenohepatomegalie, neuropatie intersticiální plicní postižení jaterní fibróza	enzymová substituční terapie olipudáza α
Fabryho nemoc ↓ α-galaktosidáza patogenní varianty v genu <i>GLA1</i> (dědičnost gonozomálně recesivní)	↑ glykosfingolipidy ↑ globotriaosylceramid (Gb3) ↑ lyso-Gb3	dětský věk akroparestezie bolesti břicha angiokeratomy cornea verticillata dospělý věk progredující postižení ledvin a/nebo srdce iktální příhody	enzymová substituční terapie agalsidáza α, agalsidáza β substrát redukční terapie migalastat

ACP – tartrát-resistentní kyselá fosfatáza, HCC – hepatocelulární karcinom, HDL – lipoproteiny vysoké hustoty, LDL – lipoproteiny nízké hustoty, MK – masné kyseliny, PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie, TAG – triacylglyceroly, VLCFA – velmi dlouhé masné kyseliny (very-long-chain fatty acid)

*onemocnění je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu

částic. TAG ve VLDL jsou štěpeny pomocí LPL na IDL (lipoproteiny intermediální hustoty) a následně štěpeny jaterní lipázou na LDL (lipoproteiny nízké hustoty) (obr. 1). Vlastní LDL částice obsahují 45 % cholesterolu a představují největší transportní molekulu pro cholesterol.⁽⁴⁾ LDL částice jsou

z krve vychytávány receptory v játrech a periferních tkáních (klíčový je apoB-100), část LDL částic (25 %) je zpracováváno makrofágy. Oxidované varianty LDL se však ukládají v cévní stěně v pěnových buňkách. HDL částice se produkují v játrech, enterocytech a také vznikají z chylomikronů a VLDL



Obr. 1: Zjednodušený diagram metabolismu lipidů a lipoproteinů s vyznačením některých dědičných dyslipidemií. Označení onemocnění (blíže viz text): 1 – familiární autozomálně dominantní hypercholesterolemie (HeFH); 2 – familiární autozomálně recesivní forma hypercholesterolemie (HoFH); 3 – porucha PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9) (gain of function) s autozomálně dominantní dědičností; 4 – familiární porucha ligandu apoB-100 (FLDB) s autozomálně dominantní dědičností; 5 – sitosterolemie; 6, 7 – abetalipoproteinemie/hypobetalipoproteinemie (FHBL); 8 – porucha lipoproteinové lipázy (LPL); 9 – porucha jaterní lipázy; 10 – hypoalfalipoproteinemie (Tangierova nemoc); 11 – familiární deficiencie apolipoproteinu A-I; 12 – porucha lecitin:cholesterol acyltransferázy (LCAT); 13 – porucha cholesterylester transfer proteinu (CETP). Upraveno dle⁽⁵⁾ CETP – cholesterylester transfer protein, HDL – lipoproteiny s vysokou hustotou, HL – jaterní lipáza, IDL – lipoproteiny s intermediální hustotou, LCAT – lecitin:cholesterol acyl-transferáza, LDL – lipoproteiny s nízkou hustotou, LPL – lipoproteinová lipáza, VLDL – lipoproteiny s velmi nízkou hustotou

částic. Obsahují zejména v játrech produkovaný apoA-I. Pouze HDL částice, a jen do určité míry, mohou využít i cholesterol uložený v cévní stěně.⁽⁵⁾

Dyslipidemie je charakterizována jako zvýšená koncentrace lipoproteinů a lipidů v krvi. Primární dyslipidemie s monogenní či polygenní dědičností jsou způsobeny poruchami na úrovni transportu, receptorů, enzymů a dalších proteinů. Sekundární dyslipidemie vznikají při obezitě s nadměrným příjmem živočišných tuků nebo cukrů a při některých onemocněních, např. idiopatický nefrotický syndrom, pozdě diagnostikovaná hypothyreóza.

Hypercholesterolemie při zvýšené hladině LDL je považována za významné riziko pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (ateroskleróza, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda). Cholesterol v HDL z hlediska rozvoje aterosklerózy působí protektivně díky zpětnému transportu cholesterolu z tkání do jater. Hypertriglyceridémie vede k steatóze jater a zvyšuje riziko rozvoje akutní pankreatitidy. U dětí se můžeme setkat s 18 různými typy dědičných poruch metabolismu lipoproteinů. Mezi nejčastější nemoci se zvýšením LDL cholesterolu v krvi patří familiární autozomálně dominantní hypercholesterolemie (HeFH) a familiární autozomálně recesivní hypercholesterolemie (HoFH) způsobené mutacemi v genu pro LDL receptor, který bývá negativně ovlivněn i poruchou PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9) (gain of function) s autozomálně dominantní dědičností. Mezi méně časté nemoci se zvýšením LDL cholesterolu v krvi patří familiární porucha ligandu apoB-100 (FLDB či FDB) s autozomálně dominantní dědičností a variantami v genu *APOB* v oblasti narušující interakce mezi apoB a LDL receptorem či sitosterolemie s autozomálně recesivní dědičností, poruchou transportu fytosterolů a zvýšenou absorpcí cholesterolu ve střevě.^(4,6) Mezi dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů s dominantním zvýšením TAG patří poruchy lipoproteinové nebo jaterní lipázy a dědičné deficity apoC-II (obr. 1).

Hypolipoproteinemie jsou geneticky podmíněná onemocnění charakterizovaná sníženou koncentrací některých lipoproteinů s velmi nízkou hladinou cholesterolu nebo TAG. Prototypem poruchy s nízkou hladinou celkového cholesterolu < 2,5 mmol/l je familiární autozomálně dominantní hypobetalipoproteinemie (FHBL) s variantami v genu *APOB* v oblasti, která porušuje integritu lipoproteinových částic s tvorbou často kratších forem apolipoproteinů (např. apoB9 či apoB89, což odpovídá 9 %, resp. 89 % celkové délky). Klinicky se projevuje v dětství neprosíváním, malabsorpcí tuků a progredující steatózou jater. U klinicky závažnější familiární abetalipoproteinemie je syntéza apoB zcela porušena a nastává nedostatek chylomikrů, VLDL i LDL s významně sníženou koncentrací cholesterolu i TAG. Vzácná je familiární apolipoprotein A1 deficeience a hypoalfalipoproteinemie (Tangierova nemoc) způsobená poruchou syntézy apoA či ABCA1 transportéru se strádáním esterů cholesterolu v makrofázích. Významně snížené jsou hladiny celkového i HDL cholesterolu a typickým klinickým nálezem je hepatosplenomegalie, periferní neuropatie a oranžové zbarvení zvětšených tonzil. Nízkou koncentrací HDL má i porucha lecitin:cholesterol acyltransferázy (LCAT), která se projevuje

zákalem rohovky, arcus lipoides corneae, hepatosplenomegalii a poruchou ledvin. Naopak porucha cholesterylester transfer proteinu (CETP), který transportuje cholesterol z HDL na apoB obsahující lipoproteiny, se projeví vysokou hladinou HDL cholesterolu > 2,5 mmol/l (obr. 1) a jen mírně zvýšenou hladinou celkového cholesterolu.

Poruchy metabolismu lipoproteinů nízké hustoty (LDL)

Etiologie a patogeneze: existuje pět primárních dědičných onemocnění s elevací LDL cholesterolu v krvi s možnou manifestací v dětském věku – HeFH, HoFH, FLDB, na PCSK9 vázaná hypercholesterolemie a sitosterolemie.⁽⁴⁾ Nejčastější je HeFH s výskytem 1 : 250. Forma autozomálně recesivní HoFH je vzácná s incidencí 1 : 300 000. Zvýšený LDL cholesterol je přítomen i u poruchy lysosomální kyselé lipázy a u všech typů Niemannovy–Pickovy nemoci.

Klinické projevy: předčasná ateroskleróza. Zvýšená tloušťka intimy a medie karotických arterií a kalcifikace koronárních arterií jako projev brzké aterosklerózy je přítomná u 25 % 11–23letých pacientů s HeFH. U pacientů s autozomálně recesivní formou je závažné kardiovaskulární onemocnění přítomné již v druhé dekádě života.

Diagnostika: hypercholesterolemie po celonočním lačnění se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu a sníženou hladinou HDL cholesterolu. U dětí s pozitivní rodinnou anamnézou je indikováno vyšetření lipidogramu ve věku 5 a 13 let. V postižených rodinách lze doplnit molekulární vyšetření.

Terapie: úprava životosprávy a jídelníčku, pravidelná fyzická aktivita, snaha bránit dalšímu růstu hmotnosti u dětí s nadváhou či obezitou a zákaz kouření. V rámci dietní intervence snížit příjem cholesterolu, nasycených MK (např. omezením tuků kokosového a palmového) a trans-nenasycených MK (používáním tuků s nízkou tepelnou stabilitou) a zvýšit příjem mono- a polynenasycených MK, zejména n-3 polynenasycených MK. Rozumná je i redukce příjmu jednoduchých cukrů. U dětí nad 8 let, v případně závažnosti rizika i dříve, lze indikovat farmakologickou léčbu (ezetimib, statiny). Léčbu monoklonálními protilátkami proti PCSK9 (PCSK9 snižuje množství LDL receptoru na povrchu buněk) lze v pediatrii využít zatím jen u HoFH. Efekt a bezpečnost použití inclisiranu i u dětí s HeFH se nyní zkouší v rámci klinické studie, kde za pomoci malé interferující molekuly RNA (siRNA) se selektivně tlumí translace, a tím genová exprese (vazbou na mRNA) PCSK9. Předpokládá se, že nové léčebné strategie se otevrou i pro dětské pacienty.

Porucha lipoproteinové lipázy (LPL)

Etiologie a patogeneze: porucha lipoproteinové lipázy (LPL) je vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění s manifestací nejčastěji v časném dětství. Prevalence nemoci se odhaduje na 1 : 1 milion dětí. LPL štěpí TAG v chylomikronech a lipoproteinech s velmi nízkou hustotou (VLDL). Nezbytným kofaktorem reakce je apolipoprotein C-II a A-V. Aktivní je pouze LPL, která je vázaná na endotel kapilár přes heparansulfát.^(7,8)

Klinické projevy: hepatosplenomegalie, bolesti břicha, ataky akutní pankreatitidy, lipaemia retinalis a eruptivní xantomy. V krvi je extrémně vysoká hladina TAG > 11,3 mmol/l, způsobující typické mléčné zabarvení séra, mírná hypercholesterolemie > 5,2 mmol/l a nízká hladina HDL cholesterolu < 0,5 mmol/l. Častým nálezem je normocytární anemie, která je způsobena okultními ztrátami krve do trávicího traktu a zkráceným přežíváním erytrocytů při mírné hemolýze vyvolané změnou lipidového složení erytrocytární membrány.

Diagnostika: je založena na stanovení postheparinové koncentrace LPL u dětí s klinickým podezřením a vysokou hladinou TAG a/nebo na molekulární analýze LPL genu.

Terapie: u kojenců je nutná přísná nízkotuková dieta do 0,3 g tuků / kg / den, u větších dětí do 10–20 g/den, suplementovaná esenciálními polynenasycenými MK a vitaminy rozpustnými v tucích. MCT tuky (C_8 – C_{12}) zvyšují hladinu TAG méně než MK s delším řetězcem. Klasická hypolipidemika nejsou účinná. Při včasné diagnóze je prognóza onemocnění dobrá. Zásadní vylepšení kvality života a uvolnění přísné diety u dospělých pacientů přináší volanesorsen, který zatím nebyl uvolněn pro dětské pacienty. Jedná se o antisense oligonukleotid určený k inhibici tvorby apoC-III, který reguluje metabolismus TAG a zpomaluje jaterní clearance chylomikronů. Genová terapie alipogene tiparvovec, která byla vyráběna od roku 2013, již není k dispozici.

PORUCHY MITOCHONDRIÁLNÍ β -OXIDACE MASTNÝCH KYSELIN

Beta-oxidace mastných kyselin (MK) probíhá v mitochondriální matrix. Při hladovění představuje až 80 % energetických zdrojů. Úzce souvisí s Krebsovým cyklem a dýchacím řetězcem a probíhá pouze za aerobních podmínek. Mozkové buňky jako jediné spolu s erytrocyty nemají enzymatickou výbavu pro β -oxidaci mastných kyselin.

Vstup MK přes zevní a vnitřní mitochondriální membránu do matrix probíhá v závislosti na délce jejich uhlíkového řetězce. MK s krátkým (< C_6) nebo středně dlouhým řetězcem (C_8 – C_{12}) přestupují volně obě mitochondriální membrány, ale MK s dlouhým řetězcem (C_{14} – C_{22}) jsou transportovány do mitochondrie jen pomocí specifických transportních proteinů a karnitinu. Z MK s dlouhým řetězcem jsou ve stravě zastoupeny zejména MK se sudým počtem uhlíků (C_{16} – kyselina palmitová, C_{18} – kyselina stearová). MK s velmi dlouhým řetězcem (C_{24} – C_{26}) do mitochondrie neprocházejí, dokud jejich velmi dlouhé řetězce nejsou zkráceny v peroxisomech. Beta-oxidace MK je cyklický proces. Při jednom cyklu se MK zkrátí o 2C a vstupuje do dalšího kola zkracování, až nakonec vznikne acetyl-CoA a redukované koenzymy NADH + H^+ a FADH₂, které jsou využívány oxidativní fosforylací k tvorbě energie.

Poruchy mitochondriální β -oxidace MK (fatty acid oxidation, FAOD) snižují utilizaci tuků. Pokud jsou novorozenci a malí kojenci s FAOD kojeni každé 3 hodiny, mohou být asymptomatictí. Příznaky onemocnění se nejčastěji objevují s prodloužením intervalů mezi jídly nebo při zvýšených

energetických nárocích při horečce nebo delší fyzické námaze. FAOD se dělí do 4 skupin: a) poruchy transportu MK s dlouhým řetězcem (LCFA) do mitochondrie; b) poruchy membránových enzymů pro β -oxidaci LCFA; c) poruchy matrixových enzymů pro β -oxidaci MK se středně dlouhým řetězcem (medium-chain fatty acid, MCFA) a MK s krátkým řetězcem (SCFA); d) poruchy transportu elektronů z β -oxidace do dýchacího řetězce pomocí elektron transfer flavoproteinu. Celkově se jedná o 20 nemocí, kdy hlavním patofyziologickým dopadem je energetický deficit se sníženou produkcí ATP a ketolátů, u některých poruch je to i toxická akumulace acylkarnitinů v mitochondriální matrix.⁽⁹⁾ Mezi klinické projevy patří: a) akutní ataky hypoketotických hypoglykemií, encefalopatie, hepatomegalie a hepatopatie vyvolané hladověním a respiračními či gastrointestinálními infekty zejména u malých dětí; b) kardiomyopatie a/nebo arytmie; c) myopatie s atakami různě závažných rhabdomyolýz, především po delší fyzické námaze nebo při infektu.⁽¹⁰⁾

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

Etiologie a patogeneze: porucha MCAD je nejčastější porucha β -oxidace MK. Dědičnost je autozomálně recesivní a vyskyt v ČR je 1 : 23 000.⁽³⁾ Na myších modelech byl prokázán dopad poruchy MCAD na expresi transkripčních faktorů, které regulují jaterní metabolismus MK a glukózy. Hromadění metabolitů odvozených od MK se středně dlouhým řetězcem nad enzymatickým blokem negativně ovlivňuje mitochondriální funkce v mozku, játrech a kosterním svalstvu. Metabolity kyseliny kaprylové (oktanové, C_8), kaprinové (dekanové, C_{10}) a 4-cis-decenové (nenasycená kyselina dekanová, C_{10}) snižují aktivitu komplexů dýchacího řetězce a rozpojují systém oxidativní fosforylace. Zvyšuje se oxidativní stres, je porušena intracelulární homeostáza vápníku, zvyšuje se propustnost mitochondriální membrány otevřením „permeability transition pore“ (PTP) a rozvíjí se apoptóza.^(8,9)

Klinické projevy: příznaky onemocnění se mohou projevovat v kterémkoliv věku, nejčastěji mezi 3.–24. měsícem, atakami hypoglykemických stavů v souvislosti s prodloužením intervalu mezi jídly, vynecháním noční porce pití nebo po delším lačnění při akutním horečnatém infektu se zvracením či průjemem. V závislosti na četnosti metabolických dekompenzací a závažnosti hypoglykemií může dojít k opoždění psychomotorického vývoje a/nebo rozvoji sekundární epilepsie. V neurologickém nálezů je někdy přítomna svalová hypotonie a u pozdních forem onemocnění byly popsány i ataky rhabdomyolýz. Odhaduje se, že MCAD byl před zavedením laboratorního novorozeneckého screeningu příčinou smrti u 3 % dětí se syndromem náhlého úmrtí (SIDS). Dnes dochází k metabolické dekompenzací jen u pacientů, kteří nejsou při nechutenství, zvracení či průjemech včas zajištěni infúzí s glukózou.⁽¹¹⁾

Výsledky laboratorních vyšetření mezi atakami bývají v normě. Při atace nacházíme hypoketotickou hypoglykemií často doprovázenou metabolickou acidózou se zvýšeným anion gapem, někdy s laktátovou acidózou. V krvi mohou

být zvýšené hladiny aminotransferáz a kyseliny močové kvůli kompetici kyseliny močové s laktátem o přenašeč v tubulárních buňkách ledvin. Přítomna může být i hyperamonemie. Sonografické vyšetření může zobrazit hepatomegalii s obrazem steatotických změn v jaterním parenchymu.

Diagnostika: je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu, který je prováděn pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie (MS/MS) vyšetřením profilu karnitinů/acyl-karnitinů v suché krevní kapce. Typický je nález zvýšené koncentrace oktanoyl-karnitinu (C_8). V krvi je snížená hladina volného karnitinu a v moči je zvýšené vylučování dikarboxylových kyselin. Diagnózu je nutno potvrdit na molekulární úrovni analýzou *ACADM* genu.

Terapie: je vedena snahou předejít rozvoji metabolických dekompenzací pomocí antihypoglykemického režimu. Je založena na frekventní výživě. Noční interval mezi jídly by u novorozenců a kojenců neměl být delší než 3 hodiny, u batolat a předškolních dětí 4 hodiny a u starších pacientů 5–6 hodin. Není nutné volit nízkotukovou dietu, ale je nezbytné se vyvarovat podávání přípravků obsahujících mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem (např. MCT oleje). U kojenců by se měly používat pouze maltodextriny a od batolícího věku kukuřičný škrob, neměl by se používat řepný ani třtinový cukr ani glukopur, protože rychle vedou k vzestupu glykemie, na kterou pak reagují β -buňky pankreatu vyplavováním inzulínu. Při sportu nebo fyzické námaze je nutné zvýšit příjem energie formou tekutin s maltodextriny (10–25% roztok). U pacienta, který netoleruje perorální příjem, je nutné preventivní podávání infuze s glukózou dle věku (kojenci 7 mg/kg/min, batolata 6 mg/kg/min, předškoláci 5 mg/kg/min, starší 3–4 mg/kg/min) s ionty a monitorování glykemií.⁽¹²⁾

Porucha 3-OH-acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)

Etiologie a patogeneze: porucha 3-OH-acyl-CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem patří mezi nejzávažnější poruchy β -oxidace. Dědičnost je autozomálně recesivní a vyskyt v České republice 1 : 88 000.⁽³⁾ Porucha LCHAD postihuje metabolismus MK s délkou uhlíkových řetězců C_{14} – C_{22} a představuje energetický problém, který se projevuje při zvýšených energetických nárocích a/nebo po delším hladovění a vyčerpání zásob glykogenu. Způsobuje i nedostatek acetyl-CoA, znemožňuje efektivní glukoneogenezi a snižuje jaterní ketogenezi při lačnění, což vede k rozvoji hypoketotické/neketotické hypoglykemie. Acetyl-CoA je nutný i pro syntézu N-acetyl-L-glutamátu (NAG), důležitého aktivátoru karbamoylfosfátsyntázy (CPS), která katalyzuje první krok detoxifikační cesty amoniaku. Snížení tvorby energie v podobě ATP, která je nutná k funkci CPS, a nedostatek NAG mohou být příčinou hyperamonemie, která se u pacientů s poruchou LCHAD objevuje při metabolických dekompenzacích. Porucha LCHAD vede k hromadění řady toxických 3-OH-kyselin, které se podílejí na oxidativním poškození lipidů a proteinů, a především postihují buňky kosterního a srdečního svalstva (rhabdomyolýza, myopatie, kardiomyopatie) a vedou k polyneuropatii a poškození sítnice

(pigmentová retinopatie). Zvýšený oxidativní stres, porucha intracelulární homeostázy vápníku a zvýšená propustnost mitochondriální membrány otevřením PTP vedou ke snížené produkci ATP a podporují rozvoj apoptózy.^(8–10)

Klinické projevy: obvykle začínají v novorozeneckém, kojeneckém nebo batolícím věku atakou Reye-like syndromu s poruchou vědomí, hepatopatií, hypoketotickou hypoglykemií, hyperamonemií, difúzní mikrovезikulární intracytoplazmatickou steatózou a/nebo progredující hypertrofií kardiomyopatií s projevy srdečního selhávání nebo atakou rhabdomyolýzy. Prognóza u neléčených pacientů je krajně nepříznivá, ale ani u léčených pacientů se často nedaří zabránit recidivujícím atakám rhabdomyolýzy s rizikem akutního renálního selhání. Závažnou komplikací je postupný rozvoj pigmentové retinopatie, při které vznikají dystrofické změny v makule a hyperpigmentace v periferních částech retiny, které progredují a mohou vést až ke ztrátě zraku. Mezi pozdní komplikace patří axonální senzorio-motorická neuropatie.⁽¹¹⁾

Diagnostika: v ČR je součástí laboratorního novorozeneckého screeningu, který zahrnuje vyšetření karnitinů/acyl-karnitinů v suché krevní kapce pomocí MS/MS. Pozitivní screening je založen na nález zvýšených hladin 3-OH-hexadekanoyl-karnitinu (C_{16} OH), 3-OH-oktadekanoyl-karnitinu (C_{18} OH) a 3-OH-oktadecenoyl-karnitinu ($C_{18:1}$ OH). V moči je zvýšené vylučování dikarboxylových a 3-OH-dikarboxylových kyselin. U některých pacientů je přítomen i nedostatek volného karnitinu v krvi. Diagnózu lze potvrdit na molekulární úrovni, mutace c.1528G>C v *HADHA* genu je prevalentní (cca u 80 % pacientů).⁽¹¹⁾

Terapie: cílem léčby je snaha pomocí antihypoglykemického režimu předejít hladovění a rozvoji hypoglykemií a lipolýzy, která by uvolňovala volné mastné kyseliny. Nutná je frekventní výživa se sníženým obsahem tuků 0,7–0,9 g/kg/den doplněná přídávky maltodextrinů do neškrobových jídel a nevařeného kukuřičného škrobu do nočních porcí jídla/tekutin. Během dne by pacient měl jíst každé 3 hodiny a v noci by intervaly mezi jídly neměly být delší než 4–5 hodin, protože po čtyřhodinovém lačnění již začíná lipolýza a v krvi stoupají hladiny MK s dlouhým řetězcem. Denní příjem MK s dlouhým řetězcem (LCT) by u starších dětí a dospělých neměl tvořit více než 10 % energetického přísunu. Nutná je suplementace esenciálních nenasycených mastných kyselin. Denní potřeba energie je částečně hrazena MCT olejem (C_8), který má tvořit 20 % z celkového energetického příjmu. MCT olej se podává rozděleně během dne i noci, ale nejvyšší dávka se podává před fyzickou zátěží. Někteří pacienti s nižší tolerancí k MCT olejům mívají řídké stolice. V tom případě lze část MCT olejů nahradit tuky se střední délkou řetězce v práškové podobě. Mezi faktory, které zvyšují riziko metabolického rozvratu, patří lačnění před chirurgickými výkony, před kterými je nutno dítě zajistit intravenózním podáváním glukózy s ionty. Metabolická dekompenzace hrozí především v průběhu akutních horečnatých onemocnění, při nechutenství, zvracení a/nebo průjemech, ale i při rhabdomyolýze po větší fyzické námaze. V těchto případech je třeba co nejdříve v nejbližší nemocnici zahájit intravenózní léčbu s velmi vysokým

přísunem glukózy (6–12 mg/kg/min dle věku) s inzulinem (0,07–0,15 jednotky/kg/h) v závislosti na aktuální glykemii a hladině laktátu. Dávky glukózy i inzulinu jsou vyšší než při metabolickém rozvratu u pacientů s organickými aciduriemi a poruchami cyklu močovin. U inzulinu se využívá jeho anabolický efekt, aktivace lipoproteinové lipázy, podpora syntézy glykogenu a lipogeneze. Inzulin zvyšuje přísun glukózy do svalů, aktivuje transport aminokyselin a podporuje proteosyntézu ve svalových vláknech.

Prognóza: ani u včas léčených pacientů nelze vždy zabránit rozvoji pozdních komplikací. Nadějně vypadají první výsledky léčby s triheptanoin olejem, který obsahuje MK s lichým počtem uhlíků (C_7) a anapleroticky podporuje metabolismus Krebsova cyklu. Anapleróza zvyšuje koncentrace intermediátů Krebsova cyklu, po podání triheptanoinu stoupá i hladina sukcinyl-CoA.⁽¹³⁾

PORUCHY PEROXISOMÁLNÍ OXIDACE MASTNÝCH KYSELIN A BIOGENEZE

Peroxisomy se vyskytují v cytoplazmě savčích buněk kromě erytrocytů. Svým metabolickým aparátem s více než 50 enzymy se podílejí na β -oxidaci MK s velmi dlouhým řetězcem (VLCFA, mastné kyseliny s délkou řetězce uhlíků nad C_{22}), mezi které patří například kyselina hexakosanová (C_{26}). Peroxisomy se podílejí i na metabolismu MK s lichým počtem uhlíků a na metabolismu MK s rozvětveným řetězcem (tzv. α -oxidace; například metabolismus kyseliny trihydroxycholestanové a pristanové, která vzniká z kyseliny fytanové obsažené ve stravě). Peroxisomy se uplatňují při syntéze éterových fosfolipidů (plazmalogenů a destičkového aktivujícího faktoru [PAF]), syntéze cholesterolu, izoprenoidů (například prekurzorů žlučových kyselin) a dokosaheptaenové kyseliny ($C_{27}:6\omega3$) z kyseliny lenolenové. Peroxisomy se podílejí na detoxikaci glykolátu na glycin (akumulace glykolátu vede ve tkáních k precipitaci kalciumoxalátu), při oxidaci kyseliny L-pipecolové a při detoxikaci peroxidu vodíku.⁽¹⁴⁾

Peroxisomální poruchy je možno rozdělit na poruchy peroxisomální biogeneze (PBD) s postižením všech peroxisomálních funkcí, na izolované poruchy jednotlivých peroxisomálních enzymů a na poruchy transportu přes peroxisomální membránu.⁽¹⁵⁾

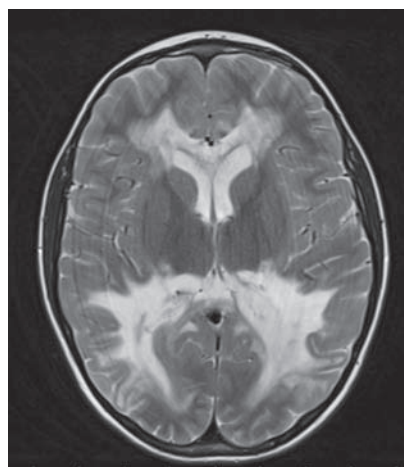
X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD)

Etiologie a patogeneze: X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) je nejčastější peroxisomální porucha a nejčastější geneticky podmíněné neurodegenerativní onemocnění s gonozomálně recesivním typem dědičnosti. Ale onemocnění se může projevit u 35–65 % heterozygotních žen, obvykle mezi 4 a 6. decenniem pomalu progredující polyneuropatií s postižením dolních končetin.⁽¹⁶⁾ Kombinovaná incidence klinicky manifestních mužů a žen se odhaduje na 1 : 17 000. Příčinou onemocnění jsou mutace v genu pro ABCD1 protein, který slouží jako přenašeč VLCFA s navázaným koenzymem A (CoA) do peroxisomů. Akumulace toxických VLCFA spouští komplex patofyziologických pochodů (porucha

myelin-axonové interakce, ztráta myelinu, oxidační stres a mitochondriální dysfunkce). Cerebrální forma X-ALD se vyznačuje i progresivní zánětlivou složkou v CNS.^(8,16)

Klinické projevy: X-ALD u chlapců a mužů se projevuje jako izolované nebo kombinované postižení funkce mozku, míchy a kůry nadledvin. Klinicky se rozlišuje cerebrální X-ALD, adrenomyeloneuropatie (AMN) a Addisonova nemoc. Genotypově-fenotypová korelace u X-ALD chybí, stejná mutace může vést k těžkým i mírnějším formám i v rámci jedné rodiny a počáteční mírnější průběh X-ALD může kdykoliv progredovat do závažnějších forem. Prakticky u všech mužů s mutací v *ABCD1* se rozvinou neurologické nebo endokrinní příznaky. U cca 20 % mužů s AMN onemocní během 10 let progreduje do cerebrální formy.^(16,17)

Cerebrální adrenoleukodystrofie (cerebrální X-ALD) představuje nejzávažnější formu onemocnění, která se vyskytuje u cca 35–40 % chlapců s mutací v *ABCD1*. Mezi první příznaky, které se obvykle objevují mezi pěti a dvanácti lety, patří změna chování a poruchy kognitivních funkcí (vizuálně-prostorový deficit, porucha pozornosti). Pomalu nebo rychle progreduje pokles vyšších nervových funkcí s emoční labilitou, hyperaktivita (někdy špatně diagnostikovaná jako hyperkinetická porucha) a selhání ve škole. Nastupuje hemiplegie nebo kvadruparéza, cerebelární ataxie, porucha sluchu, výpadky zorného pole, kortikální slepota a křeče. Cca 65 % pacientů s cerebrální X-ALD má i adrenokortikální insuficienci. Postižení chlapci během několika měsíců ztrácejí schopnost samostatné chůze a klesá sociální interakce. V terminálním stadiu onemocnění jsou pacienti připoutáni na lůžko a jsou bez kontaktu s okolím. Většina postižených chlapců umírá v průběhu dvou až osmi let od nástupu prvních příznaků onemocnění. U cca 10 % pacientů s cerebrální X-ALD probíhá postižení mozku chronicky (chronická cerebrální X-ALD). Chůze i kognitivní funkce jsou sice postiženy, ale sociální interakce s rodinou zůstává po řadu let zachována a k celkové deterioraci dochází až po řadě let. Magnetická rezonance mozku u presymptomatických chlapců bývá normální. U chlapců s rozvinutými příznaky cerebrální X-ALD jsou v T2 vážených sekvencích charakteristické symetrické hyperintenzity v zadní části corpus callosum, které se



Obr. 2: Rozsáhlé symetrické demyelinizační léze (hyperintenzity) v parietooccipitální oblasti mozku v T2 vážené projekci na MR u 12letého chlapce s pozdě diagnostikovanou cerebrální formou X-vázané adrenoleukodystrofie a Loesovým skórem 18 bodů.

šíří do parietookcipitálních oblastí. Typické je zvýraznění okrajů demyelinizačních lézí po podání kontrastu. Progrese změn bílé hmoty se hodnotí pomocí Loesova skóre (0–34 bodů). V presymptomatickém období je Loesovo skóre < 1, ale s rozvojem nemoci může rychle progredovat. Obrázek 2 ukazuje MR chlapce s Loesovým skóre 18. Evokované potenciály (VEP, BAEP) bývají u pacientů s cerebrální X-ALD patologické až v pokročilém stadiu onemocnění.

Diagnostika: X-ALD se v některých zemích diagnostikuje laboratorním novorozeneckým screeningem, jinde, včetně ČR, je založena na klinickém podezření nebo cíleném vyšetření příbuzných pacientů s X-ALD. Všichni hemizygotní chlapci a muži a převážná část heterozygotních dívek a žen má v krvi zvýšené hladiny VLCFA, zejména kyseliny hexakosanové C₂₆. Diagnózu je třeba potvrdit na molekulární úrovni vyšetřením *ABCD1* genu. *De novo* mutace se vyskytují u 4 % pacientů. U cca 1 % matek, které porodily dítě s X-ALD a u kterých bylo negativní vyšetření *ABCD1* genu v izolované DNA z krve, je v rámci genetického poradenství nutno myslet i na gonadální mozaicismus.

Terapie: u všech pacientů s X-ALD je nutno monitorovat hladiny ACTH a kortizolu pro vysoké riziko rozvoje Addisonovy nemoci. U pacientů s adrenální insuficiencí je nutná odpovídající léčba. Transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) je metodou volby při snaze předejít rozvoji cerebrální X-ALD. Podmínkou úspěšnosti je včasné provedení HSCT před rozvojem organického postižení CNS. Při indikaci HSCT by Loesovo skóre mělo být pod 4 body, protože ke stabilizaci stavu dochází až půl roku po transplantaci, takže při progredujícím onemocnění není HSCT účinná. Prognóza po včasné transplantaci je obvykle dobrá.⁽¹⁸⁾ U pacientů s AMN je dostupná pouze symptomatická a sociální terapie. Význam HSCT u pacientů s AMN v eventuelní prevenci rozvoje cerebrálního postižení není ještě dostatečně vyhodnocen. Dietní léčba s Lorenzovým a GTO oleji sice snižuje hladiny VLCFA v krvi, ale nebrání progresi onemocnění.⁽¹⁷⁾ Ve stadiu zkoušení je u chlapců s cerebrální formou X-ALD snaha o snižování sekundárních inflamatorních procesů v CNS. V USA, ale nikoliv v EU, byla nedávno schválena genová terapie.

Zellwegerův syndrom (ZS) – poruchy peroxisomální biogeneze (PBD)

Etiologie a patogeneze: u poruch peroxisomální biogeneze dochází k narušení všech funkcí peroxisomu, syntetických, oxidačních i detoxikačních. Příčina této skupiny peroxisomálních onemocnění jsou mutace v některém z *PEX* genů (tab. 1) kódujících peroxiny, což jsou proteiny nezbytné pro peroxisomální biogenezi i pro zabudování peroxisomálních enzymů do tvořící se matrix peroxisomu.^(14,15) Nejčastější je Zellwegerův syndrom (ZS, hepatocerebrální syndrom) s výskytem 1 : 50 000 až 1 : 100 000, vzácnější jsou neonatální adrenoleukodystrofie, infantilní Refsumova nemoc a rhizomelická chondrodysplasia punctata (tzv. Zellweger spektrum).

Klinické projevy: u dětí se Zellwegerovým syndromem se projeví hned po narození. Charakteristická je kraniofaciální dysmorfie, extrémní hypotonie, porucha pití, postižení jater,



Obr. 3: Kojenec se Zellwegerovým syndromem. Nápadná je kraniofaciální dysmorfie s vysokým čelem, dolichocefalie, široce zející velká fontanela a těžká hypotonie („floppy infant“).

časté křeče a kostní abnormality (obr. 3). Děti s ZS mají vysoké čelo, hypoplastické supraorbitální oblouky, epikanty, hypoplasii středové části obličeje a široce zející velkou fontanelu. Spontánní motorika chybí a reflexy nejsou výbavné. Mezi oční projevy patří zákal rohovky, katarakta, glaukom, atrofie optiku, sítnice s šedými disky a pigmentová retinopatie, patologická odpověď při vyšetření elektroretinogramu i při vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEP). Játra jsou zvětšena a v ledvinách bývají přítomny cystické změny. Při rtg vyšetření v novorozeneckém a kojeneckém věku bývají na epifýzách vidět tečkovité kalcifikace, nejčastěji na snímku patelky a paty, ale „tečkování“ obvykle mizí v batolecím věku. Zobrazení CNS pomocí MR ukáže poruchy gyrifikace a neuronální migrace s projevy polymikrogyrie, pachygyrie, lissencefalie či heterotopie Purkyňových buněk. U třetiny dětí se rozvine adrenální insuficience. Prognóza dětí s ZS je krajně nepříznivá, většina umírá v kojeneckém a batolecím věku na respirační selhání nebo infekční komplikace.

Diagnostika je založena na klinickém podezření a vyšetření hladin VLCFA, zvýšená je zejména kyselina hexakosanová. Diagnózu je třeba potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: kauzální terapie neexistuje a žádná dosud zkoušená léčba neovlivnila krajně nepříznivou prognózu. Těžká hypotonie s poruchou polykání vyžaduje výživu sondou nebo gastrostomií. U části dětí je nutná elementární strava pro potíže se vstřebáváním tuků při nedostatečné syntéze prekurzorů žlučových kyselin v peroxisomech. Cholestáza může být zmírněna podáváním kyseliny ursodeoxycholové.

PORUCHY BIOSYNTÉZY CHOLESTEROLU

Poruchy endogenní tvorby cholesterolu způsobují celou skupinu onemocnění a syndromů, které se projevují různými vrozenými vývojovými vadami. Kromě nejčastějšího Smithova–Lemliho–Opitzova syndromu patří do této skupiny dalších devět nemocí. I když mezi jednotlivými syndromy způsobnými poruchou syntézy cholesterolu lze najít některé společné vývojové a klinické rysy, jejich manifestace je v několika ohledech výrazně odlišná. V patofyziologii onemocnění se s vysokou pravděpodobností uplatňuje i toxicita

akumulovaných intermediátů, které se liší podle konkrétní enzymatické poruchy.

Smithův–Lemliho–Opitzův syndrom (SLOS)

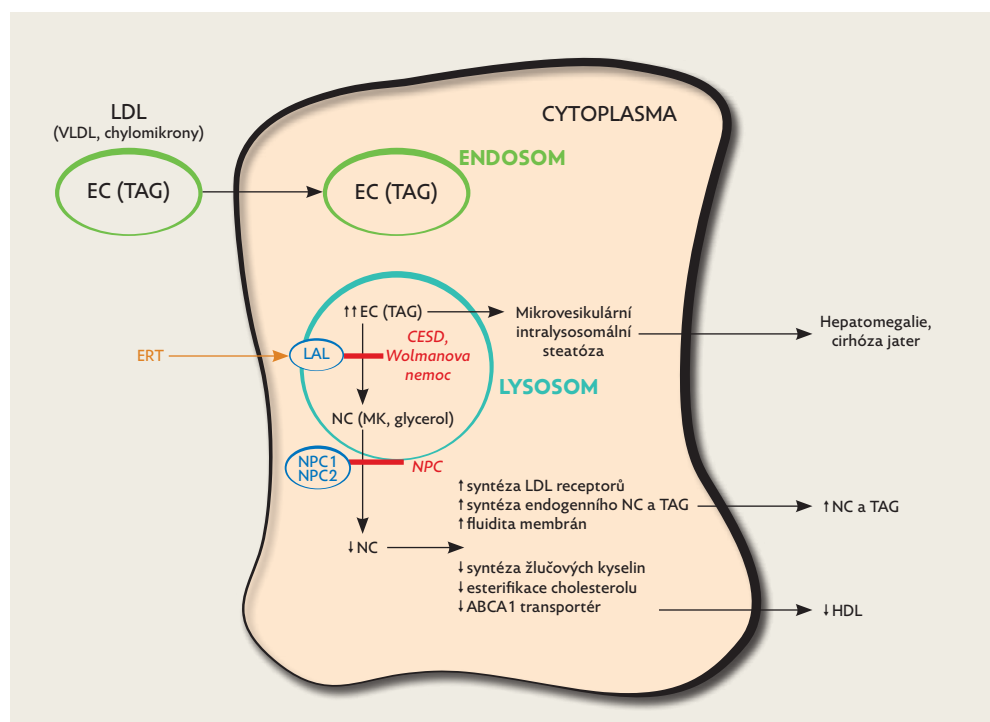
Etiologie a patogeneze: SLOS je způsoben poruchou 7-dehydrocholesterolreduktázy (DHCR7), která redukuje 7,8 nenasycenou vazbu 7-dehydrocholesterolu (7DCH) při tvorbě cholesterolu a 7,8 vazbu v 7,8-dehydrodesmosterolu při tvorbě desmosterolu, který je zejména v CNS. Dědičnost onemocnění je autozomálně recesivní a výskyt se odhaduje na 1 : 20 000. Cholesterol je důležitou složkou buněčných membrán a myelinu, je prekurzorem žlučových kyselin, steroidních hormonů a hraje roli v embryogenezi. Patofyziologie SLOS je komplexní. Cholesterol je ve velkém rozsahu nahrazen 7DCH. Ten mění vlastnosti membrán bohatých na kaveolin a postihuje buněčnou signalizaci. Neurotoxický efekt mají nejspíše i vzniklé bioaktivní oxysteroly. Důležitý je vliv cholesterolu na synaptickou plasticitu, která je u pacientů se SLOS alterována a je spojována s poruchou nálady, spánku, učení a paměti. 7DCH podléhá lipidové peroxidaci s řetězovou tvorbou kyslíkových radikálů. Senzitivita na UV záření v keratinocytech je způsobena oxidačním stresem vyvolaným 7DCH a jeho metabolity.⁽⁸⁾

Klinické projevy: charakteristickými příznaky u novorozence jsou intrauterinní růstová retardace a kraniofaciální dysmorfie s mikrocefalií, úzkým, vysokým a ustupujícím čelem, malrotovanými nebo nízko položenými ušními boltci, ptózou víček, antevertovanými nostrilami a mikrognácií. Na rukou bývají čtyřprsté rýhy a postaxiální polydaktylie, na nohou syndaktylie mezi druhým a třetím prstem, zatímco polydaktylie na nohou je méně častá. Závažným nálezem

jsou vrozené vady srdce, urogenitálního a trávicího ústrojí a malformace CNS. Přítomna může být adrenální insuficience. Část dětí má nízké hladiny žlučových kyselin s projevy malabsorpce. Typická je porucha růstu a neprospívání. Psychomotorický vývoj je opožděn, ale většina dětí se naučí chodit. Vývojový kvocient (DQ) a následně inteligenční kvocient (IQ) jsou obvykle v pásmu středně těžké až těžké intelektuální nedostatečnosti. Pouze 10 % dětí se SLOS má jen mírné mentální opoždění. Časté jsou poruchy učení, úzkost, afektivní porucha, poruchy pozornosti a hyperaktivita. Porozumění bývá lepší než expresivní složka řeči. Přítomno může být agresivní chování nebo sebepoškozování (úderý hlavou do věcí, úderý pěstí do hlavy, kousání). Děti mají senzorickou hyperreaktivitu na taktilní a sluchové vjemy. Mezi charakteristické příznaky patří autistické rysy. Časté jsou poruchy spánku, které rodičům významně ztěžují péči, protože jejich nemocné dítě může po mnoho nocí spát pouze 2–3 hodiny. Pobyt v přírodě může limitovat významná fotosenzitivita kůže, která je přítomná u více než poloviny pacientů.⁽⁸⁾

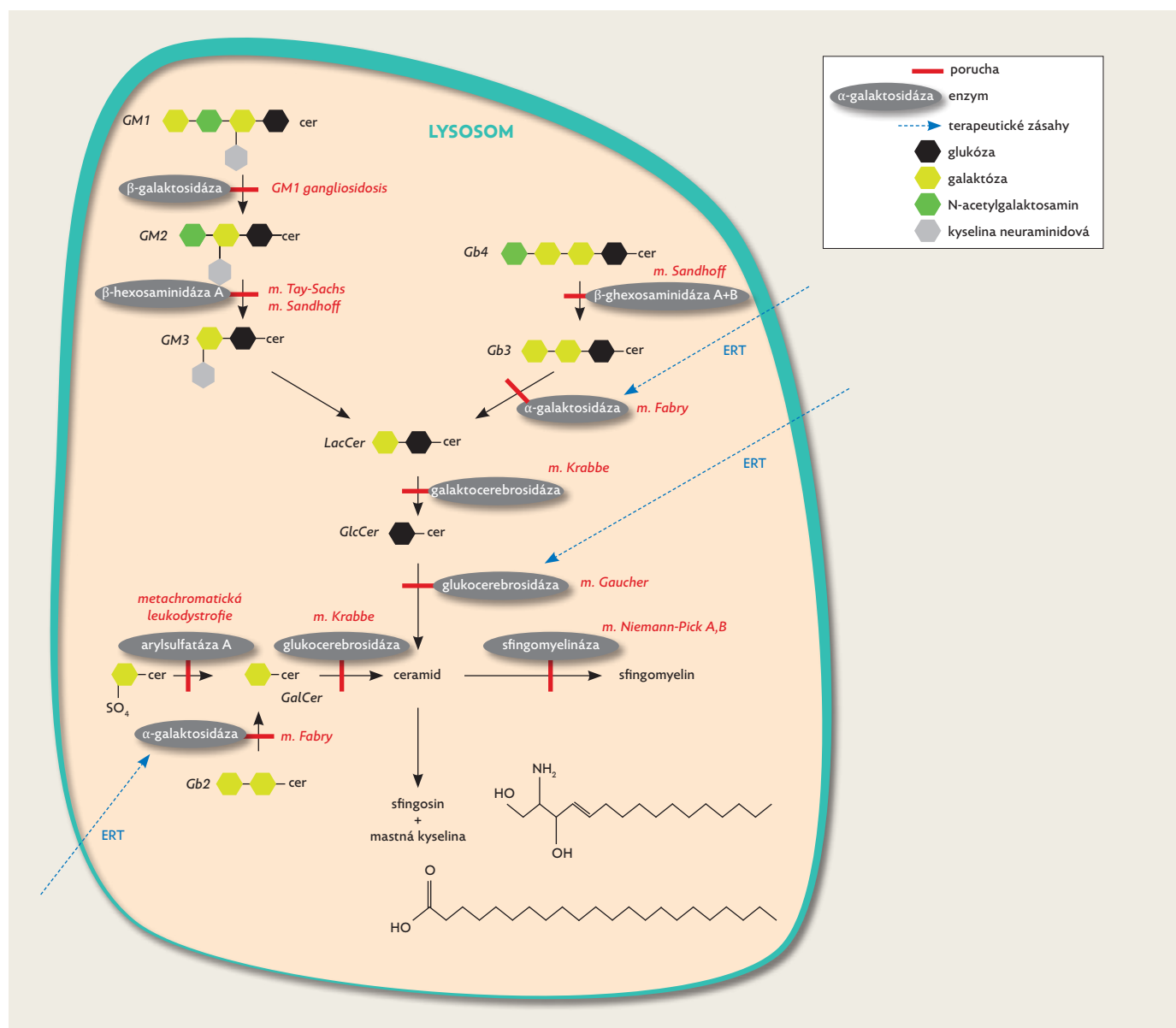
Diagnostika: je založena na klinickém podezření. Biochemická diagnóza je stanovena na základě hypocholesterolemie a vysoké hladiny 7DCH v plazmě (10–2000× nad normu). Detekci zvýšené hladiny 7DCH, sníženého cholesterolu a chybějícího nekonjugovaného estriolu lze provést i v amniální tekutině po 15. týdnu gestace. Diagnózu je třeba potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: kauzální léčba není dostupná a prognóza postižených dětí není příznivá. Nutná je symptomatická a sociální terapie a snaha – pokud lze – chirurgicky a ortopedicky ovlivnit jednotlivé vývojové vady. Suplementace cholesterolu pomocí potravin pro zvláštní lékařské účely



Obr. 4: Porucha lysosomální kyselé lipázy vede k narušení intralysosomální degradace esterů cholesterolu (EC) a triacylglycerolů (TAG) na neesterifikovaný cholesterol (NC), volné mastné kyseliny (MK) a glycerol. Na uvolnění neesterifikovaného cholesterolu se podílí Niemannův–Pickův protein C1 a C2 (NPC1 a NPC2), jejichž porucha způsobuje Niemannovu–Pickovu nemoc typu C (NPC).

ABCA1 – ATP vázající kazetový transporter (ATP-binding cassette transporter 1), CESD – nemoc ze střídání esterů cholesterolu (cholesteryl ester storage disease), ERT – enzymová substituční terapie, LAL – lysosomální kyselé lipáza



Obr. 5: **Struktura, degradace sfingolipidů. Vybrané sfingolipidózy a jejich lokalizace v degrační dráze sfingolipidů.** Upraveno dle⁽⁸⁾
ERT – enzymová substituční terapie

nebo pomocí žloutku v dávce 20–150 mg cholesterolu / kg / den nejen upravuje hladinu cholesterolu v krvi, ale zároveň zpětnovazební inhibicí snižuje tvorbu toxického 7DCH. Snížit celkovou hladinu 7DCH mají za cíl i statiny, které inhibují reduktázu 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A. Hladinu cholesterolu u pacientů se SLOS statiny nesnižují. Zásadou prevence kožních projevů je dostatečná ochrana před slunečním zářením (sluneční ochranný faktor > 30). Léčba však má pouze omezený dopad na růst, zatímco kognitivní postižení zůstává neovlivněno. Z velké části je to způsobeno nedostatečnou autonomní produkcí cholesterolu v mozku, přičemž cholesterol z lipoproteinových částic nepřestupuje přes hematoencefalickou bariéru.

NEMOCI S LYSOSOMÁLNÍ AKUMULACÍ CHOLESTEROLU A SFINGOLIPIDÓZY

Nitrobuněčná akumulace cholesterolu v buňkách a tkáních může nastat nejen při hypercholesterolemii u dědičných poruch lipoproteinového metabolismu, ale i v důsledku poruch transportu a metabolismu cholesterolu uvnitř buněk. Především lysosomální poruchy metabolismu esterů cholesterolu mají negativní dopad na syntézu a degradaci řady komplexních lipidů v lysosomech. Týká se to několika strádavých onemocnění ze skupiny sfingolipidóz, především poruchy lysosomální kyselé lipázy (LAL-D) a Niemann-Pickovy nemoci typu C (NPC) (obr. 4). Sfinolipidy

jsou lipofilní molekuly derivované z ceramidu, který je tvořený aminoalkoholem sfingosinem a MK s dlouhým či velmi dlouhým řetězcem. Dle další modifikace ceramidu rozeznáváme fosfosfingolipidy s fosfocholinem (sfingomyelin) či fosfoetanolaminem. Naopak glykosfingolipidy obsahují různý počet cukerných zbytků. Glykosfingolipidy obsahující sialovou kyselinu se nazývají gangliosidy. Degradace sfingolipidů se odehrává v lysosomu postupnou hydrolýzou specifickými sfingohydrolázami. Vybrané sfingolipidózy a jejich lokalizace v degrační dráze sfingolipidů jsou ukázány na obrázku 5.

Deficit lysosomální kyselé lipázy (LAL-D)

Etiologie a patogeneze: LAL-D je strádavé onemocnění s autozomálně recesivní dědičností způsobené bialelickými mutacemi v *LIPA* genu, které vedou k narušení lysosomální degradace triacylglycerolů a esterů cholesterolu (obr. 4).

Klinické projevy: onemocnění má dvě klinické formy: a) fulminantní kojenecká **Wolmanova nemoc** s nulovou aktivitou LAL se klinicky projevuje neprospíváním, hepatosplenomegalií a hepatopatií vedoucí k jaternímu selhání; b) mírnější forma se strádáním esterů cholesterolu – **cholesteryl ester storage disease** (CESD) se projevuje u starších dětí nebo až v dospělosti hepatomegalií, splenomegalií, hypercholesterolemií s elevací LDL cholesterolu (někdy i se zvýšenou hladinou TAG), hepatopatií a anemií s trombocytopenií. Progreduje steatóza jater s rozvojem cirhózy, stoupá riziko hepatocelulárního karcinomu a rozvoj aterosklerózy.^(18,19)

Diagnóza: může být s vysokou mírou spolehlivosti potvrzena pomocí typického histologického obrazu v jaterní biopsii. Makroskopicky mají játra žlutavý či oranžový vzhled. Typickým histologickým nálezem je malokapénková (mikrovezikulární) steatóza, která je méně častá než makrovezikulární (velkokapénková), která je charakteristická pro nealkoholickou steatózu jater (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) u obézních dětí. Mikrovezikulární cytoplazmatická steatóza s jádry ve středu buňky se vyskytuje i u dědičných poruch β -oxidace mastných kyselin nebo poruch mitochondriálního energetického metabolismu. Intralysosomální lokalizace strádaných neutrálních lipidů v hepatocytech je v běžných histologických barveních neodlišitelná od cytosolické mikrovezikulární steatózy. Prokázat ji lze například pomocí imunohistochemické detekce složek lysosomálních membrán, jakými jsou LAMP2 nebo kathepsin D. Mikrovezikulární steatóza se u CESD vyskytuje již v dětském věku, postupně se zvyšuje množství strádaných makrofágů a hepatopatie progreduje do fibrózy, méně často s přechodem do jaterní cirhózy.⁽²⁰⁾ Lysosomální strádání lipidů vede k mírné elevaci chitotriosidázy (maximálně až na trojnásobné hodnoty). Enzymatické vyšetření aktivity LAL v izolovaných leukocytech je diagnosticky spolehlivé, a navíc je k dispozici i screeningová metoda na stanovení aktivity LAL v suché krevní kapce. Diagnóza na molekulární úrovni je nezbytná pro prenatální diagnostiku v postižených rodinách, ale i pro stanovení korelace genotyp–fenotyp.

Terapie: metodou volby je intravenózní aplikace rekombinantního enzymu (sebelipáza α) ve dvoutýdenním intervalu, jež vede k úpravě hepatopatie a dyslipidemie a prevenci

rozvoje jaterní fibrózy. Doporučuje se dieta s omezením tuků a cholesterolu. CAVE! hypolipidemická terapie statiny nemá vliv na progresi jaterního postižení ani regresi hepatomegalie a některé studie naznačují, že při jejich používání se mohou hromadit i škodlivé estery cholesterolu jako důsledek snižování hladiny volného cholesterolu intracelulárně.

Niemannova–Pickova nemoc typu C (NPC)

Etiologie a patogeneze: NPC je podmíněna bialelickými mutacemi v genu *NPC1* pro lysosomální membránový protein NPC1 (95 % případů) nebo *NPC2* pro solubilní lysosomální protein NPC2, vedoucí k poruše transportu neesterifikovaného cholesterolu a dalších lipidových látek přes lysosomální membránu (obr. 4). Dochází k lysosomální akumulaci cholesterolu, sfingomyelinu a dalších glykosfingolipidů. Dědičnost NPC je autozomálně recesivní.^(21,22)

Klinické projevy: NPC má variabilní nástup příznaků i klinický obraz. Dle věku nástupu se rozlišuje neonatální forma s neonatálním cholestatickým ikterem, dyslipidemií a hepatosplenomegalií s rozvojem neurologických příznaků včetně poruchy vertikálního pohledu, jež jsou příznačné také pro rozvoj nemoci v kojeneckém věku a u starších dětí. Adultní forma je charakterizována postupným rozvojem neuropsychiatrických příznaků, které i desítky let předcházejí postižení viscerálních orgánů, především splenomegalií, méně často hepatomegalií.⁽²³⁾ Méně častá je izolovaná splenomegalie bez rozvoje neuropsychiatrických příznaků.

Diagnostika: v séru je zvýšená aktivita chitotriosidázy a hodnota lysosfingomyelinu (SPC) 509. V jaterní biopsii jsou známky cholestázy a při imunohistochemickém barvení lysosomálních markerů expanze lysosomálního systému hepatocytů i Kupfferových buněk s cytoplazmatickými vakuolami při akumulaci cholesterolu a glykolipidů. Diagnózu lze potvrdit na molekulární úrovni.

Terapie: používá se substrát redukční terapie (miglustat), která u řady pacientů zpomaluje progresi onemocnění.

Gaucherova nemoc (GN)

Etiologie a patogeneze: GN patří mezi nejčastější strádavé onemocnění způsobené poruchou β -glukocerebrosidázy, která vede k akumulaci glukocerebrosidu a dalších glykosfingolipidů v makrofázích (Gaucherovy buňky), viscerálních orgánech a centrálním nervovém systému.⁽²⁴⁾ Dědičnost je autozomálně recesivní a výskyt v ČR je 1 : 80 000.

Klinické projevy: Rozlišují se tři hlavní formy: a) **non-neuropatická GN 1. typu**, která tvoří 90 % případů GN v Evropě a Severní Americe; b) **neuropatická GN 2. typu** s rychlou progresí a zástavou vývoje v kojeneckém věku; c) **neuropatická GN 3. typu**, která začíná v batolecím nebo předškolním věku a představuje intermediární formu mezi typem GN 1 a 2.

Průběh GN 1. typu je variabilní a závisí na tíži postižení kostní dřeně a závažnosti splenomegalie, jejíž progresi souvisí s rozvojem klinických projevů pancytopenie. Výrazná splenomegalie způsobuje břišní diskomfort a akutní bolesti při infarktizaci sleziny. Hepatomegalie je přítomna



Obr. 6: **Hepatosplenomegalie u 3,5letého chlapce s Gaucherovou nemocí typu I**

v 60–80 %, ale jaterní funkce zůstávají zachované (obr. 6). K výraznější hepatomegalii s rozvojem jaterní fibrózy, cirhózy a portální hypertenze dochází především po splenektomii, ke které se však po zavedení enzymové terapie přistupuje výjimečně. Časté je postižení kostí, od asymptomatické osteopenie až po rozvoj akutních atak či chronických bolestí při avaskulární kostní nekróze nebo sekundární artritidě. V dospělosti stoupá riziko rozvoje monoklonální gamapatie, mnohočetného myelomu, lymfomu, Parkinsonovy nemoci, periferní neuropatie a intersticiálního plicního postižení s infiltrací plic Gaucherovými buňkami.^(8,24)

Diagnostika: je založena na klinickém podezření, zvýšené hladině tartrát-rezistentní kyselé fosfatázy a vysoké aktivitě chitotriosidázy produkované Gaucherovými buňkami. V kostní dřeni jsou přítomny pěnivé Gaucherovy buňky. Aktivita β -glukocerebrosidázy v izolovaných leukocytech je snižena, ale hlavní diagnostickou metodou je molekulární vyšetření.

Terapie: v pravidelných dvoutýdenních intervalech se intravenózně podává enzymová substituční terapie. K dispozici je řada enzymů (agluceráza, imigluceráza, velagluceráza, taligluceráza α). U pacientů s mírnou formou GN lze použít perorální substrát redukční terapii (miglustat, eliglustat).⁽²⁵⁾ Splenektomie se nedoporučuje.

Niemannova–Pickova nemoc typu A, B (NPA, NPB)

Etiologie a patogeneze: NPA i NPB jsou způsobeny bíalelickými mutacemi v genu *SMPD1* pro kyselou sfingomyelinázu, jejíž porucha vede k lysosomálnímu strádání sfingomyelinu (obr. 5) v játrech, slezině, plicích a kostní dřeni. Dle reziduální aktivity enzymu se rozlišují dva typy.⁽²⁴⁾ Dědičnost NPA i NPB je autozomálně recesivní.

Klinické projevy: NPA začíná v kojeneckém věku hepatosplenomegalií a progredujícími neurodegenerativními postižením CNS s letálním průběhem v časném dětství. NPB je pomaleji progredující forma onemocnění. Začíná ve školním věku nebo i později hepatosplenomegalií, opakovanými respiračními infekty, intersticiálním poškozením plic s poklesem plicních funkcí a psychiatrickými a/nebo neurologickými příznaky. Progreduje jaterní fibróza, ale přechod do cirhózy je vzácný. Splenomegalie vede k hypersplenismu. Častá je dyslipidemie, zvýšený LDL cholesterol a TAG a nízká hladina HDL cholesterolu. Pacienti mají zvýšené riziko rozvoje kardiovaskulárních nemocí. Cca čtvrtina pacientů má na očním pozadí tzv. třešňovou skvrnu.

Diagnostika: v plazmě je zvýšená aktivita chitotriosidázy a metabolity lysosfingomyelinu (sphingosylphosphorylcholin, SPC) a lysosfingomyelinu 509 (SPC509). SPC je zvýšen pouze u pacientů s NPA a NPB, SPC509 je zvýšen i u dětí s NPC. Stanovení SPC509 v plazmě nebo v suché krevní kapce slouží jako screeningová metoda pro diagnostiku všech typů NP. Diagnózu je nutné potvrdit na molekulární úrovni. Rozsah plicního postižení lze sledovat pomocí HR-CT. Při eventuální jaterní biopsii je přítomen různý stupeň fibrózy, zvětšené Kupfferovy buňky a hepatocyty s cytoplazmatickými vakuolami, které obsahují sfingomyelin.

Terapie: kauzální léčba dětí s postižením CNS není dostupná, v některých případech se uvažuje o transplantaci kostní dřeni. Pro pacienty bez CNS postižení byla schválena enzymová substituční terapie (olipudáza α), která má zmírnit hepatosplenomegalii a zlepšit plicní funkce.

Fabryho nemoc (FN)

Etiologie a patogeneze: FN je způsobená poruchou α -galaktosidázy s následným lysosomálním strádáním neutrálních glykosfingolipidů a štěpných produktů α -galaktosylu (globotriaosylceramid, Gb3) (obr. 5), zejména v endotelu, buňkách hladkého svalstva, podocytech, kardiomyocytech a buňkách autonomního nervového systému.⁽²⁴⁾ Dědičnost je gonozomálně recesivní, ale klinicky jsou často postiženy i ženy. Výskyt FN je 1 : 99 000 mužů.

Klinické projevy: FN je pomalu progredující onemocnění, které obvykle začíná ve 2. decenniu akroparesteziemi provokovanými teplotou či fyzickou aktivitou a bolestmi akrálních částí těla (plosky, dlaně). Nemocní špatně snášejí teplo a méně se potí. Na kůži se ve 2.–3. decenniu objevují angiokeratomy, postižení rohovky (cornea verticillata), bolesti břicha a průjmy. Časté jsou bolesti hlavy, tinnitus, vertigo, únava a depresivní syndrom. Od 3. decennia může progredovat postižení ledvin a myokardu, terminální komplikací FN může být renální insuficience, infarkt myokardu, iktus nebo multiorgánové selhání.^(19,26)

Diagnostika: je založena na klinickém podezření, které lze u hemizygotních mužů podpořit screeningovým vyšetřením α -galaktosidázy v suché kapce krve. Diagnózu je nutno potvrdit vyšetřením aktivity α -galaktosidázy v plazmě, izolovaných leukocytech nebo kultivovaných fibroblastech

a molekulárním vyšetřením. Deacylovaná forma globotriaosylceramidu (lyso-Gb3) slouží jako nový biomarker onemocnění.⁽⁸⁾

Terapie: metodou volby je enzymová substituční terapie (ERT, agalsidáza α nebo agalsidáza β) intravenózně každé 2 týdny. ERT zmírňuje subjektivní obtíže, postižení ledvin

i srdce, ale vliv na CNS je sporný. U části pacientů s FN na podkladě specifických mutací v genu pro α -galaktosidázu se uplatňuje perorální léčba migalastatem, který jako chaperon zlepšuje aktivitu enzymu. K symptomatické terapii u pacientů s chronickým renálním selháváním patří hemodialýza či transplantace ledviny. |

LITERATURA

1. **Vaz FM, Wortmann S, Mochel F.** Disorders of complex lipids. In: Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, et al. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer 2022: 981–1025.
2. **Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al.** An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inher Metab Dis* 2021; 44(1): 164–177.
3. **Honzík T, Kožich V, Pešková K, Votava F.** Laboratorní novorozenecký screening. *Ces-slov Pediat* 2022; 77(1): 12–18.
4. **Ramaswami U, Humphries SE.** Inborn errors of lipoprotein metabolism presenting in childhood. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 677–692.
5. **Hooper AJ, Hegele RA, Burnett JR, et al.** Disorders of lipoprotein metabolism. In: Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, Vianey-Saban Ch, van Karnebeek CDM. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer 2022: 1035–1055.
6. **Floriantková M, Urbanová Z, Bláhová Š, et al.** Sitosterolemie: klinická, biochemická a molekulárně genetická charakteristika 3letého chlapce s významnou hypercholesterolemií. *Ces-slov Pediat* 2017; 72(8): 495–503.
7. **Kolarova H, Tesarova M, Svecova S, et al.** Lipoprotein lipase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics in three patients with novel mutations in the *LPL* gene. *Fol Biol* 2014; 5(60): 235–243.
8. **Honzík T, Zeman J, et al.** Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. Praha: Mladá fronta 2016.
9. **Spiekerkoetter U, Vockley J.** Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, et al. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer 2022: 929–957.
10. **Morris AAM, Spiekerkoetter U.** Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and riboflavin metabolism. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 287–301.
11. **Rücklová K, Hrubá E, Pavlíková M, et al.** Impact of newborn screening and early dietary management on clinical outcome of patients with long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency – a retrospective nationwide study. *Nutrients* 2021; 13, 2925.
12. **Honzík T, Zeman J.** Výživa u dědičných metabolických poruch. In Kohout P, et al. *Klinická výživa*. Praha: Galén 2021: 779–798.
13. **Vockley J, Burton BK, Berry G, et al.** Triheptanoin for the treatment of long-chain fatty acid oxidation disorders: final results of an open-label, long-term extension study. *J Inher Metab Dis* 2023; 46: 943–955.
14. **Wanders RJA, Klouwer FCC, Engelen M, et al.** Peroxisomal disorders. In: Blau N, Dionisi Vici C, Ferreira C, et al. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer 2022: 1297–1317.
15. **Wanders RJA, Engelen M, Vaz FM.** Inborn errors of non-mitochondrial fatty acid metabolism including peroxisomal disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 785–803.
16. **Zemanová M, Chrastina P, Dvorakova L, et al.** X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype-genotype correlation in hemizygous males and heterozygous females with ABCD1 mutations. *Neuro Endocrinol Lett* 2021; 42(5): 359–367.
17. **Formánková R, Říha P, Keslová P, et al.** Transplantace kmenových buněk krvetvorby u dětí s dědičnými metabolickými poruchami a maligní infantilní osteopetrózou. *Ces-slov Pediat* 2022; 77(5): 276–283.
18. **Mazurová S, Poupětová H, Hůlková H, et al.** Nemoc ze střežení esterů cholesterolu (CESD): klinická, laboratorní a histologická charakteristika šesti pacientů. *Ces-slov Pediat* 2014; 69(3): 148–160.
19. **Malinová V, Honzík T.** Lysozomální onemocnění – současné možnosti diagnostiky a terapie. *Pediatr praxi* 2013; 14(2): 99–104.
20. **Honzík T, Kelířová S, Hůlková H.** Dědičné poruchy metabolismu s postižením jater. In Urbánek P, Brůha R. *Hepatologie 4*. vydání 2022, Grada Publishing, a.s. 2022.
21. **Vanier MT.** Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 16.
22. **Vanier MT, Caillaud C, Levade T.** Niemann-Pick disease typ C. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 755–757.
23. **Jáhnová H, Dvořáková L, Vlášková H, et al.** Observational, retrospective study of a large cohort of patients with Niemann-Pick disease type C in the Czech Republic: a surprisingly stable diagnostic rate spanning almost 40 years. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 140.
24. **Vanier MT, Caillaud C, Levade T.** Disorders of lysosomal sphingolipid degradation: sphingolipidoses. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: diagnosis and treatment*. 7th ed. Heidelberg: Springer 2022: 742–753.
25. **Kulhánek J, Malinová V, Honzík T, Magner M.** Enzymová substituční terapie u lysozomálních nemocí. *Ces-slov Pediat* 2015; 70(4): 224–231.
26. **Munzar P, Mazurová S, Dubská Z.** Fabryho choroba v dětském věku – přehled a kazuistika. *Ces-slov Pediat* 2022; 77(4): 219–225.