

Patogeneze, diagnostika a léčba vybraných dědičných metabolických poruch

Doc. MUDr. Dagmar Procházková, PhD.
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

- v současnosti známo asi 900 typů
- tvoří asi 15% onemocnění z tzv. „rare diseases“
- celková kumulativní incidence 1:500
- klinické příznaky se mohou projevit v kterémkoliv věku

Skupiny nejčastějších DPM

- **Poruchy metabolismu lipidů (1:300-500)**
- **Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů (1:500-600)**
- **Mitochondriální poruchy (1:3 500)**
- **Poruchy metabolismu aminokyselin (1:8 000)**
- **Lysozomální poruchy (1:8 000)**
- **Poruchy beta-oxidace mastných kyselin (1:10 000)**
- **Porfyrie (1:10 000)**
- **Poruchy glykosylace proteinů (1:20 000)**

Rozdělení DPM

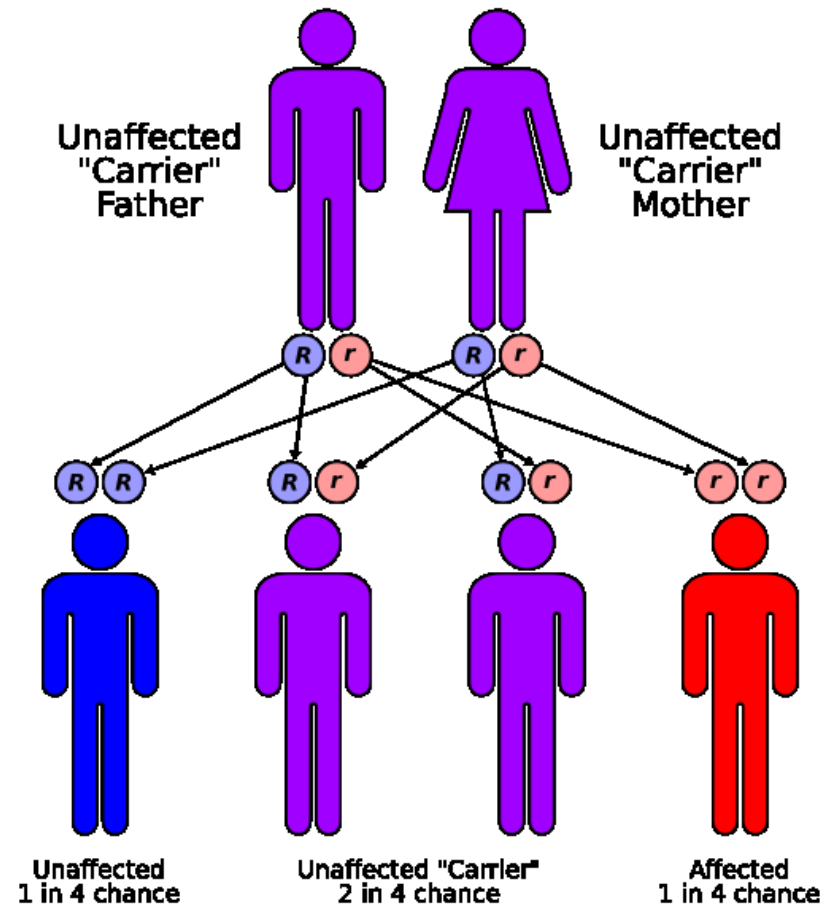
- **Dle patofyziologie**
 - **A/ poruchy komplexních molekul např. poruchy lysozomální**
 - **B/ akutní intoxikační typ – např. organické acidurie**
 - **C/ poruchy energetického metabolismu – např. poruchy beta-oxidace MK**
- **Dle věku při manifestaci a klinických projevů**
 - **A/ onemocnění s akutním začátkem v novorozeneckém a kojeneckém věku**
 - **B/ pozdní infantilní typ s rekurentními stavy akutního zhoršení**
 - **C/ chronický a progresivní typ**
 - **D/ onemocnění se specifickými orgánovými příznaky**

Rozdělení DPM

- **Rozdělení v klinické praxi**
- **A/ nemoci malých molekul (<1500Da)**
 - Obvykle způsobeny poruchami metabolismu látek přiváděných stravou
 - Nejčastěji již v novorozeneckém věku či jako opakované ataky metabolického rozvratu
 - Často hyperamonémie a hypoglykémie
- **B/ nemoci komplexních molekul (>1500Da)**
 - Porucha tvorby, transportu nebo odbourávání endogenně syntetizovaných složitých makromolekul, dochází k abnormalitám buněčných membrán a organel, zvl. lysozomů a peroxizomů
 - Dochází k hromadění neodbouraných molekul
 - Neprobíhají v závislosti na podnětech zvenčí
 - Bývá strukturální postižení orgánů, dysmorfie, organomegalie, postižení CNS

Pro většinu DPM platí mendelovský typ dědičnosti, mutace-porucha je uložena v **jaderné** DNA

- Nejčastěji se dědí autosomálně recesivně
- Rodiče jsou nosiči vloh-heterozygoti
- Pro každé těhotenství takových rodičů platí riziko 25%, že jejich dítě může být postiženo danou poruchou



- Pro mitochondriální poruchy: platí maternální typ dědičnosti, tj. preferenční přenos na potomky od matky, porucha-mutace je uložena v jaderné či **mitochondriální DNA**

Příznaky DPM

- **Anamnéza**
- Konsanguinita (10x vyšší výskyt DPM)
- Sourozenci, příbuzní s nevysvětlitelnou poruchou, např. encephalopatie, sepse, SIDS, metabolický rozvrat
- Familiální progresivní neurologické postižení, dítě nedosahuje milníky PMV, křeče, poruchy svalového tonu, ataxie, dystonie
- Psychiatrické příznaky
- Opakované potraty, mateřská PKU
- Malnutrice, neprospívání
- Opakované nevysvětlené infekce
- V populaci není na chorobu screening

Příznaky DPM

- **Dekompenzace:**
- Hladovění: infekce, horečka, očkování, operace, úraz
- Vysoká dodávka proteinů nebo naopak deficit proteinů ve stravě
- Vysoký přívod cukrů
- Rychlé vstřebávání cukrů
- Zavedení ovoce
- Zavedení mléka
- Vysoká dodávka tuků
- Léky, drogy

Typické příznaky DPM

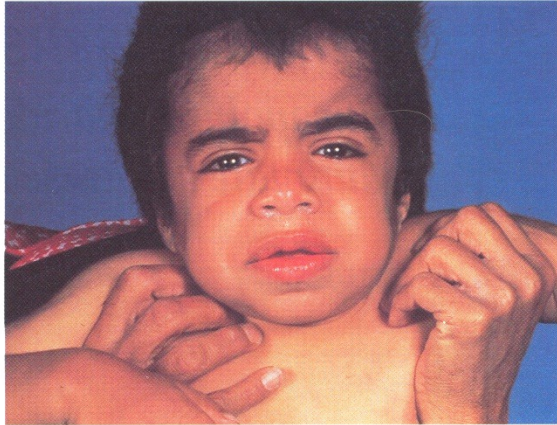


Fig. 74.3 A.D.F.S., an 8-year-old boy with Hunter disease. The facial features were quite coarse, the hairline low and the eyebrows abundant, and the lips were very full. Iduronate sulfatase activity was absent.

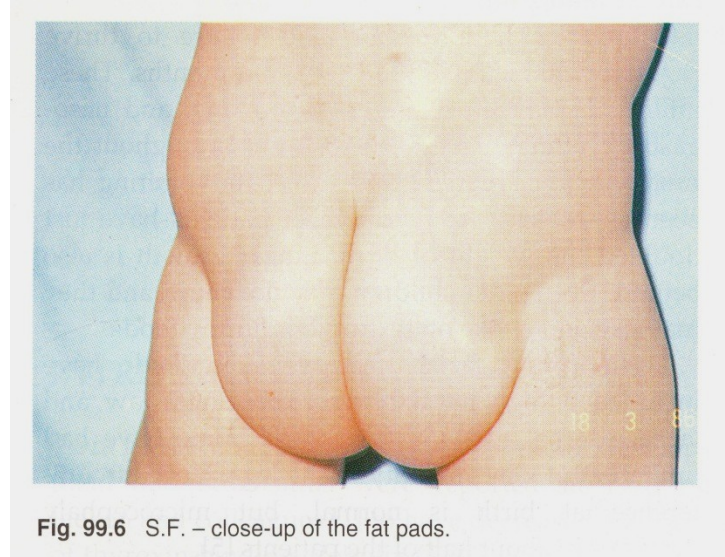
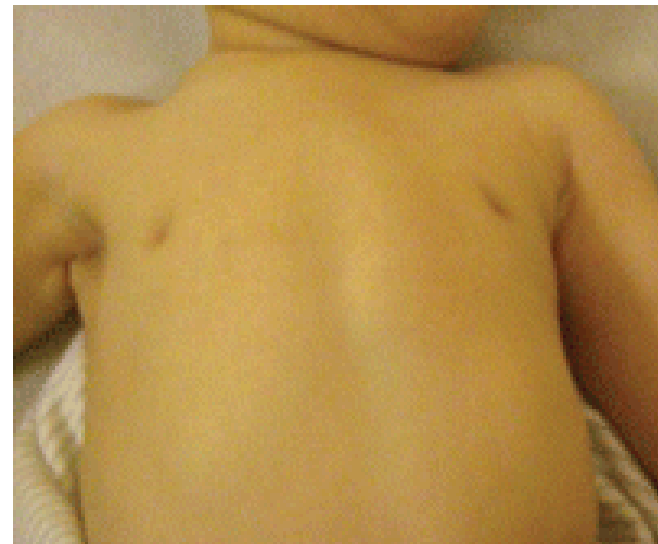


Fig. 99.6 S.F. – close-up of the fat pads.

Fig. 2: Prominent fat pads on fingers (arrow).



Mahant S , and Feigenbaum A CMAJ 2006;175:1369-1369



Typické příznaky DPM



Fig. 81.3 M.A.S. Cutaneous xanthomas over the knee.

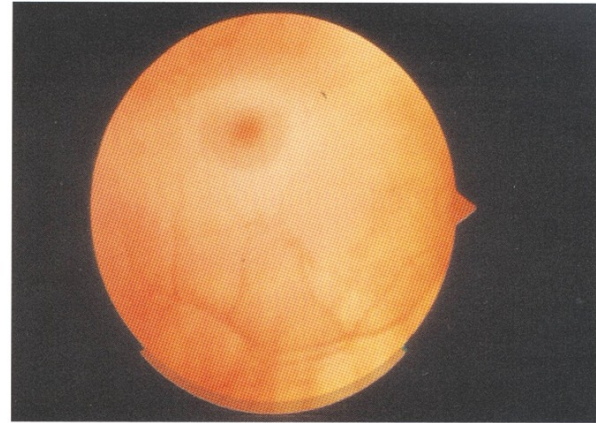
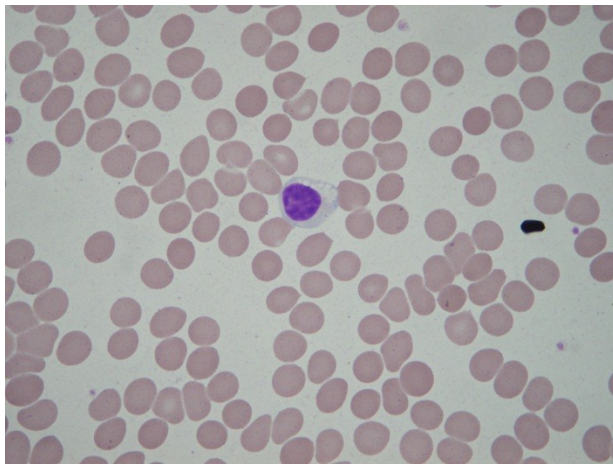


Figure 5 Cherry-red spot in the macular area occurring in different metabolic and nonmetabolic diseases



Diagnostika DPM

- Zápach moči a potu – těla (magi, myšina, zelí, rybina, zpocené nohy...)
- Barva moči, barva skrvn na pleně (např. černá při alkaptonurii)
- Zamrazit vzorek séra a moče z ataky

Diagnostika DPM

- Biochemická
- KO+diff, Astrup, ionty, JT, amoniak ze žilní krve, glykémie a laktát na lačno a po jídle, CB, albumin, prealbumin, urea, kreatinin, kys. močová, chol. celk., TGL, TSH, T4, B12, koagulace, IgF1
- Mozkomíšní mok
- Moč

Diagnostika DPM tzv. selektivní screening

- Provádí již *specializovaná centra*
- **Vyšetření:** AMK v séru, v moči, sacharidy v moči, oligosacharidy v moči, moč na MPS, organické kyseliny, karnitin v séru, laktát v moči a další

- Pomocné vyšetřovací metody –RTG, UZ, NMR, NMR spektroskopie
- Enzymologická – např. erytrocyty, leukocyty, fibroblasty
- Histologická – biopsie jaterní, střevní biopsie, trepanobiopsie
- Histochemická
- DNA diagnostika

Terapie DPM

- Speciální dieta s vyloučením škodlivé látky nebo podáním náhradního substrátu
- Podávání speciálních farmak, vitamínů
- Malé molekuly „chaperony“ – PKU, Gaucherova choroba, Fabryho choroba (zvýšení reziduální aktivity daného enzymu)
- Enzymová náhradní terapie (ERT) nebo tzv. substrát redukující terapie (SRT), varianta „gene expression-targeted therapy“ (genistein snižuje syntézu GAG, jejich akumulaci a střádání u MPS III)
- Transplantace tkání, orgánů, kmenových buněk
- Genová terapie (deficit LPL, Glybera)

- Komplexní vyšetření, multioborová spolupráce, koncentrace do metabolických center, diagnostická zkušenost

Wilson-Jungnerova kritéria pro screening choroby v populaci

- vyšetřovaná choroba je jasně definována
- významný zdravotně sociální problém (je častá)
- včasná diagnóza umožňuje takovou léčbu, která zásadně pozitivně ovlivní průběh nemoci
- existuje obecně uznaný screeningový test
- věrohodnost scr. testu: cut-off, fal.neg.
- zátěž zdravé populace: recall, fal.poz.
- společnost je schopna zabezpečit NS a následnou péči o zachycené pacienty po stránce organizační a ekonomické

Wilson-Jungnerova kritéria pro screening choroby v populaci

- Náklady dg a léčby musí být ekonomicky vyvážené v systému zdravotní péče
- přínos NS je pozitivní vůči jeho nákladům „benefit/cost“
- NS je kontinuální proces – efektivita musí být trvale vyhodnocována
- Rozvoj technologií = nárůst počtu diagnostikovatelných chorob, vznikají nové etické otázky. Původní kritéria - *revize ???*

Novorozenecký screening v ČR

- **Endokrinní onemocnění (EO):**

- a) kongenitální hypotyreóza (CH)
- b) kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)

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

- c) fenyloketonurie (PKU) a hyperfenylalaninemie (HPA)
- d) leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)
- e) deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
- f) deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
- g) deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
- h) deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I)
- i) deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)
- j) deficit karnitinacylkarnitranslokázy (CACT)
- k) glutarová acidurie typ I (GA I)
- l) izovalerová acidurie (IVA)
- m) poruchy metabolismu homocysteinu (6/2016)
- n) argininemie (6/2016)
- o) deficit biotinidasy (6/2016)

- **Jiná onemocnění:**

- m) cystická fibróza (CF)

Pilotní studie od 1.1.2022

- SMA – spinální muskulární atrofie
- SCID – kombinovaný imunodeficit

Výsledky novorozeneckého screeningu 2012

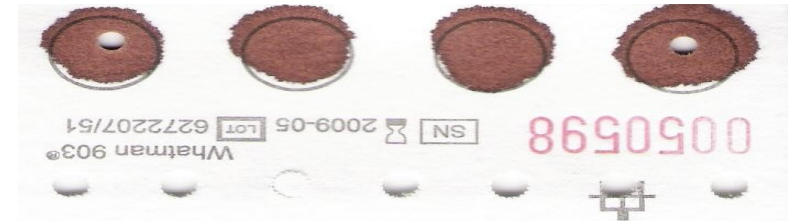
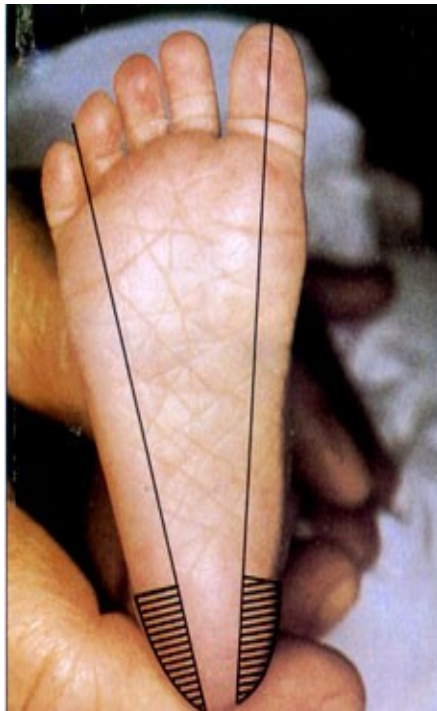
Počet zachycených případů

www.novorozeneckyscreening.cz

- PKU/HPA 24 (1:5 869)
- MSUD 1 (1:334 412)
- MCCAD 4 (1:16 721)
- LCHADD 3 (1:47 773)
- VLCADD 2 (1:111 470)
- CPTI 0
- CPTII/CACT 0
- GA I 1 (1:444 470)
- IVA 2 (1:167 206)
- CH 45 (1:2 633)
- CAH 9 (1:13 934)
- CF 14 (1:6 688)

Odběr vzorku krve z patičky novorozence

- demografická data
- správné sušení (3 hod), pokoj, t, bez kontaktu



SN 0050598

Kartičku vyplnit před odběrem
Nedotýkat se oblasti pro kapky krve
Při poškození kartičku nepoužít

Požadavek (zaškrtnout): SKH: CAH: Jiný (vypsat): Odběr: První:

Jméno novorozence	053173	Opakovaný: <input type="checkbox"/>
Jméno N	Příjmení CER	
Rodné číslo, pojišť'ovna (dítě nebo matka) 075902/4772	Porodní hmotnost 2073 160	
Datum a čas narození DD.MM.RRRR - HH.MM 2.9.2004 - 18 ⁰⁶	Datum a čas odběru DD.MM.RRRR - HH.MM 6.9.2004	
Kódové číslo odběru A87/3187	Praktický dětský lékař Dr. NOVÁK	
Jméno matky A	Jméno, telefon CER	
Telefon matka (rodina) Mobil i pevná linka 7	Adresa matky (pobytu) PhM Pítkov Hnězdenská 1764/1A	
Odesílatel vzorku Čitelné razítko, jmenovka, podpis		

ÚSTAV PRO PÉČI O MATKU A DÍTĚ
 Podolské nábřeží 157
 PSČ 147 00 PRAHA - PODOLÍ
 pediatrické pracoviště / FNK /

CE IVD REF 10539735 Rev.0 LOT 6272207/51

Whatman GmbH
 Hahnstraße 3,
 37586 Dassel Germany

Tandemový hmotnostní spektrometr (MS/MS)



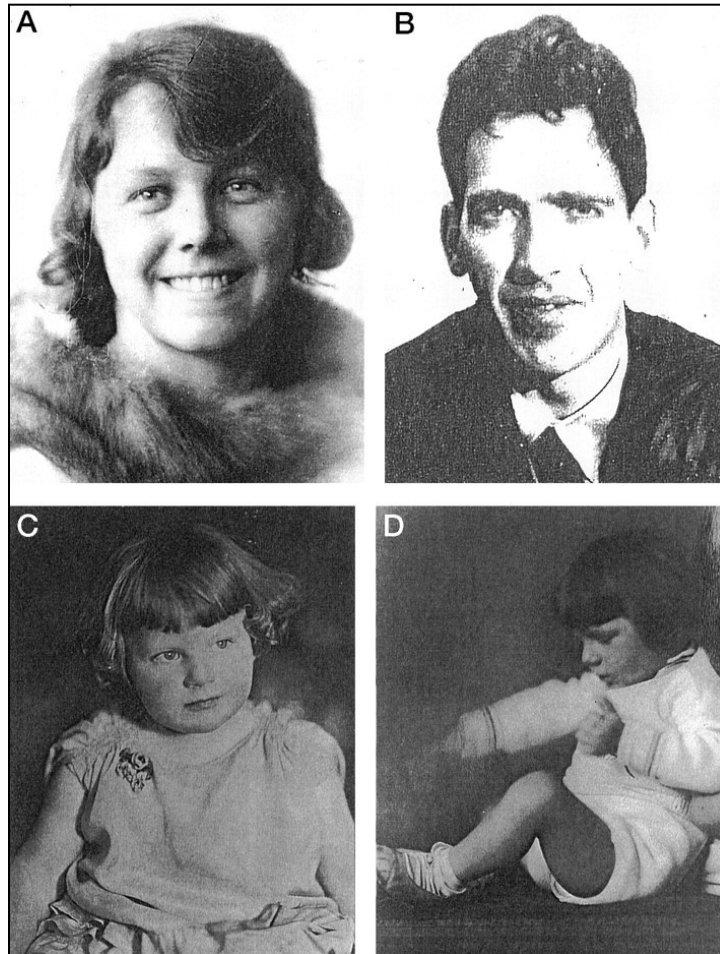
Tandemová hmotnostní spektrometrie

- moderní analytická metoda
- možnost profilového vyšetření více analytů v jedné reakci
- široké spektrum metabolitů (běžně AMK, acylkarnitiny, event.i aktivity enzymů)
- vysoká citlivost
- detekuje patologické metabolity, nikoliv choroby

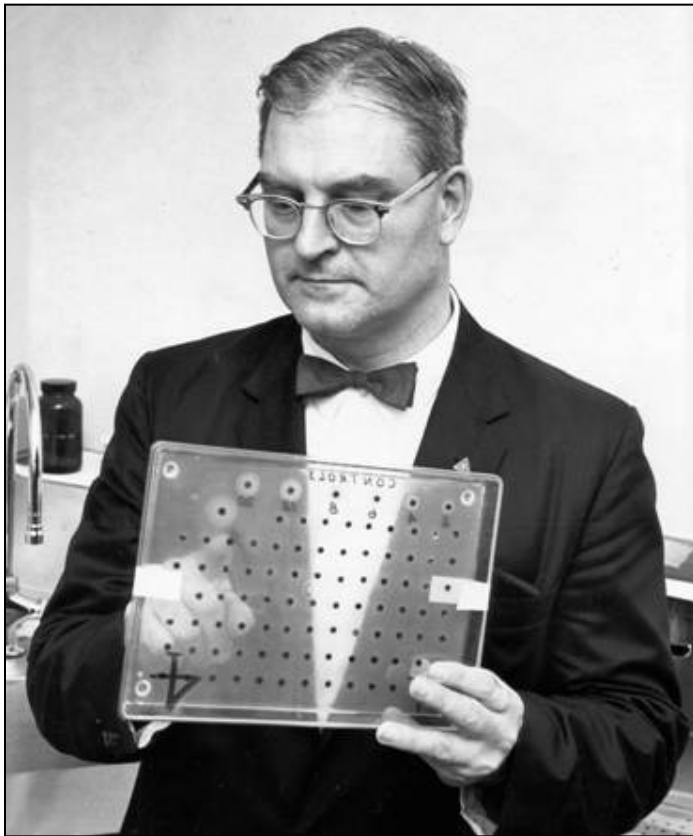
Fenylketonurie (PKU)

- dědičná metabolická porucha aminokyseliny fenylalaninu (Phe)
- Incidence v kavkazské populaci pro formu klasickou 1: 6000-8000

První rodiče a děti s PKU (Egelandovi, děti Liv, Dag)



Robert Guthrie



- Bakteriální inhibiční test -
B. subtilis –
novorozenecký screening
PKU

Z historie

- r.1934 Fölling – objevena jako „phenylpyruvic oligophrenia“

r.1954 – Bickel – nízkobílkovinná dieta s nízkým obsahem fenylalaninu ve stravě

50.léta - objevena fenylalaninhydroxyláza - PAH(EC 1.14.16.1) - enzymatický defekt v játrech

r.1963 – Kaufman – objeven kofaktor fenylalaninu-tetrahydrobiopterin - BH4

r.1963 zaveden - novorozenecký screening HPA (v ČR ze zákona až v r. 1975)

THE DISCOVERY OF PHENYLKETONURIA

47

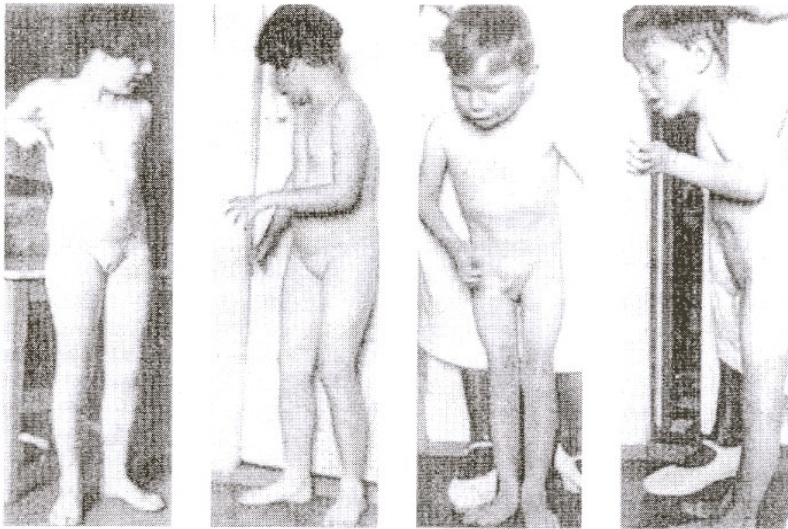
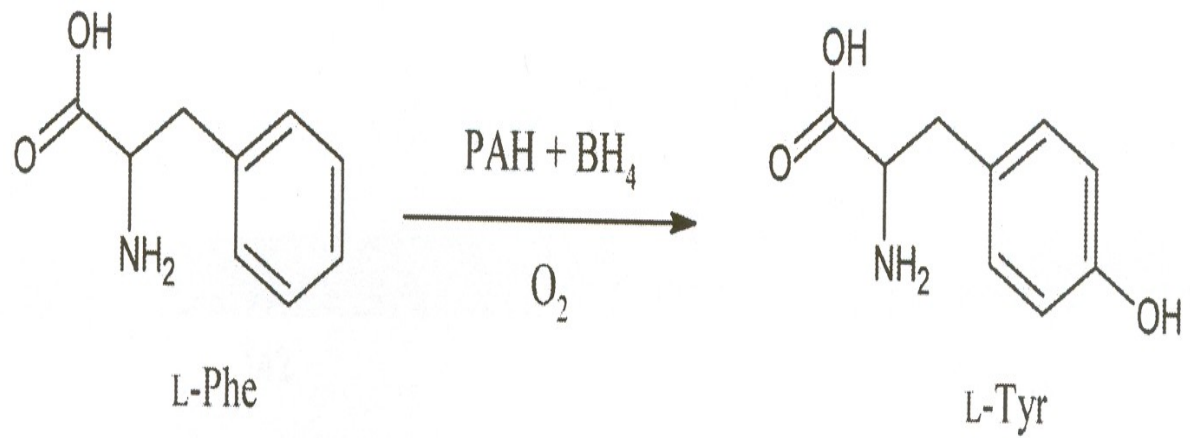
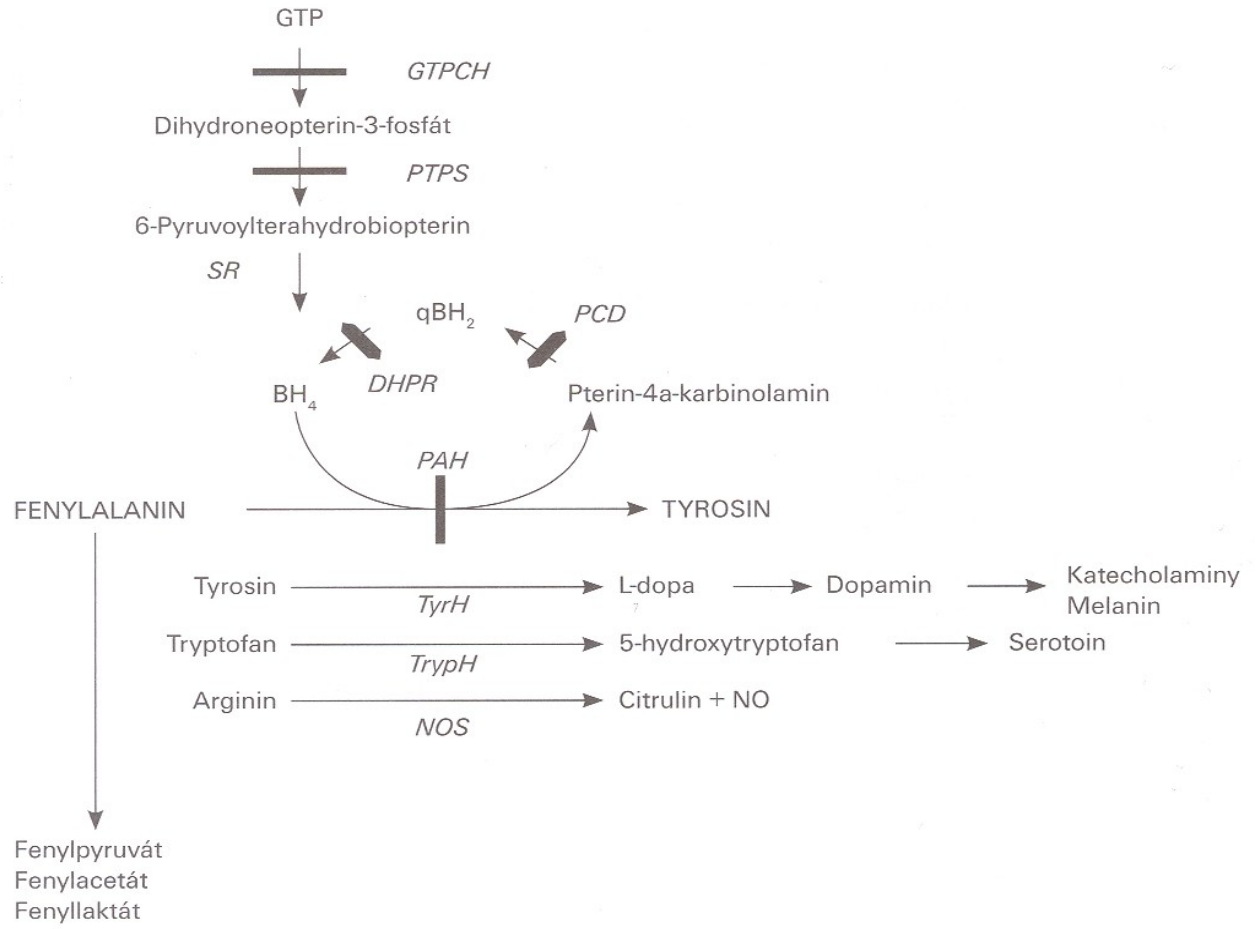


Fig. 2. The Egeland children. (From Fölling, 1994; photograph reprinted with permission from *Acta Paediatrica*, Stockholm, Sweden)

- Onemocnění je způsobeno deficitem enzymu PAH, který je lokalizován v játrech, pacienti s PKU mají 0-50% aktivitu enzymu oproti normě tj. zdravým lidem
- Genová lokalizace – 12q24.1
- Je známo více než 1000 patogenních sekvenčních variant (dříve mutací) genu, nejčastější p.R408W
- Novorozenecký screening PKU v regionu Moravy od r. 1963
- Ze zákona až od 1.1. 1975
- Normální hodnota fenylalaninu v krvi činí 0,4-2 mg/ dl.





Rozdělení

- *Dle hladiny fenylalaninu (Phe) v krvi před zahájením terapie:*
- $>1200 \mu\text{mol/l}$ ($>20 \text{ mg/ dl}$) - **klasická PKU**
- $1200-600 \mu\text{mol/l}$ ($10-20 \text{ mg dl}$) – **mild (mírná) PKU**
- $600-120 \mu\text{mol/l}$ ($10-2 \text{ mg/ dl}$) – **mild (mírná) HPA**



- Časná postnatální, dostatečně intenzivní a ***dlouhodobá dieta s nízkým obsahem Phe*** ve stravě umožňuje normální či téměř normální vývoj kognitivních funkcí

Dieta při PKU

- Nízkofenylalaninová, nízkobílkovinná s použitím směsí aminokyselin bez Phe
- Je stanovována individuálně podle věku, pohlaví, hmotnosti pacienta, tolerance Phe, potřeby bílkovin, sacharidů, tuků a kalorií
- fenylalanin=esenciální AMK, ve stravě pacienta s PKU musí být malé množství přirozených bílkovin
- Celoživotní dieta

**„medical food“ nebo „formulas“,
potraviny pro zvl. lékařské účely,
směsi AMK bez Phe**



**„low protein“ products,
nízkobílkovinné výrobky**



Potraviny pro zvláštní lékařské účely: směs AMK bez Phe

- Prášek s příchutí či bez
- Kapsle
- Tyčinky
- Tablety
- Již hotové nápoje („ready to drink formulas“)



Nízkobílkovinné výrobky při PKU:

- Chléb
- Těstoviny: kolínka, mušle, vlasové nudle, hvězdice, vřetena
- Vaječná náhražka
- Nízkobílkovinné mléko
- Nízkobílkovinná čokoláda, cornflakes, müsli tyčinky, cracery
- Nízkobílkovinná paštika, knedlíky, zmrzlina, sušenky, sýr
- Vysoká cena výrobků, úhrada zdravotními pojišťovnami z fondu prevence, sociální příspěvek na PKU dietu

Nízkobílkovinné výrobky



Maternální PKU

r. 1957 – Charles Dent: mentálně retardovaná žena s PKU, která měla 3 mentálně retardované děti bez PKU
vyslovena domněnka, že příčinou poškození vyvíjejícího se mozku by mohla být vysoká hladina Phe v krvi matky

r. 1966 – Fish: dva potomci matek s PKU s mikrocefálií a intrauterinní růstovou retardací

r. 1967 – Stevenson a Huntley: vrozená srdeční vada u dětí matek s PKU

r. 1980 – Lenke a Levy: do povědomí lékařské veřejnosti

syndrom maternální PKU = fenylalaninová embryopatie

Doporučení pro maternální PKU a HPA

- Před početím genetická porada s partnerem, DNA analýza PAH genu partnera k vyloučení nosičství PKU
- U žen s PKU 3-6 měsíců před početím nutná přísná nízkobílkovinná dieta s nízkým obsahem Phe ve stravě
- Cílová hodnota Phe v krvi 1-6mg/dl, tj. max. 360 μ mol/l
- Ve 12., 20. a 32. týdnu gravidity genetický ultrazvuk plodu
- Ve stravě minimálně 75g bílkovin/den a ne méně než 2500 kcal
- Suplementace vitamíny, stopovými prvky, zvl. kyselina listová, pyridoxin, železo
- Pravidelné kontroly v metabolickém centru, i častěji podle individuální potřeby

Komplikace při nedodržování diety:

- Porucha exekutivních funkcí
- Vizuálně – prostorový deficit
- Poruchy nálady
- Poruchy chování
- *Problémy s plánováním diety, nemá schopnost pamatovat si Phe v potravinách, nebere formuli, jí zakázaná jídla, nekontroluje Phe v krvi*
- *potíže s psaním, geometrií, kreslením*
- *úzkost, agarofobie (strach z velkých ploch), deprese*

Jiné možnosti léčby PKU/HPA

Neutrální AMK s dlouhým řetězcem (LNAAAs)

- L-Phe přestupuje hematoencefalickou bariéru na **tzv. L-typu nosiče**, který sdílí s LNAAAs, na podobném typu nosiče přechází Phe z buňky do krve (transport ze střeva)

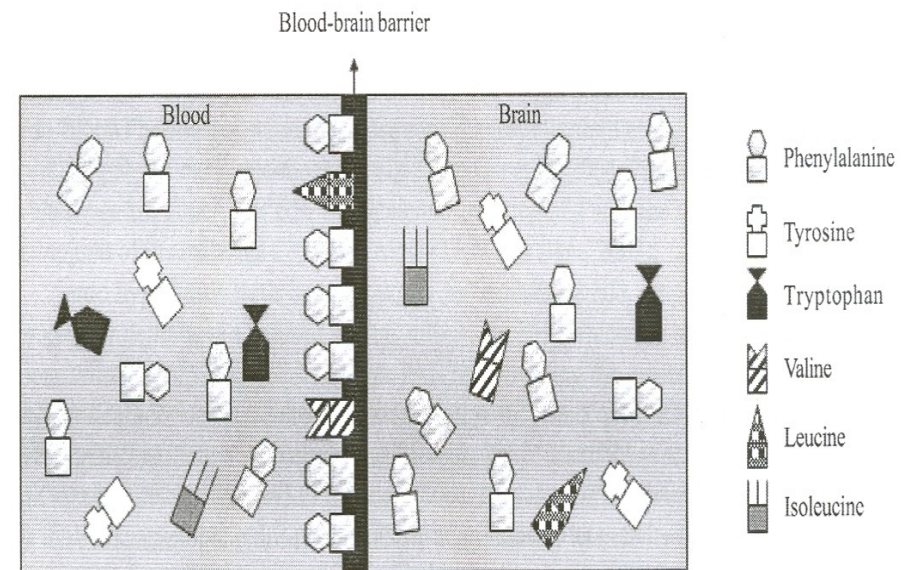


Figure 1. Phenylalanine competes with other LNAAAs for the same carrier to pass the blood-brain barrier. High phenylalanine levels, as seen in PKU patients, reduce the brain uptake of other LNAAAs and their availability in the brain.

- Podávání diety s definovaným množstvím Phe a LNAAAs vede k poklesu koncentrace Phe v mozku a k redukci hladiny Phe v krvi asi na $\frac{1}{2}$

Glykomakropeptid, GMP

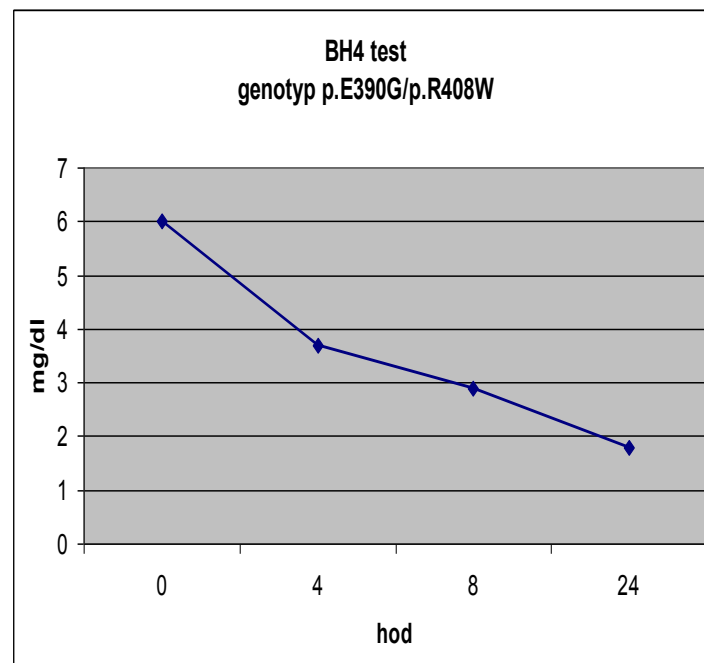
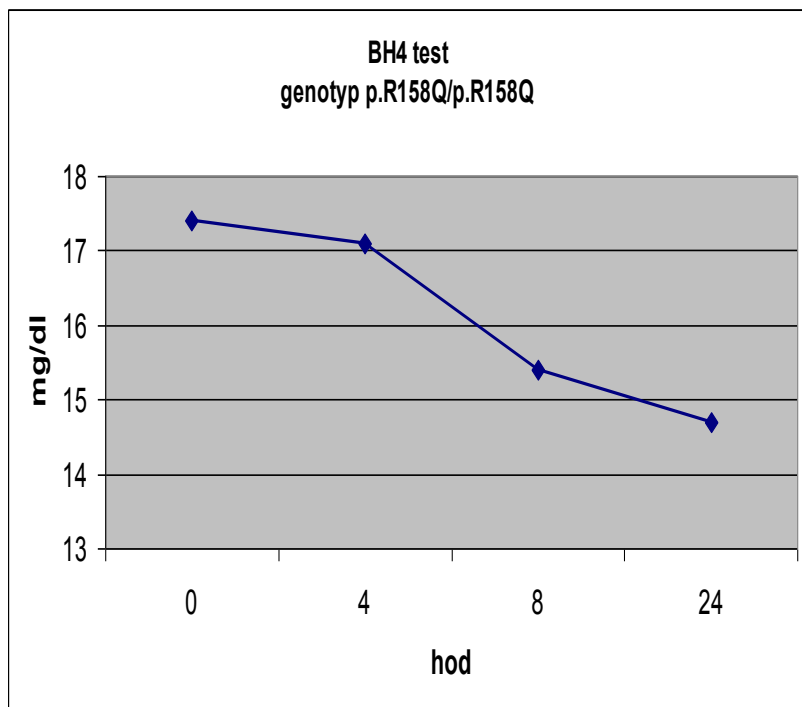
- Glykofosfopeptid, složen z 64 AMK
- Vzniká ze syrovátky při výrobě sýra; 2,5-5 mg Phe/g proteinu
- Obsahuje i LNAA's, nutno obohacovat o esenciální AMK
- Výroba potravin a nápojů z GMP

Léčba BH4 (sapropterin dihydrochlorid, Kuvan®)

- **Mechanismus účinku BH4:** BH4 zvyšuje termální stabilitu a ochranu proti proteolytické degradaci a oxidační inaktivaci mutovaného proteinu, „**chaperone-like effect**“
- Mutace v databázi: BIOPKU.org nebo www.metagene.de
- V evropské populaci asi 55% mutací PAH genu BH4 resposivních, nejčastější **A403V, R261Q, Y414C**

BH4 test, léčba

- 30 min před jídlem BH4 20mg/ kg
- Odběr krve na Phe a Tyr v čase 0, 4, 8, 24 hod
- Positivní test: Phe poklesne ***o více než 30%*** a zvýší se hladina tyrosínu
- **Léčba:** BH4 5-20mg/ kg/den 1-2x denně
- **Cíl:** snížit množství směsi AMK bez Phe a zvýšit obsah přirozených bílkovin ve stravě



• Graf 1: pokles Phe v krvi v testu s BH4 o 15,52%

• Graf 2: pokles Phe v krvi v testu s BH4 o 70%

- podle očekávání může řada pacientů reagovat při HPA/PKU na substituci BH4 a postupně uvolnit nízkobílkovinnou dietu
- nejlepšími respondéry jsou pacienti s mírnou HPA

Enzymová náhradní terapie (ERT) PKU: fenylalaninamoniaklyaza

- **Rekombinantní enzym**
- Myší model: aplikace 1x týdně s.c.
- Změna barvy srsti je reversibilní
- Dávkování je závislé na pohlaví, lépe reagují samci
- Phe je alternativně metabolizován na stopové množství NH_3 a kys. transkořičovou

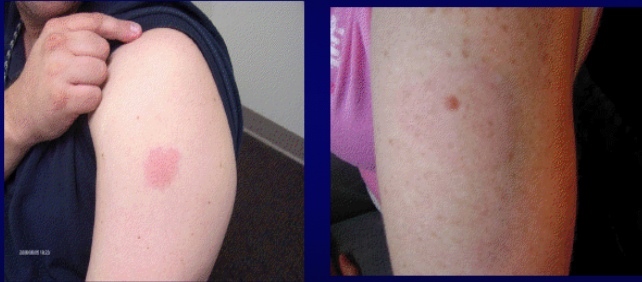


Enzymová náhradní terapie pacientů s PKU (Pegvaliasa®)

- V současnosti povolena v EU léčba u pacientů od 16 let
- Aplikace s.c. 1x denně
- Personalizovaná léčba
- Četné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky: otok, zarudnutí v místě vpichu, ekzantém na těle, bolest hlavy, kloubů apod.

Injection site reactions



Body rashes



Phe Monitor – měření hodnot fenylalaninu v krvi v domácím prostředí



Další DPM aminokyselin

- **MSUD-nemoc javorového sirupu, leucinoza**
- *Mírná forma*: opoždění vývoje, zvracení
- *Těžká forma*: encefalopatie 3.-5. den života, letargie, koma, potíže s krmením, hypoglykémie
- Terapie: nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem valinu, leucinu a izoleucinu

Hereditární tyrosinémie Typ I

- Typ I – deficit enzymu fumarylacetoacetázy
- Po zavedení mateřského mléka - zvracení, sepse, hepatomegálie, zvýšení jaterních testů, ikterus, stav může připomínat neonatální hepatitidu, v játrech fibroza, cirhoza
- Mohou být poruchy renálních funkcí, křivice, sekundární Fanconiho syndrom, neuropatie
- Pacienti umírají na hepatocelulární Ca jater
- Dg. vysoké hodnoty AFP v krvi, moč pozitivní na succinylaceton, DNA diagnostika – gen *FAH*

- Terapie: NTBC 2-(Nitro-4-Trifluormethyl-Benzoyl)-1,3-Cyclohexandion, inhibitor 4-OH-phenylpyruvát-dioxygenázy, blokuje tvorbu toxických metabolitů, tj. succinylacetonu
- Dávkování: 1-(2) mg/kg/den ve 2-3 dávkách
- + kombinace s nízkobílkovinnou
- Konečným řešením je transplantace jater

- Klasická homocystinurie
- Deficit cystationin-beta-syntasy (*CBS* gen)
- V plazmě zvýšen Met, Hcy, snížen cystein
- Marfanoidní habitus, epilepsie, mentální postižení, myopie, dislokace čočky, osteoporóza, trombembolie
- Terapie: nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem methioninu
- Podávání pyridoxinu, kyseliny listové, vitamínu B12 a C vitamínu, betainu

Poruchy cyklu močoviny a vrozené hyperamonémie

- Incidence asi 1:8000
- Manifestace: všechny věkové kategorie
- Základ: hladina amoniaku ze žilní krve $>150\mu\text{mol/l}$
- Např. OTC deficit, citrulinémie typ I a II, argininémie, HHH syndrom (hyperamonémie, hyperornitinémie, hypercitrulinémie), CBS1 deficit

Příznaky:

- **Novorozenec:** po zavedení MM-letargie, potíže s krmením, křeče, hyperventilace, progresivní encefalopatie, koma, intrakraniální krvácení, teplotní nestabilita, ztráta reflexů
- **Děti:** neprospívání, potíže s krmením, zvracení, epizody letargie, ataxie, křečí
- **Adolescenti a dospělí:** chronické neurologické a psychiatrické příznaky, zvláštní chování, epizody dezorientace, psychoza, vázáno na zvýšený příjem bílkovin, katabolismus a stres

Léčba

- Akutně:
- i.v. glukóza, doporučená hodnota v krvi 4,5-9 mmol/l

- Dlouhodobě:
- Nízkobílkovinná dieta, kojeneček dostává max. 1g bílkovin/kg/den

- K odstranění hyperamonémie: Na-benzoát a/nebo Na-fenylbutyrát, laktulóza, u některých kyselina karglomová

- Při akutní dekompenzaci DPM aminokyselin se doporučuje vysadit bílkoviny na 1, max. 2 dny; zvláště to platí při UCD
- Při hodnotách NH_3 v krvi pod $180\mu\text{mol/l}$ má pacient dobrou prognozu, při hodnotách nad $360\mu\text{mol/l}$ již špatná prognoza
- Při hodnotách NH_3 v krvi nad $500\mu\text{mol/l}$ je nutno použít hemofiltraci nebo hemodialýzu, event. peritoneální dialýzu
- Konečným řešením je transplantace jater
- Nové metody- myší model-změna mikroflory ve střevě, která toxiny zpracuje

Organické acidurie

- Izovalerová acidurie
- *Forma neonatální* : letargie, potíže s krmením, dehydratace, hypotonie, myoklonické křeče, neurovegetativní dysregulace, multiorgánové selhání
- *Chronická intermitentní forma* : opakované epizody komatu, letargie, ataxie, Reye-like syndrom
- *Chronická progresivní forma* : neprospívání, opakované zvracení, nechutenství, osteoporóze, PMR, opakované infekce, zvl. kvasinkové

- Terapie:
- akutně infuze glukózy, zastavený přísun proteinů
- nízkobílkovinná dieta s omezením leucínu, suplementace L-glycinu, karnitinu a mikronutrientů

Galaktosémie klasická

Deficit enzymu GALT: galaktozo-1-P-uridyl –transferáza

- Symptomy se objevují po zařazení mateřského mléka do stravy – zvracení, ikterus, sepse, katarakta, zvýšení JT, selhání jaterní, porucha koagulace
- Terapie: dieta s omezením galaktozy, bez laktozy
- laktoza se štěpí na glukozu a galaktozu, tj. bezmléčná dieta, bez luštěnin, vnitřností, hrachu, čočky a papáje
- Terapie: PZLU bez laktozy, např. Neocate
- Soja se nedoporučuje obecně u dětí pro obsah fytoestrogenů s nejasným vztahem k nádorovému bujení (výjimka GSD)
- Doporučený příjem galaktozy na den: kojeneček 50-200 mg, batolata 150-200 mg, školní děti 200-300 mg, adolescenti 250-400 mg, dospělí 300-500mg

Wilsonova choroba

- Porucha transportu a utilizace mědi, *ATP7B* gen-mutace v genu pro WD
- Forma hepatální (typická pro dětský věk), neurologická a psychiatrická (vzácně u dětí)
- Léčba: cheláty (Metalcaptaza), zinek (zinek acetát, Wilzin® nebo zincum sulphuricum) + dieta se sníženým obsahem Cu
- V běžné stravě 3-5mg Cu za 24 hodin, WD 1-1,5 mg
- vyšetřit zdroj vody na Cu (max. 0,2ppm)
- Zakázáno: játra, houby, čokoláda, kakao, ořechy, madle, ryby, silný čaj a káva – celoživotně
- Přísná dieta s omezením jiných potravin bohatých na Cu max. 6 měsíců

Rizika terapeutické restriktivní diety

- Proteinová i energetická malnutrice
- Karence mikronutrientů
- Neprospívání, malý vzrůst
- Opoždění psychomotorického vývoje dítěte
- Nedodržování nízkobílkovinné diety a zvýšená konzumace nízkobílkovinných výrobků (sacharidy) vede naopak k nadváze a obezitě (zejména u pacientů s PKU)
- Sociální izolace, úzkost a deprese
- Nízký sociálně-ekonomický standard (dosažené vzdělání, péče o pacienta - dítě)

- Děkuji za pozornost