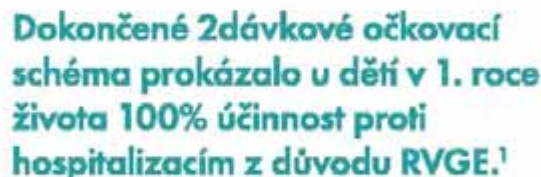
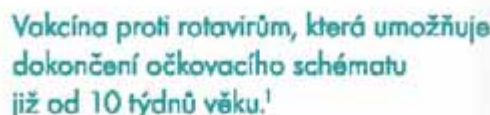


Metabolické vady



- Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu
- Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice
- Sluch a metabolické onemocnění v obraze diagnózy galaktosémie
- Glukokinázový diabetes – diagnostika v ordinaci PLDD
- Spinální svalová atrofie (SMA) Cesta k diagnóze – příběhy pacientů
- Metody preventivního vyšetřování zraku

OCHRANA KOJENCŮ PŘED ROTAVIRY POMOCÍ 2 PERORÁLNÍCH DÁVEK



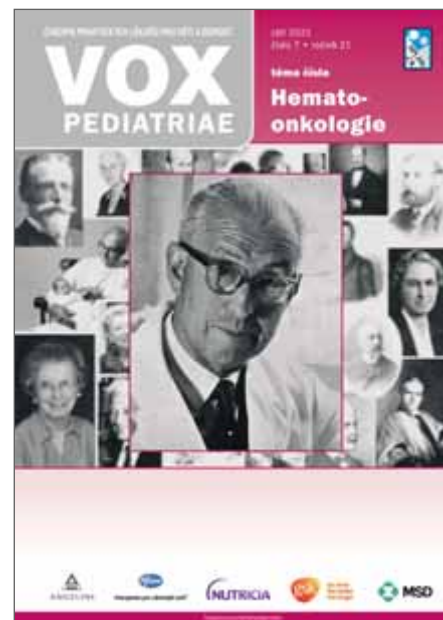
STEJNÁ ČINNOST, JEDNODUŠÍ MANIPULACE

[illegible]

RNGE – retained gastroenteritis

Schellens 03/2021 FALZ-BT-LADVL-210001

	Přehled činnosti SPLDD za uplynulé období	5
	Informace SPLDD	6
	- Společné stanovisko k návratu dětí do škol - Stanovisko výboru ČSTH k očkování proti infekci COVID-19 - Stanovisko k syndromu trombózy a trombocytopenie po provedení očkování COVID-19 - Koalice soukromých lékařů - Tisková zpráva z jednání KSL s ministrem zdravotnictví - Doporučení ČVS ČLS JEP k postinfekční imunitě po prodělaném onemocnění COVID-19 a schématu očkování	
	Přiměřený zisk	10
	- Kdy lze připočíst přiměřený zisk k účtovanému přípravku? - Výklad Cenového předpisu MZ 1/2021/CAU - Přiměřený zisk u zvlášť účtovaných položek podle cenového předpisu 1/2021/CAU - Co vlastně vyplývá z novely kompenzační vyhlášky?	
	Mgr. Marcela Floriánková Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu	14
	Ing. Karolína Pešková Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice	26
	PaedDr. Bc. Eva Stryková Sluch a metabolické onemocnění v obraze diagnózy galaktosémie – kazuistika	30
	MUDr. Barbora Semrádová Glukokinázový diabetes – diagnostika v ordinaci PLDD	35
	MUDr. Miriam Adamovičová Spinální svalová atrofie (SMA) Cesta k diagnóze – příběhy pacientů	38
	Aktuality	39
	Řádková inzerce	40
	Robert Guthrie, MD, PhD.	41
	MUDr. Anna Zabanová Metody preventivního vyšetřování zraku	-



připravujeme další číslo VOX

V tomto čísle inzerují:

AeskuLab
Dr Konrad Pharma
GSK
MSD
NUTRICIA
HIPP
OptoSmart
Videris

ČASOPIS PRAKTICKÝCH LÉKAŘŮ PRO DĚTI A DOROST

VOX
PEDIATRIAE

www.detskylekar.cz

Tisk a distribuce: Casus Direct Mail, a.s., držitel certifikátu ISO 9001, ISO 14001 a ISO 27001, Žilinská 5, 141 00 Praha 4, www.casus.cz

Vydavatel:

Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR, o.s.
 U Hranic 16, 100 00 Praha 10
 telefon: 267 184 065
 fax: 267 184 050

Redakce VOX:

telefon: 267 184 065
 e-mail: centrum@detskylekar.cz

Inzerce: Ing. Veronika Drahovzalová
 GSM: 605 281 665 – jen pro inzerenty
veronika.drahovzalova@detskylekar.cz

Jazykové korektury: Bohumila Weilová
 Grafické zpracování: Michal Semerák

Redakční rada:

šéfredaktor
 MUDr. Jiřina Dvořáková,

redaktor pro profesní část
 MUDr. Ctirad Kozderka,

redaktor pro odbornou část
 MUDr. Klára Procházková,

členové redakční rady
 MUDr. Jiří Liška, CSc.,
 MUDr. Ilona Hülleová,
 MUDr. Jana Kulhánková,
 MUDr. Kateřina Štichhauerová,
 MUDr. Ivana Koleč.

Foto/malba na titulní straně: Robert Guthrie, MD, Ph.D.

Časopis je určen převážně praktickým dětským lékařům. Distribuce členům SPLDD ČR zdarma. Vychází 10× ročně v nákladu 2 200 výtisků. Povoleno Ministerstvem kultury pod číslem MK ČR E 10971, ISSN 1213-2241. Redakce nezodpovídá za obsah článků. Reprodukce obsahu je povolena pouze s písemným souhlasem redakce. Nevyžádané podklady se nevracejí. Redakční rada VOX PEDIATRIAE nezodpovídá za obsah inzercí a vložených tiskovin.



Vážení a milí kolegové, praktičtí lékaři pro děti a dorost,

děkuji za možnost vás jménem České pediatrické společnosti oslovit formou tohoto úvodníku. Rád bych se zmínil o současné situaci v pediatrii, jak ji vnímám ze svého pohledu, a zároveň trochu zapřemýšlel nad vývojem v našem oboru do budoucna. Jistě se shodneme na tom, že je trvale nutné podporovat pediatrii jako medicínskou disciplínu na všech jejích úrovních. I přes synergickou a trvalou snahu všech zúčastněných společností (OSPDL, SPLDD i ČPS) je stále cesta ke stabilnímu a personálně dobře zajištěnému oboru dlouhá a její cíl je zatím v nedohlednu. Pediatrii plánujeme společnými silami podporovat na všech úrovních – od struktury výuky na lékařských fakultách, přes zájem absolventů o obor až ke stabilnímu a přehlednému předatestačnímu systému vzdělávání, který by připravil jak kvalitní praktické lékaře pro děti a dorost, tak „nemocniční“ pediatriy, neonatology i budoucí specialisty. Ovšem nejen vzdělávání je třeba věnovat patřičnou pozornost. Společně a jednotným hlasem bychom se měli vyjadřovat k celé řadě aspektů týkajících se péče o děti a dorost. Příkladem je nedávno publikované stanovisko k otevírání škol v době covidové pandemie i podpora budoucího očkování dětí a adolescentů proti tomuto onemocnění schválenými vakcínami. Jsem rád, že mohu jménem nového výboru ČPS vyjádřit pevnou víru v pokračující spolupráci s OSPDL i SPLDD, a těším se na řadu společných projektů, které budeme ve prospěch české pediatrie realizovat.

V úctě

Jiří Bronský,

předseda České pediatrické společnosti ČLS JEP



PEDIATRICKÝ KONGRES s mezinárodní účastí

23. - 25. 9. 2021

Kongresové centrum Aldis
HRADEC KRÁLOVÉ

POZVÁNKA

Kongres je zařazen do systému celoživotního vzdělávání lékařů.
Je pořádán dle Statutu jeho předpisy ČLS JEP
a bude ohodnocen kredity pro lékaře.

Vážené dámy a pánové, milé kolegyně a kolegové,

dovoluji vám, abychom Vás pozvali na **XV. pediatrický kongres s mezinárodní účastí**, který pořádá Česká pediatrická společnost ČLS JEP ve spolupráci s Odbornou společností praktických dětských lékařů ČLS JEP a se Sdružením praktických lékařů pro děti a dorost ČR ve dnech **23. - 25. 9. 2021 v Hradci Králové**.

Kongres byl přesunut z důvodu nepříznivé epidemiologické situace z původního loňského termínu. Program kongresu prochází aktualizací a bude připraven tak, aby přinesl nejaktuálnější informace z většiny pediatrických oborů.

Vzhledem k tomu, že abstrakta sdělení přihlášených v roce 2020 již byla publikována, a navíc se v letošním roce budou jistě hlásit i noví řečníci, bude nutné veškeré příspěvky znovu zpracovat do aktualizovaných abstraktů pro letošní rok, zopakovat proces jejich odeslání, evaluace a znovu je rozřadit do jednotlivých orálních a posterových sekcí. Proto bychom rádi požádali všechny zájemce o aktivní účast (včetně těch, kteří již byli přihlášení v roce 2020) o nové zaslání abstraktů a také vyzvali ostatní kolegyně a kolegy k zaslání nových příspěvků.

Věříme, že letošní Kongres přinese Vám všem řadu nových a zajímavých informací, odborných diskusí a především tak dlouho odkládaných přátelských setkání.

Za celý organizační a programový výbor se těšíme na setkání s Vámi v září v Hradci Králové.

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.
prezidentka kongresu

MUDr. Alena Šebková
předsedkyně OSPDL

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.
předseda České pediatrické společnosti ČLS JEP

MUDr. Ilona Hülleová
předsedkyně SPLDD ČR

DŮLEŽITÁ DATA

25. 3. 2021

Spuštění on-line registrace

30. 4. 2021

Deadline aktivní účasti a zaslání abstraktů



Přehled činnosti SPLDD za uplynulé období

MUDr. Ilona Hülleová
předsedkyně SPLDD ČR

Konec dubna a první polovina května znamenala pro nás další postupné uvolňování protiepidemických opatření. Nadále probíhalo očkování proti COVID-19 zejména v očkovacích centrech, kde mnozí PLDD vypomáhají.

Uskutečnila se další jednání v rámci dohodovacího řízení o úhradách pro další rok 2022. Bohužel nadále trvají nejasnosti jak na straně odhadovaných příjmů, tak na straně plánovaných výdajů. Zdravotní pojišťovny navrhuji nulový nárůst úhrad za poskytování zdravotních služeb v roce 2022, s čímž nemůžeme souhlasit. Byla vydána a v účinnost vešla tzv. novela kompenzační vyhlášky za rok 2020. Ministerstvo zdravotnictví nevypořádalo naše zásadní připomínky a následně v rámci jednání Koalice soukromých lékařů s ministrem zdravotnictví Arenbergem dne 13. 5. 2021 byla tato novela a naše připomínky projednávány jako první téma společného jednání. Koncem dubna jsme již začali plánovat prezenční konání volebních regionálních konferencí a následně celostátní volební konference, které se nemohly v loňském roce z důvodu pandemie COVID-19 a vyhlášeného nouzového stavu uskutečnit. Během měsíce května jsme pokračovali v pořádání vzdělávacích akcí formou webinářů. Děkujeme za vaši velkou účast a pozitivní ohlasy. Výkonový výbor se scházel dle potřeby každý týden prostřednictvím videokonferencí.

28. dubna 2021 nabyla účinnosti vyhláška č. 172/2021 Sb., kterou se mění vyhláška č. 305/2020 Sb., o stanovení způsobu zahrnutí kompenzace do výše úhrad za hrazené služby poskytnuté v roce 2020. Novela vyhlášky kompenzuje zvýšené osobní náklady plynoucí z vyplácení mimořádných odměn pro zdravotnické pracovníky za druhou vlnu pandemie COVID-19. Základní výše odměny pro nositele výkonu v oboru PLDD je stanovena na 75 000 Kč na jednoho zdravotnického pracovníka. Podrobné informace a připomínky SPLDD a KSL jsme zaslali členům mailingem 17. 5. v e-mailu „Aktuální info COVID-19“.

29. 4. 2021 proběhlo další kolo přípravné fáze DŘ v segmentu praktických lékařů o úhradách pro rok 2022. Nepadly žádné konkrétní návrhy cenového dodatku.

30. 4. 2021 se po velmi dlouhé době opět sešlo v kanceláři Sdružení na svém plá-

novaném jednání předsednictvo SPLDD. Účastníci splňovali platná mimořádná opatření MZ ČR.

13. 5. 2021 se uskutečnilo jednání KSL s ministrem zdravotnictví. Po jednání vydala KSL tiskovou zprávu, kterou jste obdrželi mailingem v rámci informací k novele kompenzační vyhlášky za rok 2020.

13. 5. 2021 jsme opětovně jednali v rámci dohodovacího řízení v segmentu PL o úhradách pro rok 2022. Ani na tomto jednání jsme nedošli ke shodě nad možnými úhradovými parametry. Jednání nadále komplikují obavy ZP z nedostatečných příjmů do veřejného zdravotního pojištění a z mimořádných výdajů z veřejného zdravotního pojištění, které plynou do testování firem a škol, zajištění očkování proti COVID-19.

15. 5. 2021 se stovky PLDD zúčastnily online vzdělávání na sobotní dopolední akci

nazvané „Symposium od A do Z: Hlava a krk“. Po dlouhé době jsme alespoň touto formou obnovili dřívější celodenní vzdělávací akci, která byla plánována na jaro loňského roku a měla se uskutečnit v Olomouci.

20. 5. 2021 padly již konkrétní návrhy v rámci DŘ pro náš segment. Návrh SPL a SPLDD na navýšení kapitační platby z důvodu zvýšené ceny lékařské práce ve výkonech zahrnutých do KP nebyl zdravotními pojišťovnami akceptován. Obdobně návrhy SZP a VZP jsme z důvodu nulového navýšení úhrad nemohli přijmout. Jednání bylo přerušeno.

21. 5. 2021 se v kanceláři Sdružení sešel VV SPLDD a zástupce kontrolní komise k projednání návrhu změn stanov SPLDD, které budou předloženy k diskusi na regionální konference a následně na celostátní konferenci Sdružení.

Redakce se omlouvá za chybnou upoutávku na webinář Sestra v ordinaci PLDD.
Omylem byla zveřejněna loňská.
Správnou upoutávku najdete na následujících stranách.



Informace SPLDD

■ Společné stanovisko České pediatrické společnosti ČLS JEP, Odborné společnosti praktických dětských lékařů ČLS JEP a Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR k návratu dětí do škol

Česká republika patří k zemím, které v průběhu pandemie viru SARS-CoV-2 měly nejdelší období omezení prezenční školní docházky. Vzhledem k tomu, že v současné době se rozhoduje o strategii, jakým způsobem pokračovat v rozvolňování protiepidemických opatření při klesajícím výskytu onemocnění COVID-19 v populaci, cítíme potřebu vyjádřit se k tomuto problému jako společnosti spoluzodpovědné za komplexní zdraví české dětské populace.

Dostupná data z publikovaných zahraničních studií i data česká svědčí o tom, že přenos viru ve školách přispívá jen zcela okrajově k celkovému epidemiologickému riziku v populaci. Navíc se předpokládá, že omezení prezenční výuky má na dětský organismus řadu negativních vlivů, a to nejen na psychosociální vývoj, ale i na somatické zdraví.

Z tohoto důvodu **apelujeme na politické představitele, aby obnovení prezenční výuky považovali za absolutní prioritu při rozhodování o rozvolnění protiepidemických opatření.** Dětské zdraví a psychosociální vývoj považujeme za nesrovnatelně důležitější než případné aktuální ekonomické či politické argumenty podporující rozvolnění jiných společenských aktivit. Nyní rozhodujeme nikoliv o příštích několika měsících, ale o úrovni vzdělanosti a tělesném i duševním zdraví celé příští generace občanů naší země. Právě deficit v této oblasti může v budoucnu s velkou pravděpodobností vyústit v obrovské ekonomické ztráty. V rámci epidemie COVID-19 je třeba mít připraven s dostatečným předstihem systémový nástroj řešící tuto problematiku, v němž by **uzavírání škol, zejména základních, mělo patřit k posledním ze zaváděných protiepidemických opatření.** Naopak v případě uvolnění restrikcí by **školy měly být otevřeny prioritně, a to v nerotačním režimu.**

Za výbory pediatrických společností
Doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

za výbor ČPS ČLS JEP
MUDr. Alena Šebková
za výbor OSPDL ČLS JEP
MUDr. Ilona Hülleová
za výkonný výbor SPLDD ČR

V Praze, dne 10. 5. 2021

■ Stanovisko výboru ČSTH k problematice očkování proti infekci COVID-19 očkovací látkou firmy AstraZeneca

Výbor České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP plně podporuje zveřejněné stanovisko Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (ISTH) k závěrům Evropské lékové agentury (EMA) a britské regulační agentury pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky (MHRA) ohledně hodnocení extrémně vzácných případů krevních sraženin souvisejících s nízkým počtem krevních destiček u osob očkovanych očkovací látkou proti infekci COVID-19 firmy AstraZeneca.

Začátkem dubna 2021 dokončily Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) a britská regulační agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky (MHRA) hodnocení extrémně vzácných případů vzniku krevních sraženin souvisejících s nízkým počtem krevních destiček u osob očkovanych očkovací látkou proti infekci COVID-19 firmy AstraZeneca. Obě regulační agentury dospěly k závěru, že uvedené komplikace by měly být vedeny jako vzácný vedlejší účinek vakcíny. Mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (ISTH) souhlasí s prohlášeními vydanými těmito regulačními orgány na základě pečlivé analýzy dat ve spojení s vakcínou AstraZeneca. Ačkoli příčina těchto nálezu zůstává nejistá, u některých pacientů byla prokázána imunitní odpověď, která spouští aktivaci a spotřebu krevních destiček a následně trombotické komplikace. ISTH upozorňuje, že je třeba provést další vědecké studie, aby bylo možné jasně určit, zda a jakým způsobem vakcína tyto jevy způsobuje, jak je nejlépe diagnostikovat a doporučit pro ně optimální léčbu. Základním faktem zůstává, že infekce COVID-19 je spojena s vysokým rizikem hospitalizace a úmrtí. **Hlášená kombinace krevních sraženin a nízkých krevních destiček je mimořádně vzácná a celkový**

přínos vakcíny v prevenci COVID-19 převažuje nad možnými riziky.

Informace pro veřejnost (očkované osoby)

- Pouze u malého počtu očkovanych vakcínou firmy AstraZeneca proti infekci COVID-19 se vyskytly případy vzniku krevních sraženin (trombotické komplikace) v neobvyklých lokalizacích spolu s nízkým počtem krevních destiček.
- Pravděpodobnost, že k těmto komplikacím dojde, je extrémně nízká, ale všichni očkovani by si měli být vědomi níže uvedených příznaků, aby mohli okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.
- Pokud se u očkovanych v minulosti vyskytly trombotické komplikace, neměli by vysazovat antitromboticky působící léky a ani měnit jejich dávkovací schéma, pokud to nedoporučí lékař.
- Pokud se během prvních týdnů po očkování vyskytne některý z následujících stavů, je nezbytné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc:
 - nové a neobvyklé neurologické příznaky, jako je silná a přetrvávající bolest hlavy nebo rozmazané vidění
 - přetrvávající bolesti břicha s ev. krvavými průjmy
 - dušnost
 - bolest na hrudi
 - bolest nebo otok v oblasti dolní končetiny, především jednostranně
 - drobné podkožní krevní skvrny v místě vpichu očkovací látky

V případě jakýchkoliv dotazů ohledně očkovacích vakcín proti COVID-19 je vhodné se obrátit na svého ošetřujícího lékaře nebo na příslušné národní zdravotnické orgány.

Informace pro lékaře a zdravotnické pracovníky

- EMA a MHRA vyhodnotily neobvyklé případy trombózy v kombinaci s trombocytopenií a v některých případech i krvácení u lidí očkovanych vakcínou firmy AstraZeneca proti infekci COVID-19.
- Mezi tyto velmi vzácné typy trombózy (s trombocytopenií) patřila žilní trombóza na neobvyklých místech, jako jsou mozkové nebo splanchnické žíly, a také arteriální trombóza. Většina dosud hlášených případů se vyskytla u žen mladších 60 let a došlo k nim během několika dní po



první dávce vakcíny. Zkušenosti s druhou dávkou jsou omezené. V současné době nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory.

- Nové důkazy ze studií provedených členy ISTH naznačují, že vakcína spouští imunitní odpověď vedoucí k atypické poruše podobné trombocytopenii vyvolané heparinem.
- Diagnóza je stanovena na základě zjištění nízkého počtu krevních destiček a protilátek proti faktoru krevních destiček 4, často spojených se zvýšenou hladinou D-dimeru.
- Doporučuje se léčba intravenózním imunoglobulinem a neheparinovými antikoagulanty. Je třeba se vyhnout transfuzi krevních destiček.
- Lékaři a zdravotničtí pracovníci by měli věnovat pozornost příznakům tromboembolismu a trombocytopenie u očkováných, aby mohli postižené osoby okamžitě adekvátně léčit.
- V současné době neexistují žádné důkazy o tom, že by před očkováním měly být podány jakékoliv léky, aby se zabránilo trombocytopenii nebo trombotickým příhodám.
- Lékaři a zdravotničtí pracovníci by měli očkováným lidem vysvětlit, že musejí vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví:
 - nové a neobvyklé neurologické příznaky (silná a přetrvávající bolest hlavy a rozmazané vidění)

- možné příznaky krevních sraženin (dušnost, bolest na hrudi, bolest nebo otoky nohou nebo trvalá bolest břicha)
- petechie
- Výhody vakcíny pro očkované nadále převažují nad možnými riziky. Vakcína je účinná při prevenci COVID-19 a snižování počtu hospitalizací a úmrtí spojených s tímto onemocněním.
- Pacienti s anamnézou tromboembolických komplikací nebo s trombofilními stavy by měli být i nadále očkováni.

■ Stanovisko k syndromu trombózy a trombocytopenie po provedení očkování COVID-19 _VERZE 1.2.

CAVE: tento dokument bude updatován podle dalších informací, které budou postupně publikovány. Tato verze je zpracována I na základě závěru EMA ze 7. 4. 2021

Vzácně se vyskytující syndrom trombózy, často mozkových žilních splavů, a trombocytopenie. Tyto stavy jsou zaznamenány po vakcinaci proti SARS-CoV-2, postihují pacienty v jakémkoliv věku a pohlaví.

V tuto chvíli není jasné, zda existují nějaké rizikové faktory pro rozvoj tohoto syndromu. Po prošetření všech případů výskytu trombózy a úmrtí v souvislosti s podáním 1. dávky vakcíny od společnosti Astra Zeneca nebyla zjištěna žádná preference pohlaví a nebyly identifikovány žádné rizikové faktory, které by s výskytem uvedeného syndromu souvisely.

Lékaři musejí být upozorněni na tento syndrom, aby pochopili, jak tyto stavy diagnostikovat a pamatovat na specifika léčení těchto stavů.

Možné případy těchto stavů by měly být reportovány do SÚKL, pokud se objeví do 5–28 dnů po podání vakcíny (Comirnaty, Moderna, Astra Zeneca či všech dalších postupně registrovaných vakcín).

Osoby/pacienti by měli okamžitě kontaktovat lékaře, pokud se u nich do 5–28 dnů po očkování objeví následující příznaky:

- Dušnost
- Bolesti na hrudi
- Otok končetiny
- Přetrvávající bolesti břicha
- Neurologické příznaky, včetně těžké a přetrvávající bolesti hlavy nebo rozmazaného vidění
- Podkožní hematomy vedle místa injekce

Charakteristika syndromu trombózy a trombocytopenie po očkování proti COVID-19:

- Trombocytopenie
- Elevace D-dimerů
- Progresivní trombóza, preferenčně mozkových žilních splavů
- Plicní embolie, žilní trombóza (rovněž časté)
- Arteriální ischemie (rovněž častá)
- Občas hyperfibrinolýza a krvácení



Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost si vás dovoluje pozvat na seminář

IV. Sestra v ordinaci PLDD

Připravovaná témata webcastu jsou:

Seminář proběhne i letos formou **webcastu** a bude registrovaným účastníkům k dispozici od **16. 6. 2021 v 10⁰⁰** dopoledne.

- Kompetence zdravotní sestry v ordinaci PLDD
- Dítě s enuresis nokturna v ordinaci PLDD
- Mýty a omyly v péči o dětský genitál
- Je preventivní péče o kvalitu vidění během vývoje dítěte nutná a jak na to
- Úloha ortoptisty ve včasné intervenci a zrakové rehabilitaci u dětí se zrakovým postižením
- Potravinové alergie, alergie na kravské mléko
- Synbiotika v terapii ABKM
- Mýty o potravinách
- Planetární výživa – trend budoucnosti a značení potravin štitkem NutriScore
- Rotavirové gastroenteritidy a jejich prevence
- Novinky v očkování

**Typický laboratorní obraz:**

- Trombocyty $< 150 \times 10^9/l$
- Elevace D-dimerů (mnohem větší, než očekáváme u HŽT)
- Neadekvátně nízká hladina fibrinogenu
- Protilátky proti destičkovému faktoru 4 (PF4) – podobné jako u heparinem indukované trombocytopenie

CAVE: protilátky jsou detekovatelné jen ELISA HIT metodami!

Doporučení:**Diagnóza možná**

Jakýkoliv pacient s akutní trombózou a nově vzniklou trombocytopenií do 5–28 dní od provedení očkování proti COVID-19

Vyšetření:

- KO k potvrzení trombocytopenie $< 150 \times 10^9/l$
- Koagulace, včetně hladiny fibrinogenu a D-dimerů
- Identifikace alternativních příčin trombocytopenie

Diagnóza nepravděpodobná

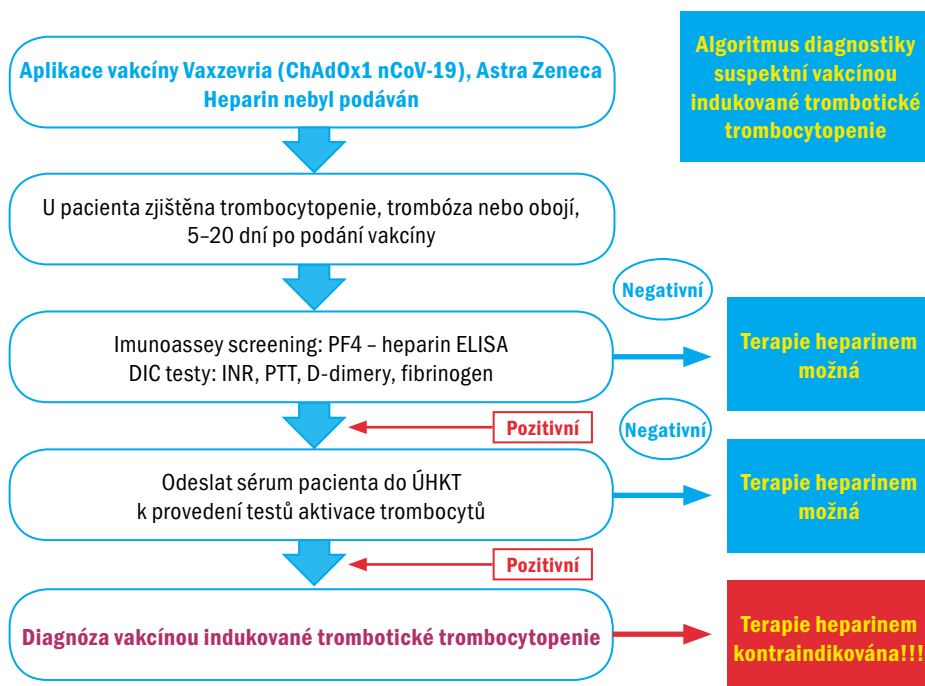
- Snížený počet trombocytů bez trombózy s prakticky normální hladinou D-dimerů a normální hladinou fibrinogenu
- Trombóza s normálním počtem trombocytů a D-dimerů $< 2\,000 \mu g/l$ a normální hladinou fibrinogenu

Diagnóza pravděpodobná:

- D-dimery $> 4\,000 \mu g/l$ (D-dimery $2\,000$ – $4\,000 \mu g/l$ – stav musí být léčen jako pravděpodobná diagnóza)
- Nutné odeslat vzorek k vyšetření protilátek proti PF4 (ELISA HIT) – ÚHKT

Postup při pravděpodobné diagnóze

1. **Urgentně podat i.v. imunoglobulin (Ivlg) v dávce 1 g/kg (možné rozdělit do 2 dnů), a to bez ohledu na stupeň trombocytopenie. Sledovat klinický průběh. Další podání Ivlg s ohledem na zvážení rizika krvácení/trombózy.**
2. **NEPODÁVAT** koncentráty destiček. Zvážit další intervence.
3. **NEPODÁVAT** jakékoliv formy UFH včetně bolusů UFH.
4. **Korigovat** fibrinogen tak, aby hladina byla $> 1,5 g/l$ pomocí koncentráty fibrinogenu (např. Haemocomplettan P)
5. Pokud je hladina fibrinogenu $> 1,5 g/l$ počet trombocytů je $> 30 \times 10^9/l$, zahájit **antikoagulační terapii**.
6. Pro **antikoagulační terapii** používejte léky typu **DOAC nebo fondaparín (Arixtra)** v závislosti na klinickém obrazu.
7. Steroidy
8. Zvážit plazmaferézu

Příloha: Algoritmus diagnostiky a terapie vakcínou indukované trombotické trombocytopenie

Léčebná metoda	Komentář
Vysoká dávka imunoglobulinu (1 g/kg) po dobu 2 dnů	Zvyšuje počet trombocytů a snižuje hyperkoagulabilitu. Inhibuje aktivaci destiček destičky aktivujícími anti-PF4 protilátkami
Antikoagulační terapie	Přímé inhibitory Xa (apixaban, rivaroxaban) Přímé inhibitory trombinu (argatroban, bivalirudin... nejsou registrovány v ČR Nepřímé inhibitory Xa fondaparín, danaparoid (není v ČR registrován)
Transfuze destiček	Pouze v případě aktivního krvácení (teoretické protrombotické riziko)
VKA (warfarin)	Kontraindikován během akutní trombocytopenie a DIC (mikrotrombóza spojená s deplecí protein C)

9. Vyloučit podávání agonistů receptoru trombopoietinu

10. Není doporučeno podávat protideštičkové léky

11. Pokud **není přítomna trombóza, ale je přítomna trombocytopenie nebo zvýšená hladina D-dimerů**, je třeba zvážit tromboprotekci při zvážení rizika krvácení/trombózy. Je třeba užívat DOAC nebo fondaparín (Arixtra)

Diagnóza je potvrzena:

Pokud jsou protilátky proti PF4 metodou ELISA:

Pokračovat v zahájené terapii

Pokud je velká suspekce na syndrom trombózy a trombocytopenie po očkování COVID-19, ale nepřítomné protilátky proti

PF4, je nutné odeslat ke konfirmaci do jiné laboratoře před změnou terapie.

Propuštění:

Pokračovat v antikoagulační terapii minimálně po dobu 3 měsíců. Pokud byla přítomna „pouze“ arteriální trombóza, podávat protideštičkovou terapii minimálně po dobu 3 měsíců. Je třeba monitorovat počet trombocytů k záchytu relapsu syndromu.

Další vakcinace:

Pokud je pacient buď postižen tímto onemocněním, nebo je pro podezření na tento syndrom vyšetřován, neměla by mu být podána další dávka vakcíny až do doby, kdy je existence stimulans toho syndromu potvrzena či vyloučena!!!



■ Koalice soukromých lékařů

V Praze dne 19. 4. 2021

Vážený pane ministře,
obracíme se na Vás jako reprezentanti Koalice soukromých lékařů (spolu s gynekology jsme zástupci veškeré mimonemocniční ambulantní péče a mj. i členy Vaší Rady poskytovatelů).

Rádi bychom Vám touto cestou popřáli mnoho úspěchů ve Vaší nové funkci a nabízeli spolupráci v řešení problémů týkajících se právě ambulantní péče v ČR, což bychom rádi projednali na schůzce, o kterou Vás tímto žádáme.

Jde nám zejména o tyto problémy:

1) V současné době nám jde zejména o udržení financování zdravotní péče. Je zcela zjevné, že boj s COVID-19 odčerpává obrovské množství prostředků z veřejného zdravotního pojištění. Je zřejmé, že návrat k normálu bude znamenat další finanční zátěž. Kromě restů v preventivních a screeningových programech bude jistě třeba dohnat velké množství odložené péče (v operačních oborech, onkologii, kardiologii apod.). To vše si vyžádá jistě nemalé náklady z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Vítáme debatu o dalším navýšení platby za státního pojištěnce a budeme podporovat Vaše aktivity v tomto směru.

Jsme ale přesvědčeni o tom, že je třeba i vyhodnotit efektivitu nákladů některých epidemiologických opatření. Máme na mysli hlavně náklady na testování proti COVID-19, zejména na plošné testování. Malé promile pozitivních záchytů při něm, opakovaně diskutovaná sporná kvalita testů používaných pro testování ve firmách či školách vzbuzují logické otázky, zda jejich přínos odpovídá vynaloženým nákladům. A také to, že při tomto typu testování neexistuje žádné měření a kontrola kvality správných postupů ani žádná kontrola výkaznictví, že se množí informace o nepravostech v jejich vykazování, stejně jako skutečnost, že testováním se mnohdy zabývají subjekty, které jinak se zdravotnictvím nemají nic společného a věc pojaly spíše jako byznysovou příležitost než jako poskytování zdravotní péče.

To jsou, myslíme, jasné důvody k tomu podívat se na strategii testování střízlivým pohledem.

Tyto náklady vesměs zdůvodňované snahou obnovit školství či udržet průmysl nemůže nést systém zdravotního pojištění. Tato plošná opatření musejí mít i svůj konec,

příčemž epidemiologické predikce asi dávají nejzazší datum ke konci května, ne-li dříve. Zároveň bychom se měli vrátit ke standardním procesům běžným při zavádění nových postupů ve zdravotnictví a znovu se začít zabývat jejich cost effectivity.

To by mělo být také zásadním hlediskem při úvahách o hrazení nových postupů, které jsou v poslední době diskutovány, jako je zavádění PCR testů ze slin do plošného testování, sekvenování, monitorování míry protilátek v populaci atd.

Tím vším dle našeho názoru nejde ekonomicky zatížit nemocné občany, neboť rozpočet zdravotnictví je jen jeden a peněz v něm limitovaně.

Pokud stát ze státního rozpočtu uhradí zdravotním pojišťovnám náklady na plošné testování a třeba i odměny zdravotníkům, je to nanejvýš spravedlivé a tyto výdaje nebudou brzdu jině péče. Zároveň tak bude jednorázově vypořádán náklad na COVID-19 a nebude se dále promítat do dalších období.

2) Je zjevné, že jediným východiskem z krize je rychlé a efektivní očkování obyvatelstva ČR proti COVID-19.

V této oblasti vidíme prostor pro změny, které by rychlost a efektivitu očkování v ČR zlepšily.

Je zde obrovský zcela nevyužitý potenciál primární péče. Kapacita praktických lékařů (PL) očkovat denně 50 000 lidí (1 000 000 měsíčně) není ani zdaleka využita. Kvůli systému přidělování vakcín, který jednoznačně preferuje očkovací centra, není stále dopřáno naočkování ani osobám z nejkritičtějších skupin (80+, 70+, chronici), kteří dávají z nejrůznějších důvodů přednost očkování v jim důvěrně známém prostředí ordinace jejich praktického lékaře, který zná jejich zdravotní stav. Takových osob prokazatelně čeká na své očkování u praktických lékařů (jsou registrováni v ISIN) více než 350 000. Tito lidé mají podle národní strategie očkování být naočkováni dříve, než se systém otevře pro další věkové skupiny.

To se ale již stalo. V očkovacích centrech se nyní již očkují příslušníci nejrůznějších věkových skupin, často mladí a zcela zdraví, zatímco pro seniory nad 70 let a rizikové pacienty čekající u PL nebude vakcína ještě několik týdnů, pokud se systém rozdělování vakcín a jejich distribuce nezmění.

Stačilo by přitom dodržet doporučení poradní skupiny ministra zdravotnictví KS COVID, která v zápisu ze svého jednání 18. 3. 2021 vyzývá k urychlené distribuci

vakcín Moderna a Pfizer do ordinací PL, aby jimi mohly být urychleně doočkovány právě výše uvedené rizikové skupiny.

Stejná skupina pak v zápisu z jednání 1. 4. 2021 vyzývá ke zjednodušení distribučních mechanismů vakcíny AstraZeneca i výrazné redukcí a zjednodušení zbytečných administrativních úkonů souvisejících s očkováním, které jeho průběh zbytečně komplikují a zdržují.

To je zcela v souladu s našimi požadavky a nechceme změnit nic, co už by ministerstvo nevědělo, že je třeba změnit. Čas je ale bohužel klíčovým faktorem, proto žádáme, abyste inicioval urychlené provedení výše popsaných změn.

Dovolujeme si též připomenout, že v okamžiku, kdy bude v ČR dostatečné množství vakcín a bude třeba nárazově zvýšit kapacitu a rychlost očkování, je k dispozici kapacita specializací, které jsou zvyklé běžně očkovat, tedy ordinací praktických lékařů pro děti a dorost a soukromých gynekologů i ambulantních specialistů.

Považujeme za vhodné využít stávajících kapacit již existující sítě zdravotnických zařízení namísto vzniku alternativní sítě očkovacích center na jedno použití.

Věříme, že naše podněty považujete za logické a řešení výše popsaných za potřebné a že se jimi budete zabývat, proto si dovoluujeme předem poděkovat za návrh termínu naší společné schůzky.

S úctou

doc. MUDr. Roman Šmucler, CSc.,
prezident České stomatologické komory,
mluvčí Koalice,

MUDr. Zorjan Jojko, předseda Sdružení ambulantních specialistů ČR,

MUDr. Petr Šonka, předseda Sdružení praktických lékařů ČR,

MUDr. Ilona Hülleová, předsedkyně Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR

MUDr. Vladimír Dvořák, Ph.D., předseda Sdružení soukromých gynekologů ČR

■ Tisková zpráva z jednání KSL s ministrem zdravotnictví dne 13. 5. 2021

Zástupci Koalice soukromých lékařů se dne 13. 5. 2021 setkali na jednání s ministrem zdravotnictví prof. MUDr. Petrem Arenbergerem, DrSc., MBA, a jeho týmem. Podařilo se najít shodu na tom, že není možné, aby z odměn pro zdravotníky za pandemií covid byla vyňata část ambulantních



pracovníků kvůli administrativním překážkám (nejsou uvedeni například v Příloze číslo 2) nebo nemají (často nikoli svou vinou) smlouvy se všemi zdravotními pojišťovnami. Ministerstvo přislíbilo zjednat nápravu na základě návrhů Koalice soukromých lékařů. Dořešena byla vakcinace v ambulancích, zejména praktických lékařů. Zástupci Koalice podpořili ukončení plošného testování v brzké době, aby nedošlo k finančnímu ohrožení financování zdravotnictví. Koalice požaduje úhradu nákladů spojených s testováním a opatřeními spojenými s pandemií COVID jednorázovou úhradou ze státního pojištění, aby se nemusela uskrovnovat péče o jiná onemocnění.

Za Koalici soukromých lékařů:
doc. MUDr. Roman Šmucler, CSc.,
prezident České stomatologické komory,
mluvčí Koalice,
MUDr. Zorjan Jojko, předseda Sdružení
ambulantních specialistů ČR,
MUDr. Petr Šonka, předseda Sdružení
praktických lékařů ČR
MUDr. Ilona Hülleová, předsedkyně
Sdružení praktických lékařů pro děti a
dorost ČR
MUDr. Vladimír Dvořák, předseda Sdružení
soukromých gynekologů ČR

■ Doporučení České vakinologické společnosti ČLS JEP k postinfekční imunitě po prodělaném onemocnění COVID-19 a schématu očkování

11. května 2021

Z publikovaných výsledků sledování
pacientů po prodělaném onemocnění

COVID-19 je zřejmé, že vysoké hladiny specifických protilátek přetrvávají dlouhodobě a poskytují solidní ochranu před opakovanou infekcí. Nejenom humorální imunitní odpověď, ale také buněčná postinfekční imunita přetrvává minimálně 6 měsíců po prodělané infekci.

Na základě dostupných údajů Česká vakcinologická společnost ČLS JEP doporučuje:

- Prodloužit interval pro stanovení výjimky z pravidelného antigenního nebo PCR testování, včetně intervalu pro umožnění vstupu osob do vybraných vnitřních prostor nebo pro účast na hromadných akcích bez nutnosti testování ze současných 90 dnů na 180 dnů po prvním pozitivním výsledku PCR vyšetření nebo antigenního testu u symptomatických osob na COVID-19.
- Aplikovat první dávku vakcíny proti COVID-19 nejdříve za 90 dnů, počítané od prvního PCR pozitivního vyšetření, nebo antigenního testu u symptomatických osob, kterým se prokazuje přítomnost nákazy.
- V případě onemocnění COVID-19 po aplikaci první dávky vakcíny doporučujeme odložení aplikace druhé dávky o 180 dnů počítané od prvního PCR pozitivního vyšetření nebo antigenního testu u symptomatických osob, kterým se prokazuje přítomnost nákazy.

Na základě platné registrace vakcín proti COVID-19 používaných v Evropě a v souladu se stanoviskem Evropské lékové agentury je pro zajištění maximální možné ochrany nezbytné dodržet dvoudávkové schéma u vakcín Comirnaty, Covid-19 Vaccine Moderna a Vaxzevria. Pro potřeby vystavení národního Certifikátu o provedené vakcinaci

Česká vakcinologická společnost ČLS JEP doporučuje:

- Vystavovat certifikát nejdříve po aplikaci druhé dávky vakcíny a dokončení kompletního očkovacího schématu. Jedna dávka vakcíny pro vystavení certifikátu je nedostatečná.
- Účinnost certifikátu pro stanovení výjimek z testování, karanténních opatření, účasti na hromadných akcích, umožnění vstupu do vybraných vnitřních prostor, cestování apod. stanovit nejdříve po uplynutí 14 dnů od aplikace druhé dávky vakcíny.

Zdroj:

1. Jennifer MD et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371: eabf4063
2. Choe P, Kim K, Kang C et al. Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(3):928-931. doi:10.3201/eid2703.204543.
3. SÚKL. SPC Comirnaty. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_cs.pdf
4. SÚKL. SPC Covid-19 Vaccine Moderna. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_cs.pdf
5. SÚKL. SPC Vaxzevria. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_cs.pdf

Prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.,
předseda České vakcinologické společnosti
ČLS JEP

Přiměřený zisk

■ Kdy lze připočíst přiměřený zisk k účtovanému přípravku?

V cenovém předpisu MZ 1/2021/CAU ze dne 24. 11. 2020 o regulaci cen poskytovaných zdravotních služeb byla zrušena blokáce připočtení přiměřeného zisku u ZULP/ZUM (u PLDD nejčastěji u očkovacích látek). **Za určitých okolností je tedy možné k pořizovací (nákupní) ceně připočíst odběrateli přiměřený zisk.**

Protože znění příslušné části cenového předpisu není jednoznačně interpretovatelné, požádali jsme o výklad MZ ČR. Dotaz a odpověď otiskujeme níže.

K otázce přiměřeného zisku se vyjadřuje zákon č. 526/1990 Sb., o cenách v § 2 odst. 7:

(7) Pro účely tohoto zákona se za

a) ekonomicky oprávněné náklady považují náklady pořízení odpovídajícího množství přímého materiálu, mzdové a ostatní osobní

náklady, technologicky nezbytné ostatní přímé a nepřímé náklady a náklady oběhu; při posuzování ekonomicky oprávněných nákladů se vychází z dlouhodobě obvyklé úrovně těchto nákladů v obdobných ekonomických činnostech s přihlédnutím k zvláštnostem daného zboží,

b) přiměřený zisk považuje zisk spojený s výrobou a prodejem daného zboží odpovídající obvyklému zisku dlouhodobě dosahovanému při srovnatelných ekono-



mických činnostech, který zajišťuje přiměřenou návratnost použitého kapitálu v přiměřeném časovém období.

Dle právníka Mgr. Uhra kombinace dvou předpisů týkajících se cenotvorby vede k závěru, že cenu účtovanou pacientovi nelze navýšit o přiměřený zisk v situacích, kdy je ZULP/ZUM plně nebo částečně hrazen z v.z.p. **U přípravků, které nikdy nejsou hrazeny z v.z.p., lze přiměřený zisk připočítat.**

Výše přiměřeného zisku je v zákoně o cenách definována vágně. Na základě zkušeností z praxe lze vycházet z toho, že orgány cenové kontroly akceptují přiměřený zisk obvykle ve výši 10–20 % (s tolerancí až do 30 %) pořizovací (nákupní) ceny.

■ Výklad cenového předpisu MZ 1/2021/CAU

Vážená paní
Mgr. Pavlína Žilová
ředitelka odboru regulace cen a úhrad
Ministerstvo zdravotnictví ČR

V Kralovicích dne 31. ledna 2021

Věc: výklad cenového předpisu MZ 1/2021/CAU ze dne 24. 11. 2020 o regulaci cen poskytovaných zdravotních služeb...

Vážená paní ředitelko,
obracím se na Vás jménem SPLDD ČR (Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost) s prosbou o objasnění a možnosti reálné aplikace vyplývající z oddílu D (Věcně usměrněné ceny) odst. 5, který zní:

*„5. Přiměřeným ziskem je zisk spojený s poskytováním zdravotních služeb odpovídající obvyklému zisku dlouhodobě dosahovanému při srovnatelných ekonomických činnostech, který zajišťuje přiměřenou návratnost použitého kapitálu v přiměřeném časovém období. **Přiměřený zisk lze uplatnit i k pořizovací ceně zvlášť účtované položky doložitelné z účetnictví.**“*

Dle uvedené citace tedy nyní lze k ZUM/ZULP připočítat do finální ceny přiměřený zisk. Pro PLDD by to bylo použitelné zejména při kalkulaci konečné ceny za provádění očkování. Historicky jsme měli možnost podílet se na marži u očkovacích látek, které byly částečně hrazeny z v.z.p. nebo nehrazeny z v.z.p. Tato možnost ale byla

cca v r. 2012 zrušena a PLDD si nemohl k pořizovací ceně očkovací látky nic připočítat. Od loňského roku je tedy umožněn přiměřený zisk. Nemáme ale žádné validní informace, jak je definován přiměřený zisk. Neradi bychom našim členům SPLDD podali neúplnou či chybnou informaci ke kalkulaci. Z neoficiálních informací snad může přiměřený zisk činit až 30 % z pořizovací (nákupní) ceny.

- Mohu Vás, paní ředitelko, poprosit o
- **potvrzení, že k ZUM/ZULP (nehrazenému nebo částečně hrazenému z v.z.p.) si skutečně může PLDD připočítat přiměřený zisk**
 - **způsob stanovení přiměřeného zisku**

Děkuji Vám za ochotu
S pozdravem
MUDr. Ctirad Kozderka
Místopředseda SPLDD ČR
Kopie: JUDr. Radek Polícar
Náměstek pro legislativu a právo

■ Přiměřený zisk u zvlášť účtovaných položek podle cenového předpisu 1/2021/CAU



Vážený pan
MUDr. Ctirad Kozderka
místopředseda SPLDD ČR
Váš dopis ze dne: 31. ledna 2021
Praha 8. února 2021
Č. j.: MZDR 4879/2021-2/CAU
MZDRX01EBYFV

Přiměřený zisk u zvlášť účtovaných položek podle cenového předpisu 1/2021/CAU

Vážený pane místopředsedo,
odpovídám na Váš dotaz ze dne 31. ledna 2021, který se týkal výkladu ustanovení části II. oddílu D odstavce 5 poslední věta cenového předpisu 1/2021/CAU, o regulaci cen poskytovaných zdravotních služeb (dále jen „cenový předpis ZS“). Jde o větu, podle které „přiměřený zisk lze uplatnit i k pořizovací ceně zvlášť účtované položky doložitelné z účetnictví“.

V první řadě je nutné uvést na pravou míru, že uvedené ustanovení cenového předpisu ZS má dopad jen na situace, kdy jde o ceny zdravotních služeb vymezených v odstavci 1 oddílu D, tzn. ceny zdravotních služeb nehrazených z veřejného zdravotního pojištění poskytovaných českému pojištěnci nebo pojištěnci z EU, EHP nebo Švýcarska, ceny

zdravotních služeb nad rámec neodkladné péče poskytovaných českému pojištěnci nebo pojištěnci z EU, EHP nebo Švýcarska nesmluvním poskytovatelem zdravotních služeb a ceny zdravotních služeb nad rámec neodkladné péče poskytovaných českému občanovi, který není pojištěncem. Rozhodně se tedy neuplatní na zdravotní služby částečně hrazené z veřejného zdravotního pojištění.

Dále je pak nutné zdůraznit, že uvedené ustanovení je třeba vykládat v kontextu oddílu D cenového předpisu ZS a cenové regulace v něm upravené, a nelze jej tedy zobecnovat nad rámec postupu pro kalkulaci věcně usměrněných cen. Pojem „zvlášť účtovaná položka“ zde má speciálně vymezený význam, který nelze zaměňovat s pojmy zvlášť účtovaný léčivý přípravek a zvlášť účtovaný materiál využívanými v oblasti zdravotních služeb hrazených z veřejného zdravotního pojištění. Smyslem zavedení pojmu „zvlášť účtované položky“ do věcného usměrnění cen je to, aby v případech, kdy v rámci jednoho obsahově stále stejného zdravotního výkonu lze aplikovat různé léčivé přípravky, potraviny pro zvláštní lékařské účely, zdravotnické prostředky nebo stomatologické výrobky, nebylo nutné kalkulovat mnoho výkonů pro každou z variant, ale bylo možné provést kalkulaci pro jeden výkon a k němu pacientovi naúčtovat příslušnou skutečně spotřebovanou „zvlášť účtovanou položku“. Smysl ustanovení poslední věty odstavce 5, k němuž směřuje dotaz, je pak následující. Jelikož oddíl D se týká situací, kdy cenu zdravotní služby plně hradí pacient, a to poskytovateli, který je zpravidla v postavení podnikatele, je nezbytné v rámci cenové regulace věcně usměrněnou cenou umožnit dosahování zisku. V kalkulačním vzorci podle oddílu D odstavce 4 je přiměřený zisk zohledněn v ceně zdravotního výkonu tím, že jej lze zahrnout do výpočtu minutové režijní sazby (minutové kalkulace). Jelikož ale „zvlášť účtované položky“ ve vzorci figurují samostatně vedle zdravotního výkonu (za znaménkem plus), zisk zahrnutý do minutové kalkulace na jejich cenu nemá vliv. Pokud by nebylo výslovně stanoveno, že i k nim lze uplatnit přiměřený zisk, bylo by možné cenový předpis ZS vykládat tak, že poskytovatel musí při poskytování zdravotních služeb regulovaných věcně usměrněnou cenou podle oddílu D všechny léčivé přípravky, potraviny pro zvláštní lékařské účely, zdravotnické prostředky a stomatologické výrobky účtované pacientovi k výkonu nad rámec



jeho kalkulované ceníkové ceny účtovat za pořizovací cenu (stejně jako v oblasti služeb hrazených z veřejného zdravotního pojištění). Zisk poskytovatele by pak byl omezen pouze na zisk zahrnutý do minutové režijní sazby v rámci poskytnutí zdravotního výkonu, u spotřebovaných „zvlášť účtovaných položek“ by byl vyloučen. Takový důsledek jsme při formulaci cenového předpisu vyhodnotili jako nežádoucí.

Platí nicméně, že přiměřený zisk lze ke zvlášť účtované položce uplatňovat pouze tehdy, pokud není vyloučen jinou cenovou regulací, tzn. zejména cenovou regulací podle cenových předpisů regulujících cenu léčivých přípravků a zdravotnických prostředků hrazených z veřejného zdravotního pojištění. Podle cenového předpisu 1/2020/CAU o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely nelze uplatnit obchodní přírůžku (tzn. ani přiměřený zisk v rámci věcně usměrněné ceny) při používání při poskytování zdravotních služeb u léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely hrazených z veřejného zdravotního pojištění, bez ohledu na to, zda jsou takto v konkrétním případě hrazeny, nebo zda si je plně hradí pacient, jelikož podle tohoto cenového předpisu může obchodní přírůžku uplatnit jen distributor nebo výdejce. Stejně tak podle cenového předpisu 1/2019/CAU o regulaci cen zdravotnických prostředků nelze aplikovat obchodní přírůžku (tzn. ani přiměřený zisk u věcně usměrněné ceny) při používání při poskytování zdravotních služeb u zdravotnických prostředků plně či částečně hrazených z veřejného zdravotního pojištění, bez ohledu na skutečnost, zda jsou takto v konkrétním případě skutečně hrazeny, nebo zda si je plně hradí pacient, jelikož podle tohoto cenového předpisu může obchodní přírůžku aplikovat jen distributor nebo výdejce. Platí tedy, že účtovat přiměřený zisk ke zvlášť účtované položce podle oddílu D odstavec 5 cenového předpisu ZS lze jen u těch léčivých přípravků, potravin pro zvláštní lékařské účely a zdravotnických prostředků, které samy nejsou cenově regulovány, protože vůbec nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění. V praxi se jedná například o nitroděložní tělíska u gynekologů, která jsou zdravotnickými prostředky nehrazenými z veřejného zdravotního pojištění a při jejich aplikaci lékařem tak poskytovatel může k jejich ceně účtované pacientovi uplatnit i přiměřený zisk.

Pokud se jedná o Váš druhý dotaz, který směřuje k výši přiměřeného zisku, je určující definice pojmu přiměřeného zisku podle první věty ustanovení oddílu D odstavec 5 cenového předpisu ZS, který vychází ze zákonné definice podle § 2 odst. 7 zákona č. 526/1990 Sb., o cenách, ve znění pozdějších předpisů. Přiměřenost výše zisku v konkrétním případě posuzuje kontrolní orgán podle všech okolností případu. Jsme nicméně přesvědčeni, že by přiměřený zisk měl odpovídat časové a finanční náročnosti činností a intenzitě obchodního rizika, které poskytovatel musel podstoupit, aby mohl „zvlášť účtovanou položku“ svým pacientům nabídnout. Pokud půjde o levný produkt, po kterém je široká poptávka a který je snadno k dostání v běžné distribuci či lékárně, bude přiměřený zisk nízký, jelikož náklady spojené s obstaráním produktu do nabídky poskytovatele a obchodní riziko návratnosti investice jsou nízké. Pokud půjde o drahý „luxusní“ produkt, který například ani není v České republice v běžné distribuci a je nutné jej obstarat speciálním způsobem (například drahá zcela nová stomatologická technologie) a u kterého není dopředu zcela zřejmý rozsah poptávky, a je tak dáno vyšší obchodní riziko návratnosti, může tomu odpovídat i poměrně vysoká výše přiměřeného zisku. Uvedení absolutní hranice přiměřeného zisku například v procentech nicméně nepovažujeme za možné, jelikož rozpětí přiměřeného zisku v závislosti na konkrétních okolnostech případu si dovedeme představit od jednotek procent po desítky procent, ve specifických případech nelze patrně zcela vyloučit ani nízké stovky procent.

S pozdravem

Mgr. Pavlína Žilová

ředitelka odboru regulace cen a úhrad

■ Co vlastně vyplývá z novely kompenzační vyhlášky?

17. 5. 2021

Co je špatně na výpočtu celkové úhrady (kompenzace určená na mimořádné odměny pro zdravotnické pracovníky), jsme již psali a návrh, který by mohl největší problémy vyřešit (snížení celkové částky v případě, kdy nemám smluvní všechny podstatné pojistovny v kraji, a zdravotničtí pracovníci nezapsaní v příloze č. 2), zaslaný ministerstvu, jsme k dispozici dávali také.

Nyní se množí dotazy, jaká je vlastně povinnost případnou odměnu rozdělit či vůbec vyplátit, zda lze dát část i zdravotnickým

pracovníkům v příloze č. 2 nezapsaným, jak dát odměnu pracovníkovi, se kterým již byl ukončen pracovněprávní vztah, apod.

Dovolím si své shrnutí situace:

Jedna věc je výpočet celkové výše kompenzace (tam se snažíme dosáhnout změny, uvidíme...).

Druhá věc je, co s kompenzací mám (musím) udělat.

Jsem celkem jednoznačně přesvědčen o tom, že kompenzační vyhláškou žádnému konkrétnímu zaměstnanci (ať již uvedenému, či neuvedenému v příloze 2) nevzniká nárok na odměnu v konkrétní výši.

Z vyhlášky pouze dovodíme, že jde o kompenzaci zvýšených osobních nákladů plynoucích z vyplácení mimořádných odměn pro zdravotnické pracovníky – tedy celkovou částku by měl poskytovatel vyplátit (a jiná forma než forma odměny podle mne legálně v úvahu nepřipadá) svým zdravotnickým pracovníkům. Stranou nechávám odměnu vážící se k osobě poskytovatele samotného (tu si klidně může nechat, v případě společníka SRO ji nechat jako příjem SRO).

Jak a případně mezi které zaměstnance zdravotníky ji rozdělí, je podle mne zcela na poskytovateli. Podle mne tedy klidně může rozdělit i mezi pracovníky v příloze 2 neuvedené, rozdělit nemusí rovnoměrně atd.

Nenapadá mne žádná legální možnost, jak odměnu vyplátit pracovníkovi, jehož pracovněprávní vztah již zanikl. Tedy pokud bych měl sestru, která u mne pracovala třeba jen do 1. 1. 2021, tak se sice „její“ úvazek do výpočtu zahrne, ale odměnu jí vyplácet nebudu (po pravdě to ani neumím, protože pokud již nevyplácím mzdu, tak neumím vyplácet ani odměnu).

Pro poskytovatele zdravotních služeb poměrně velký manévrovací prostor – v zásadě jediné pravidlo je to, že částku vážící se k úvazkům zdravotnických pracovníků by měl vyplátit zdravotnickým pracovníkům (ovšem vůbec to nemusejí, a někdy ani nemohou, být ti samí, jejichž úvazek do výpočtu kompenzace vstoupil).

Jakub Uher

P.S. Zda výsledek je přesně to, co bylo zámyslem ministerstva při psaní vyhlášky, si netroufám tvrdit, ale výsledek je to, co píšu výše...

Zdroj: SPL ČR

Pro VOX připravil:
MUDr. Ctirad Kozderka

VČASNÉ ODHALENÍ VROZENÝCH PORUCH IMUNITY U DĚTÍ ZÁKLAD BEZPEČNÉHO OČKOVÁNÍ



Závažné vrozené poruchy imunity se ve středoevropské populaci vyskytují se srovnatelnou nebo vyšší četností, než běžně vyšetřované vrozené metabolické vady. Bez screeningového vyšetření se však vrozená porucha imunity u dítěte, které je v prvních měsících života chráněno také protilátkami od matky, nemusí hned projevit.

Kontraindikace očkování

U dětí s poruchou buněčné imunity je kontraindikováno podávání živých vakcín, neboť u nich místo ochrany mohou způsobit onemocnění s fatálními důsledky. Toto se týká jak vakcín proti rotavirům, tak vakcín proti tuberkulóze (BCG), případně vakcín proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám (MMR).

Vyšetření TREC a KREC v ČR

Ve spolupráci se společností AeskuLab, zabývající se laboratorní diagnostikou, jsme proto také v České republice připravili vyšetření vrozených poruch buněčné a protilátkové imunity TREC a KREC (T-cell receptor excision circles; Kappa-deleting recombination excision circles). Jedná se o neinvazivní moderní RT-PCR vyšetření prováděné ze suché krevní kapky (Guthrieho karta). Toto vyšetření se plošně provádí ve vyspělých zemích světa.

Hlavní přínos a zjištění neinvazivního vyšetření

Díky klinickým a laboratorním vyšetřením, včetně případného provedení neinvazivního vyšetření TREC a KREC, ze suché krevní kapky, která se automaticky odebírá každému novorozenci, jsme nyní schopni včas odhalit, zda se jedná o některou ze závažných poruch imunitního systému, a pokud ano, dle diagnózy zahájit včasnou léčbu a nenechat rozvinout infekce.

Metoda TREC/KREC zachytí veškeré formy poruch specifické imunity nezávisle na genové mutaci. U malých pacientů by proto měla být vždy využita jako vyšetření/odhalení poruch buněčné imunity pro vyloučení případné kontraindikace živých vakcín ještě před jejich aplikací (rotaviry, tuberkulóza, a případně trojvakuína spalničky, příušnice a zarděnky). Což je v souladu i se zajištěním zvýšené bezpečnosti očkování a prohloubením odpovědné spolupráce s rodiči.

Cena vyšetření pro samoplátce je 920 Kč.

více informací najdete na:
www.ockovani-imunita.cz



Klientské centrum

☎ 800 737 383

✉ podpora@aeskulab.cz

AeskuLab
a Unilabs company



Nutriční terapie u pacientů s dědičnými poruchami metabolismu

Mgr. Marcela Floriánková, Bc. Šárka Bláhová, DiS., Bc. Magdalena Pencová, prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D., Doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, PhD.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

■ Souhrn

Dědičné poruchy metabolismu převážně patří mezi vzácná a většinou závažná onemocnění. Díky novorozeneckému screeningu a rozvoji analytických metod stoupá počet objevených onemocnění i počet diagnostikovaných pacientů. Především u tzv. nemocí malých molekul má významnou roli v léčbě nutriční management, spočívající v regulaci přívodu látek, jejichž metabolismus je u pacienta limitován poruchou funkce některého z enzymů či proteinů. K nutriční terapii patří rovněž dodání chybějících produktů metabolismu a doplnění stravy o preparáty s obsahem potřebných nutrientů. Cílem nutriční terapie je celoživotní normalizace hladin jednotlivých metabolitů a dosažení normálního růstu a vývoje nemocného dítěte. Následující sdělení přináší přehled hlavních zásad nutričního managementu u nejčastěji se vyskytujících dietou ovlivnitelných dědičných metabolických poruch.

■ Klíčová slova

nutriční terapie, dědičné poruchy metabolismu, nízkobílkovinná dieta, nízkotuková dieta, antihypoglykemický režim, bezlaktózová dieta, nízkofruktózová dieta, nízkocholesterolová dieta, nízkofytosterolová dieta, ketogenní dieta, nízkopurinová dieta

■ Úvod

Dědičné poruchy metabolismu (DPM) zahrnují více než 1 000 závažných onemocnění, z nichž většina se vyskytuje vzácně, v souhrnu však postihují až 1 % populace [1]. Tato onemocnění jsou způsobena mutací v nukleární či mitochondriální DNA, která má za následek nedostatečnou tvorbu nebo poruchu funkce jednoho či více enzymů, jejich kofaktorů nebo jiných proteinů podílejících se na transportu látek a regulaci. Porucha funkce je zapříčiněna změnou složení nebo strukturálního uspořádání. V důsledku poruchy se určité látky hromadí, zatímco jiných je nedostatek. Hromadící se substráty či jejich metabolity mohou působit toxicky.

Dědičnost onemocnění může být autozomálně recesivní (AR) nebo autozomálně dominantní (AD), méně často X-vázaná nebo mitochondriální.

První klinické projevy DPM se mohou objevit v kterémkoli věku v závislosti na typu defektu nebo zachování aktivity postiženého enzymu či proteinu. Klinické projevy mohou být ovlivněny i faktory vnějšího prostředí. Ke zhoršení klinického obrazu dochází při katabolismu – při zvracení, průjmech, hladovění, zvýšené námaze nebo při infekčních onemocněních s horečkami (kdy kromě zvýšení nutričních nároků organismu dochází i k dalšímu snížení funkce proteinů změnou jejich sekundární a terciární struktury vlivem teploty a vyplavení proteáz).

Léčitelná je pouze část DPM, většinou se jedná o léčbu celoživotní. Spočívá ve snižování tkáňových a plazmatických koncentrací hromadících se metabolitů (jejich snížením přívodem nebo zvýšením jejich exkrece). Koncentrace chybějících produktů je zvyšována buď jejich dodáním, nebo zvýšením aktivity enzymu suplementací specifických kofaktorů [2]. Specifické léčebné postupy zahrnují enzymovou substituční terapii, substrát redukující léčbu anebo transplantace orgánů či buněk. Cílem léčby je dosažení a udržení fyziologických koncentrací metabolitů a zároveň zachování normálního růstu a vývoje. Nutriční terapie se jako pilíř léčby uplatňuje jen asi u 100 DPM, především u tzv. nemocí malých molekul, kdy je narušena funkce enzymu v metabolické dráze látky přiváděné stravou [3]. Nutriční terapie zahrnuje přesně monitorovaný přívod kritického substrátu nebo jeho prekursorů s tím, že jeho množství je individuálně přizpůsobováno pacientově toleranci, kterou ověřujeme opakovanou kontrolou laboratorních parametrů a celkového klinického stavu. Nedílnou součástí nutriční terapie je i doplňování nezbytných živin, které jsou kvůli dietní restrikci ve stravě nedostatečně zastoupeny. Podle individuální potřeby probíhá edukace pacienta nebo jeho zákonného zástupce v nutričním režimu.

■ Léčba

U nutričně ovlivnitelných DPM je základem léčby dieta s restrikcí kritické látky a podávání potravin pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), které obsahují směs esenciálních i neesenciálních živin s omezením nebo vyloučením kritické sloučeniny a zajišťují dostatek všech nutrientů pro správný růst a vývoj. Celková dávka bílkoviny obsažené v přirozené stravě a v PZLÚ má být taková, aby pokryla denní doporučený referenční příjem (DRI) bílkovin na kg hmotnosti pro zdravou populaci daného věku [4]. U některých onemocnění se doporučují dávky vyšší než DRI. Stejně tak i dávky ostatních živin a energie mají odpovídat zdravé populaci, případně jsou navýšeny podle individuálních potřeb pacienta a specifík konkrétního onemocnění. Energetický příjem je nastaven tak, aby nedocházelo ke katabolismu, ale zároveň jej regulujeme ve snaze předejít nadváze [2]. U neprosplávajících nebo naopak obézních dětí je nutno upravit doporučené dávky energie a živin vzhledem k ideální hmotnosti [5]. U některých metabolických vad je dieta dále doplněna modálními dietetiky (maltodextriny, MCT oleji) pro dosažení žádoucího energetického příjmu nebo pro udržení stabilní glykémie.

Při akutním onemocnění nebo netoleranci stravy, při dekompenzacích po zvýšené fyzické námaze nebo z jiných příčin je často nutná hospitalizace s podáváním parenterální výživy a korekcí vnitřního prostředí. Parenterální výživa je podávána až do obnovení plné tolerance perorální nebo enterální výživy. U pacientů s DPM se častěji vyskytují potíže s perorálním příjmem stravy, ať už z důvodu rozvoje centrálního nechutenství, nebo jiné příčiny. Při krátkodoběji trvajících obtížích se zavádí nazogastrická či nazojejunální sonda, při déletrvajících obtížích PEG, PEJ nebo chirurgická gastrostomie s fundoplikací. Získání a udržení dobré compliance je pro pacientovu prognózu zásadní. V terapii se uplatňuje multidisciplinární tým. Nutriční péče zahrnuje i pravidelné edukace



pacienta nebo ošetřující osoby a dlouhodobé monitorování nutričního příjmu.

■ Poruchy metabolismu aminokyselin

1. Fenylketonurie (PKU)

Fenylketonurie je první dědičnou poruchou metabolismu léčenou speciálním nutričním režimem (poprvé popsáno v roce 1953), a současně také vůbec první nemocí vyhledávanou novorozeneckým screeningem (ve světě od r. 1960, v ČR od r. 1975) [1, 6]. Fenylketonurie má AR dědičnost a rozlišujeme 3 formy: klasickou PKU, hyperfenylalaninémii (HPA) a maligní PKU. Klasická PKU i HPA jsou způsobeny poruchou jaterního enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH), který katalyzuje přeměnu fenylalaninu (Phe) na tyrosin (Tyr). U klasické PKU je snižena aktivita PAH < 1–2 % normy, neléčení pacienti mají hladinu Phe v krvi > 600 $\mu\text{mol/l}$ (norma 30–120 $\mu\text{mol/l}$). U HPA (někdy označované jako non-PKU) jsou hladiny Phe 120 až 600 $\mu\text{mol/l}$ [1, 2]. Maligní forma PKU je přítomna u 1–2 % pacientů s poruchou metabolismu Phe a je způsobena poruchou syntézy tetrahydrobiopterinu (BH_4 , kofaktor PAH) nebo poruchou recyklace dihydropteridinreduktázy (DHPR), která je nezbytná k obnově BH_4 . U gravidních žen s PKU při nedodržování diety hrozí rozvoj fenylalaninové embryopatie s projevy intrauterinní růstové retardace, s vrozenými srdečními vadami a mikrocefalií s rozvojem mentální retardace [2, 6, 7]. Koncentrace Phe je v krvi plodu dvojnásobná oproti hladině Phe u matky. V krvi a tkáních pacientů s PKU se hromadí Phe, který se nemůže dostatečně metabolizovat na tyrosin a místo toho dochází k přeměně Phe na ketolátky – kyseliny fenylpyrohroznovou, fenylloctovou a fenylmléčnou. Vysoká hladina Phe snižuje funkci 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA (HMG-CoA) dehydrogenázy a přispívá k hypomyelinizaci CNS a k tvorbě lézí v bílé hmotě mozku. Hladina tyrosinu je u pacientů s neléčenou PKU naopak nízká, jeho hladina v CNS je ještě nižší než v séru kvůli soutěžení Tyr s nadbytečným Phe o vazby při transportu přes hematoencefalickou bariéru. Dochází k nedostatečné tvorbě melaninu a dopaminergních neurotransmiterů.

Kyseliny fenylpyrohroznová, fenylmléčná a fenylloctová způsobují typický zápach moči a potu „po myšíně“, kyselina fenylloctová také dermatitidu. Nedostatek Tyr a následně melaninu vede k rozvoji hypopigmentace

(světlé vlasy, světlá pleť i duhovky). Pokud není brzy po narození zahájena dieta s restrikcí fenylalaninu nebo v případě maligní PKU substituce BH_4 , dochází k nevratnému poškození CNS, zpomalení psychomotorického vývoje a mikrocefalizaci. Pacienti s neléčenou fenylketonurií mají těžkou mentální retardaci ($\text{DQ/IQ} < 50$ bodů), u dětí je častá hyperaktivita, záchvaty vzteku, poruchy koncentrace a paměti, poruchy růstu a chůze, spasticita, u 25 % pacientů se rozvíjí epilepsie [1]. V dospělém věku se mohou rozvinout záchvaty úzkosti, deprese nebo obsese [6, 7, 8].

Léčba:

Základem léčby PKU je dieta s nízkým obsahem Phe, která je doplněná o podávání PZLÚ se směsí aminokyselin bez Phe, obohacené o zvýšenou dávku tyrosinu a mikronutrienty [7, 8]. Povolené množství Phe v dietě se mění s věkem a hmotností a reguluje se podle hladiny Phe v krvi tak, aby se hladina Phe v krvi udržovala v doporučeném rozmezí (tab. 1) [8]. Orientačně se dá říci, že pacienti s klasickou PKU tolerují jen zhruba čtvrtinu (cca 10–15 mg/kg/den) běžného příjmu Phe ve stravě. Frekvence monitorování hladiny Phe je individuální a závisí na věku a kompenzaci [1]. Hladinu Phe je možné stanovit i vyšetřením vzorku suché krevní kapky, odebrané 2–3 hodiny po hlavním jídle [7].

V prvních měsících života je dieta založena na pravidelných dávkách mateřského mléka nebo počáteční kojenecké formule, doplněných PZLÚ. V případě potřeby (hlad, nedo-

statečné prospívání) je možno dávku PZLÚ navýšit, dávka přirozené stravy se upravuje podle kontrolních hladin Phe. Obsah Phe v přirozené stravě se počítá podle speciálních tabulek (ukázka tab. 2) nebo přepočtem z obsahu bílkovin uvedeným výrobcem (1 g bílkoviny = 40 mg Phe). Celková dávka bílkovin z přirozené stravy a PZLÚ by měla být dle guidelines z r. 2016 u dětí s PKU do 4 let o 50 % vyšší a u dětí nad 4 roky o 20–40 % vyšší než DRI u zdravých jedinců ve stejné věkové kategorii [6]. Energetický příjem a příjem všech nutrientů kromě Phe, Tyr a přirozené bílkoviny má být stejný jako u zdravé populace stejného věku [7]. První nemléčné příkrmy se přidávají podle prospívání dítěte po ukončení 4.–6. měsíce. Každá potravina je zaváděna samostatně. Jídelníček má být co nejpestřejší, jeho základem jsou ovoce, zelenina a speciální

Tab. 2 Obsah fenylalaninu ve vybraných českých potravinách

Potravina	Obsah Phe (mg/100 g nebo 100 ml potraviny)
Oleř řepkový	0
Jablko	11
Med	23
Banán	44
Brambory rané	84
Brambory zimní	101
Mléko kravské polotučné	153
Jogurt bílý 3–5 % tuku	234
Rýže loupaná syrová	350
Hrášek zelený	400
Chléb pšeničný bílý	433
Houska pšeničná	440
Těstoviny nevaječné suché	500
Šunka vepřová uzená	702
Hovězí kýta syrová libová	912
Krůtí prsa bez kosti	935
Tvaroh měkký nízkotučný	1045
Čočka suchá	1261
Mák	841
Arašídový prášek loupáný	1 409

Zdroj: Potravinové tabulky výživových hodnot, Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2012.

Tab. 1 Doporučené hladiny Phe v kapilární krvi* u pacientů s fenylketonurií v ČR

Věk (v letech)	Doporučená hladina Phe ($\mu\text{mol/l}$)
0–3	120–240
4–11	120–360
12–18	120–600
Muži	120–600
Ženy před graviditou	120–600
Těhotné	120–240
Ženy po graviditě	120–600

Adaptováno podle: Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab* 2016;118:72–83.

*Doporučené hladiny platí pro Phe měření v kapilární krvi z prstu metodou tandemové hmotnostní spektrometrie. Hladina Phe měřená v séru/plazmě pomocí automatického analyzátoru aminokyselin je o cca 20 % vyšší.



nízkobílkovinné potraviny (potraviny s uměle sníženým obsahem bílkovin, nahrazující běžné pečivo, mouky, cukrovinky, vejce, masné nebo mléčné výrobky). Obvykle zcela vyloučeny jsou maso, masné výrobky, ryby, luštěniny, běžné obiloviny, vejce, semena a ořechy. V malém množství je možno zařazovat mléčné výrobky a rostlinné náhrady mléka.

Postupně se přechází ze stejných dávek Phe v každém jídle na přirozené rozdělení, kdy hlavní jídla obsahují cca 25–30 % denní dávky Phe a svačiny a druhá večeře do 10 %. Důležité je vyčerpat celou doporučenou denní dávku Phe (Phe je esenciální aminokyselina, potřebná pro proteosyntézu). U některých pacientů s mírnou HPA je možno postupně přejít z diety s nízkým obsahem fenylalaninu na běžnou dietu s pravidelnou monitorací hladin Phe.

Zvláštní dietní režim je nutný u dívek s PKU v reprodukčním věku. Jedinou prevencí fenylalaninové embryopatie u těhotných žen s PKU je plánovaná gravidita, pečlivá prekoncepční příprava a přísná restrikce Phe v dietě s paralelním snížením jeho sérových hladin <240 $\mu\text{mol/l}$ již před otěhotněním.

Při akutních infekčních onemocněních obvykle dochází k vzestupu hladiny Phe v krvi kvůli katabolismu. Pro minimalizaci dekompenzace je potřebná neprodlená léčba akutního onemocnění, udržení perorálního příjmu k zabránění katabolismu (podáváním sacharidových potravin s nízkým obsahem Phe, případně přidáním sacharidů do orálních rehydratačních roztoků, pokud potrava není tolerována). Při déletrvajícím intoleranci p.o. příjmu může být nutná parenterální výživa [6, 7].

U pacientů s maligní PKU zahrnuje léčebný režim navíc podávání BH_4 ve formě sapropterin-dihydrochloridu a prekursorů dopaminu a serotoninu.

Vzhledem k tomu, že dieta při fenylketonurii není plnohodnotná, je potřeba monitorovat hladiny vitaminů, minerálních látek a stopových prvků. Riziko nedostatku je zejména u železa, vitaminu D, B_{12} , kyseliny listové, zinku, selenu [8]. Protože u pacientů s PKU se častěji rozvíjí osteopenie a osteoporóza, je zapotřebí u nich dbát na dostatečný příjem vápníku ve formě PZLÚ a doplňků stravy a pravidelně monitorovat stav kostní hmoty. Některé studie považují za nezbytnou také suplementaci esenciálních mastných kyselin, především DHA (kyselina dokosahexanová) [7].

Další terapeutickou možností PKU je suplementace neutrálních aminokyselin (LNAA) – tryptofanu, valinu, leucinu, isoleucinu a tyrosinu, bez fenylalaninu. Tyto aminokyseliny soutěží s fenylalaninem o stejné vazby při transportu přes stěvní a hematoencefalickou bariéru a mohou snižovat hladinu Phe v krvi a mozkomíšním moku. Novinkou ve fázi výzkumu je podávání glykomakropetidů (GMP). Jde o proteinový izolát z pšenice, který přirozeně neobsahuje Phe, díky kontaminaci se v něm však malé množství Phe vyskytuje. Vzhledem k tomu, že se jedná o intaktní protein, jeho nutriční hodnota je vyšší než u aminokyselinového preparátu. GMP se používá k obohacení nízkofenylalaninových potravin bílkovinou [2, 7].

2. Klasická homocystinurie

Homocystinurie je AR dědičné onemocnění způsobené mutací genu *CBS*, kódujícího enzym cystathionin- β -syntázu (CBS), který katalyzuje přeměnu homocysteinu na cystathionin [1]. Lze říct, že CBS řídí tok síry od methioninu k cysteinu, který je mimo jiné prekursorem glutathionu, taurinu a sirovodíku. U klasické formy rozlišujeme pyridoxin (vit. B_6) responzivní, pyridoxin rezistentní a pyridoxin částečně responzivní formu.

K projevům homocystinurie patří oční projevy, které zahrnují ektopii čoček, těžkou myopii, glaukom, atrofii optického nervu, kataraktu nebo odchlípení sítnice. Pacienti mívají marfanoidní habitus, skoliózu, osteoporózu, asi 50 % pacientů má arachnodaktylii, častá jsou *genua valga*, *pectus carinatum* nebo *pectus excavatum*. Poměrně časté jsou tromboembolické příhody. U některých pacientů může být přítomen opožděný vývoj a poruchy chování či učení. Mírný deficit CBS se může manifestovat až v dospělosti tromboembolickými příhodami. Tito pacienti mají obvykle normální IQ a nemívají jiné komplikace. Pyridoxin responzivní formy mají mírnější projevy a pozdější manifestaci než pyridoxin rezistentní. Pacienti mají obvykle významně lepší mentální kapacitu [9]. Onemocnění je v ČR od roku 2016 součástí novorozeneckého screeningu. Pro onemocnění je charakteristický laboratorní nález zvýšené hladiny celkového homocysteinu (tHcy) a methioninu (Met) a zároveň snížené hladiny cysteinu a cystathioninu v krvi a zvýšená hladina homocystinu v moči. Diagnózu lze potvrdit na enzymatické úrovni průkazem snížené aktivity enzymu CBS a na molekulárněgenetické úrovni nálezem mutace v genu *CBS* [1].

Léčba:

U časně diagnostikovaných pacientů lze léčbou předejít komplikacím onemocnění, dosáhnout normálního růstu a vývoje. U později diagnostikovaných pacientů s již závažným klinickým nálezem je hlavním cílem léčby předejít tromboembolickým komplikacím, i když byl popsán i vliv léčby na zlepšení intelektu a chování [9]. U pacientů s *pyridoxin responzivní* formou se doporučuje perorálně podávat denně pyridoxin. Jsou popsány případy pacientů s extrémní responzibilitou na pyridoxin a normalizací nálezu již při nízkých dávkách kolem 10 mg vitaminu B_6 . Obvykle se ale podává mnohonásobně vyšší dávka, která by však neměla překročit 500 mg denně. Na této dávce se u plně responzivní formy snižují hladiny Met a Hcy v krvi a pacienti nepotřebují dietu s nízkým obsahem Met [9]. Doporučuje se i podávání nízkých dávek folátu. U pacientů s *pyridoxin rezistentní* formou homocystinurie nedochází při podávání vitaminu B_6 k významnému poklesu hladin Hcy a je u nich nutné nastavit dietu s nízkým obsahem methioninu, aby došlo k žádoucímu poklesu hladin Hcy v krvi <80–100 $\mu\text{mol/l}$. U pacientů s částečně responzivní formou dochází při terapii pyridoxinem k poklesu hladin Met a Hcy, ale k dostatečné kompenzaci, za kterou je považována hladina Hcy <50 $\mu\text{mol/l}$, je obvykle nutná kombinace pyridoxinu a diety s nízkým obsahem methioninu, která však není tolik přísná jako u pyridoxin non-responzivní formy [1, 9]. Dovolенý příjem methioninu u pyridoxin rezistentní formy je velmi nízký, zpravidla nepřesahující 10 mg/kg/den, u pacientů s částečnou responzivitou je tolerován příjem vyšší, kolem 20 mg/kg/den, s maximem do cca 600 mg/den. Příklad Met se monitoruje podle tabulek s přehledem potravin s analyzovaným obsahem Met nebo přepočtem obsahu bílkovin na mg Met (1 g bílkovin obsahuje průměrně 25 mg Met). Obsah methioninu ve vybraných potravinách ukazuje tabulka 3. Dieta s restrikcí Met (často až na čtvrtinové dávky běžného příjmu methioninu) musí být doplněna o PZLÚ bez Met, obohacenými o L-cystin, vitaminy, minerální látky, stopové prvky a další nutrienty. Skladba jídelníčku je velmi podobná dietě při fenylketonurii, stejně tak rozdělení Met do jednotlivých jídel je podobné doporučenému rozdělení Phe u PKU. Energetický příjem a příjem mikronutrientů při homocystinurii má splňovat DRI pro zdravou populaci, specifické doporučení pro pacienty s CBS deficitem není stanoveno [9].



Pokud se nedaří dosáhnout optimální kompenzace dietou nebo dietou v kombinaci s léčbou pyridoxinem, podáváme betain (N,N,N-trimethylglycin), který poskytuje metylovou skupinu k přeměně Hcy na Met, čímž snižuje hladinu Hcy [9]. Hladinu Met je nutné pravidelně monitorovat, zejména v dětství mnohem častěji. Z nutričních parametrů mají být u pacientů na dietě monitorovány hladiny zinku, mědi a selenu, vit. D, vit. B₁₂, kyseliny listové, plazmatické hladiny aminokyselin, albuminu a ferritinu [9].

Při akutním onemocnění se léčba homocystinurie upravuje podle aktuální hladiny homocysteinu a methioninu, doporučuje se zabránit dehydrataci a katabolismu a předcházet, pokud možno, imobilizaci kvůli zvýšenému riziku tromboembolických komplikací. Při plánovaném chirurgickém výkonu je snaha nejprve optimalizovat nutriční stav pacienta.

3. Organické acidurie

Organické acidurie jsou skupinou onemocnění s mnoha společnými biochemickými a klinickými projevy. Rozlišujeme u nich těžkou novorozeneckou formu, akutní intermitentní formu s pozdním začátkem a chronickou progresivní formu [10]. Těžká novorozenecká forma se rozvíjí v hodinách až týdnech po porodu a projevuje se především toxickou encefalopatií s ketózou nebo ketoacidózou. Dítě odmítá stravu, je apatické, dehydratované, hyper- nebo hypotonické, stav progreduje do kómatu. Akutní intermitentní forma s pozdním začátkem se projevuje v batolecím věku nebo později, k dekompenzacím dochází při febrilním infektu nebo po vysokém příjmu bílkovin, mezi atakami je pacient bez potíží. Ataky se projevují kómatem, letargií s ataxií, Reye-like syndromem, těžkými hematologickými změnami [10]. Do klinického obrazu chronické progresivní formy patří dlouhodobá anorexie, časté zvracení, neprospívání, osteoporóza, hypotonie, psychomotorická retardace, křeče. Mezi komplikace organických acidurií patří například edém mozku, chronická renální insuficience, akutní nebo chronická pankreatitida či kardiomyopatie [10]. Základem léčby organických acidurií je nízkobílkovinná dieta se suplementací směsí vitamínů, minerálních látek a stopových prvků a aminokyselin bez limitujícího substrátu. Je nutno zajistit dostatečný kalorický příjem a zabránit delšímu hladovění.

Tab. 3 Obsah methioninu ve vybraných českých potravinách

Potravina	Obsah Met (mg/100 g nebo 100 ml potraviny)
Olej řepkový	0
Jablko	4
Med	8
Banán	11
Brambory rané	22
Brambory zimní	36
Mléko kravské polotučné	64
Jogurt bílý 3–5 % tuku	87
Hrášek zelený	100
Chléb pšeničný bílý	122
Houska pšeničná	128
Těstoviny nevaječné suché	150
Čočka suchá	187
Arašidy pražené loupáné	291
Mák	391
Tvaroh měkký nízkotučný	420
Šunka vepřová uzená	520
Hovězí kýta syrová libová	613
Krůtí prsa bez kosti	682

Zdroj: Potravinové tabulky výživových hodnot, Národní sdružení PKU a jiných DMP, 2012.

Nemoc javorového sirupu – leucinóza (MSUD)

Leucinóza je porucha metabolismu větvených aminokyselin valinu (Val), leucinu (Leu) a isoleucinu (Ile) a od nich odvozených α -oxokyselin následkem mutace v jednom ze 4 genů pro mitochondriální enzymový komplex dehydrogenázy větvených α -oxokyselin. Kvůli enzymovému deficitu mají pacienti zvýšené hladiny větvených aminokyselin a α -oxokyselin, porucha zasahuje i do glykolýzy a způsobuje vzestup hladiny laktátu. Jde o AR dědičné onemocnění se vzácným výskytem [1]. Rozlišujeme 4 formy leucinózy: klasickou, intermediární, intermitentní a thiamin responzivní. Leucinóza je součástí novorozeneckého screeningu. Diagnózu potvrzuje nález zvýšených hladin Val, Leu, Ile a alloisoleucinu v séru a nález zvýšených hladin 2-oxokyselin v moči [1]. Leucinózu lze diagnostikovat také změřením aktivity dekarboxylázy při dekarboxylaci kyseliny

2-oxoisokaproonové a molekulárněgenetickým vyšetřením. Na rozdíl od methylmalonové či propionové acidurie není u leucinózy přítomna výrazná hyperamonémie ani těžká dehydratace a metabolická acidóza, krevní obraz bývá normální [10].

Léčba:

Pokud je klasická leucinóza léčena až po rozvoji neurologických příznaků, mohou mít pacienti trvalé poškození CNS s těžkou psychomotorickou retardací. Příjem přirozené bílkoviny je omezen na 0,3–1,2 g bílkovin/kg/den podle závažnosti enzymatického defektu. Je nutný dostatečný kalorický příjem (DRI dle věku). Hladina Leu by měla být pod 200 μ mol/l u dětí do 5 let a do 300 μ mol/l u pacientů nad 5 let [11]. Dieta je doplněna preparátem se směsí aminokyselin bez Val, Leu a Ile, obohacena o vitaminy, minerální látky a stopové prvky. Někdy je nutno doplňovat Val a Ile, protože jejich nedostatek vede ke zvýšení hladiny Leu a jejich obsah v přirozené bílkovině je nižší [2]. U thiamin responzivní leucinózy se podává 10–1 000 mg vit. B₁ denně, doporučuje se podávat B1 u všech forem leucinózy kromě klasické [11]. V době akutního onemocnění se doporučuje snížit na 24–48 hodin příjem přirozené bílkoviny na 50–100 % pacientovy denní dávky a nahradit chybějící bílkovinu PZLÚ bez Val, Leu a Ile [11]. Při akutní dekompenzaci je nutná hospitalizace pacienta s co nejrychlejším snížením hladin neurotoických metabolitů a zabránění katabolismu pomocí infuzí glukózy s ionty, inzulinu a tukových emulzí, případně hemodiafiltrací. Doporučuje se zvýšit energetický příjem na 150 % DRI [11]. Krajním řešením při opakovaných dekompenzacích pacienta je transplantace jater.

V těhotenství je nutno navýšit příjem celkové bílkoviny i energie v souladu s DRI pro zdravou populaci, s obsahem přirozené bílkoviny podle tolerance pacienta. V těhotenství a laktaci může být nutné suplementovat některé vitaminy, minerální látky a L-karnitin. Pozornost je nutné věnovat prevenci katabolismu při těhotenské nevolnosti, v době porodu a 2–6 týdnů po porodu [11].

4. Poruchy cyklu močovin

V cyklu močovin dochází k přeměně toxického amoniaku na netoxickou močovinu, která se bezpečně vyloučí močí. Metabolická dráha je tvořena 6 enzymy: N-acetylglutamát syntázou (NAGS), karbamoylfosfát syntázou I (CPS I), ornitintraskarbamylázou (OTC), argininosukcinát syntázou (ASS),



argininosukcinát lyázou (ASL) a arginázou (ARG) [2, 11]. Nejčastější poruchou cyklu močovinový je deficit OTC, při kterém je narušená přeměna ornitinu a karbamoylfosfátu na citrulin. Dědičnost OTC deficitu je vázána na chromozom X. Ostatní poruchy cyklu močovinový jsou AR dědičné, nejvzácněji se vyskytují deficity NAGS a ARG [4].

Klinické projevy všech poruch cyklu močovinový kromě deficitu arginázy jsou podobné. V důsledku hyperamonémie a hromadění glutaminu v astrocytech dochází k poškození mozku, letargii, kómatu a stav může končit úmrtím. Projevem deficitu ARG je pouze mírný vzestup amoniaku v plazmě a neurologické obtíže [4]. První projevy poruch cyklu močovinový se objevují čím dříve, čím nižší je zbytková aktivita postiženého enzymu. U časných forem začínají obvykle 24–48 hodin po porodu odmítáním pití, zvracením, letargií, zvýšenou dráždivostí, hypotermií s progresí do kómatu. Symptomy jsou někdy zaměňovány s novorozeneckou sepsí. Pacienti, kteří přežijí první ataku hyperamonémie, mohou mít neurologické potíže a psychomotorickou retardaci. U pozdní formy s vyšší zbytkovou aktivitou enzymu (nebo u přenašeček deficitu OTC) se mohou projevy vyskytnout až v období zvýšené zátěže organismu, například při zvýšené konzumaci bílkovin, infektu nebo operaci. Projevy jsou méně specifické – změny chování, nechutenství, apatie, tonicko-klonické křeče [4].

Citrulinémie typu I (ASS) a argininémie jsou od roku 2016 součástí novorozeneckého screeningu, u ostatních poruch cyklu močovinový je význam screeningu omezen tím, že se obvykle projeví dříve, než jsou známy výsledky screeningu. Pro deficit CPS I a NAGS je typický nálezní nízké plazmatické hladiny citrulinu, u OTC deficitu nalézáme nízkou hladinu citrulinu a zároveň v moči zvýšenou hladinu kyseliny orotové. U ASS deficitu je naopak hladina citrulinu zvýšená, u arginin-jantarové acidurie (ASL deficitu) nacházíme v plazmě mírný vzestup citrulinu a v moči zvýšené množství argininosukcinátu. Deficit ARG I (argininémie) se projevuje kumulací argininu v krvi, zatímco u ostatních poruch cyklu močovinový je hladina argininu snížena [4]. U všech poruch cyklu močovinový kromě ARG I deficitu je přítomna výrazná hyperamonémie. Diagnózu potvrzuje molekulárněgenetické vyšetření nálezem mutace v genu *NAGS*, *CPS I*, *OTC*, *ASS*, *ASL* nebo *ARG I*.

Léčba:

Základem léčby je nízkobílkovinná dieta (s variabilní restrikcí v rozptylu 0,6–1,1 g/kg/den) doplněná o PZLÚ s esenciálními aminokyselinami, vitaminy, minerálními látkami a stopovými prvky (směs esenciálních aminokyselin poskytuje méně N ve srovnání s intaktním proteinem) [4, 12, 13]. Pacientům je doporučeno suplementovat esenciální mastné kyseliny. Dávky vitaminů a minerálních látek by měly mírně překračovat DRI pro daný věk, monitorovat je třeba především hladiny draslíku, fosforu a hořčíku. U všech poruch cyklu močovinový kromě ARG I deficitu je podáván L-arginin. Pacientům s CPS I, NAGS a OTC deficitem je podáván i L-citrulin [4]. Nutné je také zvýšit exkreci nadbytečného dusíku, například podáváním fenybutyrátu nebo benzoátu sodného. Rozdělení přirozené bílkoviny do jednotlivých jídel je možné přizpůsobit dávkování N-vazačů, tím se zajistí stabilnější hladina dusíkatých metabolitů [12]. Podávání N-vazačů však snižuje hladinu větvených aminokyselin, proto je nutné je suplementovat, například z PZLÚ s jejich zvýšeným obsahem [12]. V době akutního onemocnění nebo při akutní dekompenzaci s hyperamonémií je nutné nejprve maximálně omezit příjem bílkovin a zajistit dostatečný energetický příjem k zabránění katabolismu [12]. V případě velmi vysoké hladiny amoniaku je nutná hemodialýza či hemodiafiltrace. U nemocných s poruchami cyklu močovinový je často přítomno nechutenství, averze k jídlu, reflux, zvracení nebo neurologické potíže s příjmem stravy a pacienti často potřebují zavedení PEG. Velká část pacientů s obtížemi s perorálním příjmem potřebuje také doplnit energii ve formě maltodextrinu nebo rostlinných olejů [13]. Těhotné ženy s poruchou cyklu močovinový musejí být často monitorovány, zejména u OTC deficitních žen je riziko hyperamonemického kómatu po porodu. Transplantace jater je krajním řešením u pacientů s těžkým deficitem některého z enzymů cyklu močovinový a obtížnou kompenzací nebo u pacientů s progresivním poškozením jater [4].

■ Poruchy metabolismu sacharidů

1. Klasická galaktosémie

Klasická galaktosémie je AR dědičné onemocnění, způsobené deficitem galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy (GALT), který přeměňuje galaktózu-1-fosfát a UDP-glu-

kózu na glukóza-1-fosfát a UDP-galaktózu. V důsledku deficitu GALT se hromadí galaktóza (Gal), galaktóza-1-fosfát, galaktitol a galaktonát, které působí toxicky na játra, mozek a ledviny, akumulace v oční čočce způsobuje kataraktu. Vysoká koncentrace galaktóza-1-fosfátu zasahuje i do glukoneogeneze a glykogenolýzy a vede k hypoglykémii. Narušena je také glykosylace proteinů a lipidů a metabolismus fosforu [1].

Klasická galaktosémie se projevuje již 3.–10. den po narození potížemi s pitím, hmotnostním úbytkem, ikterem, zvracením, hepatomegalií, někdy i krvácením a sepsí, nejčastěji způsobenou *E. coli* [2]. Stav progreduje do edému mozku, selhání jater. V laboratorním nálezu dominuje výrazná hyperbilirubinémie, hypoglykémie, elevace jaterních aminotransferáz, koagulopatie, mírná hyperamonémie. K dlouhodobým potížím, a to i přes nutriční intervenci, patří poruchy učení, snížení intelektu, dysartrie, poruchy řeči, osteoporóza a hypergonadotropní hypogonadismus, intenzita potíží není přímo úměrná kompenzací [1].

Klasická galaktosémie není v ČR součástí novorozeneckého screeningu. Pro klasickou galaktosémií svědčí nálezní zvýšené koncentrace galaktózy a galaktóza-1-fosfátu v krvi a zvýšená hladina galaktitolu v moči. Na enzymatické úrovni zjišťujeme sníženou aktivitu galaktóza-1-fosfát uridylyltransferázy v erytrocytech. Molekulárněgenetické vyšetření nalézá mutaci v genu *GALT*.

Léčba:

Základem léčby je, zejména před ukončením puberty, přísná bezmléčná a nízkogalaktózová dieta, doplněná o PZLÚ s mikronutrienty. Nutná je suplementace vápníku, vitamínu D, pozornost je nutno věnovat hladinám vitamínu A, přívodu vlákniny a antioxidantů. Jídelníček novorozence a kojence do 4.–6. měsíce je založen na PZLÚ bez laktózy a galaktózy. Nemléčné příkrmy se zařazují podle obsahu galaktózy. Bez omezení je možno zařazovat pouze potraviny s obsahem galaktózy < 13 mg/100 g, například maso, ryby, jablka, kukuřici, vaječný bílek, některé tvrdé sýry, některé produkty z nefermentovaných sójových bobů. Omezen je kromě mléčných výrobků příjem i mnoha druhů ovoce a zeleniny, luštěnin, žloutku. Obsah galaktózy ve vybraných potravinách ukazuje tabulka 4. Pozornost je nutno věnovat i obsahu laktózy a galaktózy v léčivech.

Celkový přívod dietární galaktózy má být u kojence 50–200 mg/den, u starších dětí < 300 mg/den a u dospělých < 400–



Tab. 4 Obsah galaktózy ve vybraných potravinách

Potravina	Obsah galaktózy (mg/100 g nebo 100 ml potraviny)
Olej slunečnicový	0,1
Vejce slepičí – bílek vařený	0,3
Ementál švýcarský	2,0
Celer syrový	2,8
Broskev syrová	2,9
Celer zahřátý	3,6
Víno hroznové bez jader, bílé	3,9
Rajčata syrová bez jader	4,5
Ječmen – mouka zahřátá	6,0
Med lipový	6,1
Kukuřice zahřátá	11,9
Pomeranč	13,3
Vejce slepičí – žloutek syrový	16,0
Mléko sójové, syrové	32,6
Hrášek vařený	50,4
Mouka sójová	143,2
Čočka hnědá, zahřátá	236,0
Jogurt z plnotučného mléka	1 819,0
Tvaroh nízkotučný	1 836,2
Mléko čerstvé 3,8 % tuku	2 435,0

Zdroj: Topol J (překl.) Obsah galaktózy v potravinách. Fraunhofer-Institut für Grenzflächen und Bioverfahrenstechnik, 1999.

500 mg/den [1]. Novější zdroje uvádějí, že přísná restrikce galaktózy z ovoce, zeleniny nebo tvrdých sýrů není zejména po ukončení puberty nezbytná vzhledem k tomu, že endogenní produkce galaktózy je vyšší než dietární přívod [14]. Část galaktózy, obsažená v rostlinných potravinách, je navíc v nevyužitelné formě a nemá vliv na hladiny toxických metabolitů (obsah volné galaktózy však stoupá skladováním a některými technologickými úpravami). Doporučuje se zcela vyloučit pouze mléko a mléčné výrobky s výjimkou kaseinátů a některých tvrdých sýrů, vnitřnosti, fermentované luštěniny a výrobky z nich [14]. Kvůli endogenní produkci galaktózy není vždy možné dosáhnout optimální kompenzace [2].

2. Hereditární fruktózoza intolerance

Hereditární intolerance fruktózy (HFI) je AR dědičné onemocnění s deficitem enzymu aldolázy B (fruktóza-1,6-bisfosfát aldoláza B). Enzym se exprimuje především v játrech, ledvinách a tenkém střevě. Při jeho deficitu dochází ke kumulaci fruktóza-1-fosfátu, k narušení glykolýzy i glukoneogeneze (nedostatkem substrátu i inhibicí dalších enzymů), ke snížené produkci ATP a k toxickému působení fruktóza-1-fosfátu na jaterní a ledvinové buňky [1].

Protože mateřské mléko a většina kojenec-kých formulí fruktózu ani sacharózu neobsahuje, první projevy onemocnění jsou obvykle spojeny až se zařazením nemléčných příkrmů, především ovocných, a s podáním sladkých nápojů. Po konzumaci i poměrně malého množství fruktózy (kolem 5 g), sacharózy nebo sorbitolu dochází u pacientů s HFI k rozvoji nauzey, zvracení, hypoglykémie, při větších dávkách se rozvíjí hepatopatie s hepatomegalií až jaterní selhání, metabolická a laktátová acidóza, renální postižení, někdy až šok nebo Reye-like syndrom. Dlouhodobá zátěž nižšími dávkami fruktózy vede k poruchám růstu a Fanconiho syndromu [1]. Laboratorně je přítomna fruktosurie, zvýšená hladina fruktózy v krvi, elevace jaterních enzymů, hypoglykémie, někdy hypofosfatémie a hypermagnezémie. Onemocnění není součástí novorozeneckého screeningu, diagnóza se stanovuje na základě klinického podezření a laboratorního nálezu. Molekulárněgenetické vyšetření nachází mutaci v genu *ALDOB* (gen pro aldolázu B).

Léčba:

Je nutné převést pacienta na dietu s vyloučením sacharózy, sorbitolu a s velmi výrazným omezením fruktózy. Celkový denní příjem fruktózy by neměl přesáhnout 2–3 g, rozdělené do více denních dávek. Počítat je nutné s obsahem fruktózy nejen v ovoci, cukru, medu a běžných slazených potravinách a nápojích, ale také v zelenině a obilovinách, luštěninách, ovocných a zeleninových šťávách a výrobcích z nich. Vzhledem k výraznému omezení ovoce, ale i zeleniny ve stravě je nutné suplementovat vitamin C. Je třeba zamezit deficitu zinku. Zeleninu podáváme přednostně vařenou (má nižší obsah fruktózy), celkový denní příjem fruktózy ze zeleniny nemá přesáhnout 1,5 g, z obilovin 1 g. Sladit je možné glukopurem a sladidly bez obsahu polyolů, například aspartamem, stévií, sukralózou, sacharinem. Nízký obsah (do 0,5 g fruktózy na 100 g) má většina

Tab. 5 Obsah fruktózy ve vybraných potravinách

Potravina	Obsah fruktózy (g/100 g nebo 100 ml potraviny)
Pšeničné pivo	0,11
Špenát	0,13
Brambory	0,17
Papája	0,33
Kukuřice cukrová	0,38
Hlávkový salát	0,53
Okurka	0,86
Vařená karotka	0,94
Karotka	1,31
Jahody	2,30
Banán	3,40
Jablko	5,74
Jablečná šťáva	6,40
Kaki	8,00
Hroznová šťáva	8,30
Sušené švestky	9,37
Třešňový džem	21,68
Datle sušené	24,92
Rozinky	31,60
Med	38,80

Zdroj: Tabelle über Fruchtzucker-/Sorbit- und Traubenzuckergehalt. Newsletter der fructose.at 11. 2. 2004. Seite 1 von 4.

obilovin, chřest, cukrová kukuřice, papája, avokádo, některá konzervovaná zelenina. Střední obsah (0,51 až 1,5 g fruktózy/100 g) mají mandarinky, cukrový meloun, citrony a většina druhů zeleniny. Vysoký obsah fruktózy (nad 1,5 g/100 g potraviny) má většina ovoce a výrobky z něj, bílé zelí, černý kořen, artyčok, med. Obsah fruktózy v některých potravinách ukazuje tabulka 5.

3. Glykogenóza

Glykogenóza Ia – nemoc von Gierke

Glykogenóza Ia (GSD Ia) je AR dědičné onemocnění způsobené deficitem enzymu glukóza-6-fosfatáza (G-6-Páza), který štěpí glukóza-6-fosfát na glukózu. G-6-Páza je spolu s transportním proteinem glukóza-6-fosfát translokázou klíčovým enzymem v regulaci glykémie [15]. V důsledku deficitu G-6-Pázy dochází k rozvoji závažné hypoglykémie při delší pauze mezi jídly nebo při zvýšených nárocích organismu, například při infektu nebo tělesné námaze. Deficit vede dále k hromadění laktátu, který přispívá



k rozvoji hyperlipidémie vlivem zvýšené transkripce lipidogenních genů a k hyperurikémii vlivem kompetitivní inhibice exkrece kyseliny močové [1]. Při deficitu G-6-Pázy vzniká také jaterní rezistence k STH a pokles IGF-1. Glykogen nemůže být účinně degradován na glukózu a hromadí se v játrech a ledvinách a rovněž ve střevní mukóze [15, 16].

První projevy GSD Ia mohou být v novorozeneckém nebo časném kojeneckém věku v závislosti na prodloužení intervalu mezi krmením. Těžká hypoglykémie je spojena s atakami neklidu, apnoickými pauzami, křečemi, poruchou vědomí [15, 16]. Hromadění glykogenu v játrech, ledvinách a střevní mukóze vede k hepatomegalii, nefromegalii a k neprospívání vlivem malabsorpce. Přítomna je typická „tvář panenky“ (kulatý obličej s plnými tvářemi) a porucha růstu. Motorický vývoj bývá opožděn, intelekt je většinou normální, pokud není narušen opakovanými těžkými hypoglykemiemi [15, 16]. V laboratorním nálezu dominuje nalačno závažná hypoglykémie, přítomna je laktátová acidóza, hyperlipidémie, hyperurikémie, hyperkalcémie. Na rozdíl od ostatních glykogenóz je u GSD Ia hypoglykémie neketotická nebo hypoketotická [1, 15]. S věkem se hepatomegalie stává méně výraznou, u některých pacientů ale vznikají jaterní adenomy a méně často i hepatocelulární karcinomy. U nedostatečně kompenzovaných pacientů se rozvíjí dysfunkce proximálních renálních tubulů, která může vyústit v renální selhání. U dívek může být přítomna hemoragie a polycystická ovaria [17].

GSD Ia není součástí novorozeneckého screeningu, diagnostikuje se na základě klinického podezření a laboratorních nálezů. Potvrzuje se na molekulárněgenetické úrovni nálezem mutace v genu *G6PC1*.

Léčba:

Dietoterapie spočívá především v dodržování zásad antihypoglykemického režimu. Stravu podáváme přes den frekventně podle individuální tolerance, někteří pacienti vyžadují podávání stravy každých 75–90 minut, pauza mezi jídly by neměla přesáhnout 3 hodiny. Dávka sacharidů má být cca 8–10 mg glukózy/kg/min u novorozenců a kojenců a 4–8 mg/kg/min u starších dětí [1, 15]. Samozřejmostí je pravidelná monitorace glykemií. Součástí každého jídla musí být buď škrob z přirozených zdrojů (obiloviny, luštěniny, rýže, brambory), nebo podáváme u kojenců a malých batolat maltodextrin a u větších dětí nevařený kukuřičný škrob. V jídelníčku je potřeba co nejvíce omezit

laktózu (novorozenci a kojenci dostávají bezlaktózové umělé mléčné výživy), ale také sacharózu a fruktózu, podáváme přednostně ovoce s nižším obsahem fruktózy, například avokádo, citrusy, papáju, švestky. Kromě ovoce jsou v jídelníčku jednoduché sacharidy omezeny s výjimkou glukózy, která je součástí noční kontinuální výživy. Přes noc jsou děti živeny kontinuálně enterální pumpou cestou PEG (nejprve nazogastričnou sondou), kontinuální výživu je nutné zahájit hodinu po posledním denním jídle a ihned po jejím skončení musí následovat snídaně. U starších dětí a dospělých se přechází na podávání stravy s nevařeným kukuřičným škrobem 2× za noc. Novinkou je speciální modifikovaný škrob s voskovaným povrchem zrn umožňující udržení glykémie až 8 hodin [1]. Protože pacienti s GSD Ia mají tendenci k hyperlipidémii, je potřeba omezovat v jídelníčku také tuk se suplementací více-nenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LC-PUFA). Kromě toho je nutné dodávat vápník a vitaminy D i C. Při výraznějším omezení přívodu ovoce je nutné podávat multivitaminový přípravek s minerálními látkami. Celkový přívod energie má být ze sacharidů 60–70 %, z proteinů 10–15 %, zbytek energie představují tuky. U některých glykogenóz, zejména u typů III, VI a IX, se doporučuje dieta s vysokým obsahem proteinů [17]. Doporučená dávka nevařeného kukuřičného škrobu je 1,6 g/kg ideální hmotnosti u malých dětí a 1,7–2,5 g/kg u starších dětí a dospělých [15]. Další léčba zahrnuje podávání allopurinolu k redukci hladiny kyseliny močové, terapie růstovým hormonem není vzhledem k rezistenci k STH indikována, vliv na konečnou dosaženou výšku má spíše míra kompenzace (čím lepší je kompenzace, tím vyšší vzrůst lze očekávat).

4. Poruchy glukózového a energetického metabolismu s indikací ketogenní diety

GLUT1 deficit

Deficit glukózového přenašeče GLUT1 je příkladem metabolického onemocnění s AD přenosem. Je způsoben mutací v genu *SLC2A1*. Deficit vede k poruše přenosu glukózy z krve přes hemoencefalickou bariéru do mozku.

Klinické projevy jsou především neurologické. Typickým projevem je časně nastupující farmakorezistentní epilepsie, psychomotorická retardace, mikrocefalie, poruchy učení i chování, spasticita, dyskineze, ataxie [1].

Diagnostika vychází z klinického podezření a laboratorních vyšetření s typickým nálezem nízké hladiny glukózy a laktátu v likvoru [1]. GLUT 1 deficit lze potvrdit molekulárněgenetickým vyšetřením.

Léčba:

V léčbě deficitu GLUT1 se uplatňuje především ketogenní dieta, která obsahuje vysoké množství tuků, odpovídající příjem bílkovin a výraznou restrikcí sacharidů. Poměr tuků k bílkovinám a sacharidům je 4:1. Energetický příjem je redukován na 90 % DRI pro daný věk. Dietu obvykle nasazujeme postupnou změnou jídelníčku se zvyšujícím se poměrem tuků k bílkovinám a sacharidům (1:1; 2:1; 3:1 a nakonec 4:1 v intervalu změny à 3 dny). U kojenců je dieta složena hlavně z PZLÚ s vhodným poměrem tuků k bílkovinám a sacharidům a s přidavkem mikronutrientů. Větším dětem je nutno sestavit přesný dietní plán z běžných potravin. Ketogenní dieta zvyšuje nabídku mastných kyselin a ketolátů jako zdroje energie na úkor glykolýzy. Ketolátky mohou pokrýt až 2/3 energetických potřeb mozku [1, 18]. U mírnějších forem onemocnění je možno využít méně přísnou modifikovanou Atkinsovu dietu nebo dietu s omezením monosacharidů a disacharidů.

Příklad režimu: 7letý chlapec s diagnózou GLUT1, na ketogenní dietě s poměrem 4:1. Hmotnost 20 kg (8. percentil, doporučeně 4. percentil), výška 123 cm (34. percentil).

Přirozená strava: 1160 kcal/den (58 kcal/kg/den), 20 g bílkovin/den (1,0 g bílkovin/kg/den), 9 g sacharidů/den (0,45 g sacharidů/kg/den), 116 g tuků/den (5,8 g tuků/kg/den).

5. Poruchy pyruvátdehydrogenázového komplexu

Pyruvátdehydrogenázový komplex (PDHc) je multienzymový komplex orientovaný na vnitřní membráně mitochondrií. Dochází zde k přeměně pyruvátu na acetyl-CoA. Poruchy PDHc patří do skupiny mitochondriálních onemocnění [1]. Dědičnost poruchy PDHc je X-vázaná, zatímco u poruch kofaktorů a přenašečů asociovaných s PDHc je přenos AR. Do klinického obrazu deficitu PDHc patří opoždění vývoje, hypotonie nebo hypertonie, křeče, mikrocefalie, ataxie, ataky hyperventilace při laktátové acidóze, dysmorfie, spasticita, polyneuropatie, atrofie optiku, nystagmus, ptóza, dystonie či strabismus [1]. U těžkých forem je popisován Leighův syndrom.



Diagnózu stanovujeme enzymatickým vyšetřením PDHc v izolovaných lymfocytech, svalové biopsii, kultivovaných fibroblastech. U dívek je třeba stanovit množství a složení PDHc pomocí elektroforézy a imunochemické analýzy [1].

Léčba:

Laktátovou acidózu je třeba kompenzovat alkalizační léčbou. U části pacientů se nasazuje ketogenní dieta. Asi u 5 % pacientů, u nichž je porucha na úrovni thiaminového přenašeče (kofaktoru PDHc), dochází ke zmírnění projevů při podávání thiaminu v dávce 50 mg/kg/den a biotinu [1].

■ Poruchy lipidového metabolismu

1. Familiární hypercholesterolémie

Jako familiární hypercholesterolémii označujeme skupinu poruch vychytávání LDL částic pomocí LDL receptoru. Poruchy vedou k hromadění LDL částic v krvi a k izolované LDL-hypercholesterolémii, přičemž hladiny HDL cholesterolu a triacylglycerolů mohou být normální. Familiární hypercholesterolémie zahrnuje 3 autozomálně dominantně přenosné poruchy: poruchu LDL receptoru, poruchu apolipoproteinu B-100 (ApoB) a poruchu proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [19]. Závažnější průběh má onemocnění u homozygotů. Výskyt familiární hypercholesterolémie (FH) je v evropské a severoamerické populaci až 1 : 200. K projevům FH patří podkožní a šlachové xantomy a *arcus senilis corneae* před 45. rokem věku a projevy předčasné aterosklerózy (ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu či cévní mozková příhoda před 50. rokem). U heterozygotů se první příznaky objevují v dospívání, u homozygotů již v dětství, infarkt myokardu se u nich může vyskytovat i před 20. rokem.

Onemocnění diagnostikujeme na základě klinického podezření a nálezu hypercholesterolémie, která u heterozygotů dosahuje 7–15 mmol/l a u homozygotů dokonce až 16–23 mmol/l celkového cholesterolu. Diagnózu můžeme potvrdit molekulárněgenetickou analýzou genů *LDLR*, *APOB* nebo *PCSK9* [19].

Léčba:

Základem léčby je nízkotuková dieta, režimová opatření se zvýšenou fyzickou zátěží a farmakoterapie založená na podávání statinů. U heterozygotů se může částečně uplatňovat pouze dieta s restrikcí tuku a cholesterolu (pokles LDL o 5–10 %).

Příjem cholesterolu by měl být maximálně 200–300 mg/den. V dietě omezujeme nejen volné tuky, především živočišné tuky a kokosový a palmový olej, ale také potraviny s vysokým obsahem nasyceného tuku, jako jsou uzeniny, masné výrobky, tučné mléčné výrobky, žloutky a výrobky z nich, polotovary, lahůdky, sladké a jemné pečivo, sušenky, rychlé občerstvení apod. Přehled obsahu cholesterolu ve vybraných potravinách přináší tabulka 6. Hladinu LDL cholesterolu pomáhá naopak snížit příjem tuků s polyneenasycenými mastnými kyselinami, zejména ω -3. Jejich zdrojem jsou především tučné mořské ryby jako losos, makrela, tuňák či sled, z rostlinných zdrojů řepkový olej, lněné a konopné semínko, avokádo. Příznivý vliv má ale i příjem ω -6 polynenasycených mastných kyselin (ω -6 PUFA), například ze slunečnicového oleje, semen a ořechů. Aby byl zachován příznivý vliv, měl by být příjem ω -3 polynenasycených mastných kyselin alespoň 0,5–2 % energetického příjmu a ω -6 PUFA 2,5–9 % příjmu energie.

2. Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom

Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom (SLOS) je nejčastější z poruch endogenní tvorby cholesterolu [1]. Je AR dědičný a je způsoben deficitem enzymu 7-dehydrocholesterolreduktázy.

V novorozeneckém věku se SLOS obvykle projevuje intrauterinní růstovou retardací a kraniofaciální dysmorfii. Změny postihují i morfologii prstů na ruce a nohou, časté jsou vrozené vývojové vady srdce a urogenitálního ústrojí, rozštěp patra či jazyka, malformace CNS a další vrozené vývojové vady. Míra postižení je mírná až těžká, výjimkou není porod mrtvého plodu nebo úmrtí novorozenců či kojenců [1]. Děti se SLOS velmi často neprosívají, mají poruchy růstu, potíže s pitím a častým zvracením. Často je nutné zavedení PEG či gastrostomie s fundoplikací. SLOS se projevuje rovněž výrazně opožděným psychomotorickým vývojem, mentální schopnosti jsou obvykle v pásmu středně těžké až těžké mentální retardace. Přítomna bývá hyperaktivita, hetero- či autoagresivita, úzkost, afektivní porucha. I při mírné mentální retardaci jsou přítomny poruchy učení a pozornosti. Časté jsou poruchy autistického spektra. Laboratorně je u většiny těchto dětí významně snížena hladina cholesterolu, naopak se kumulují prekursor cholesterolu, zejména 7-dehydrocholesterol v krvi [1].

Tab. 6 Obsah cholesterolu ve vybraných potravinách

Potravina	Obsah cholesterolu (mg/100 g nebo 100 ml potraviny)
Flora light 30 % tuku	1
Tvaroh tvrdý	3
Mléko plnotučné	14
Jogurt smetanový 10 % tuku	33
Losos, fileť s kůží	55
Králík bez kůže	57
Telecí kýta	59
Šunka drůbeží	73
Salám drůbeží	75
Kuřecí prsa bez kůže	77
Kuřecí stehno s kůží	83
Sýr balkánský 50 % t.v.s.	87
Sádlo vepřové	90
Smetana ke šlehání 30 % tuku	99
Majonéza	110
Paštika játrová	255
Máslo	274
Vejce slepičí celé	372
Játra kuřecí	497
Vejce slepičí – žloutek	1 281

Zdroj: Cholesterol. Nutridatabáze.cz. Ústav zemědělské ekonomiky a informací. <https://www.nutridatabaze.cz/vyhledavani-potravin/podle-nutrientu/?id=84> (cit. 21. 5. 2018).

Diagnostika je založena na klinickém podezření a typickém laboratorním nálezu, potvrzuje se molekulárněgenetickým vyšetřením.

Léčba:

Léčba spočívá především v symptomatické terapii, chirurgické či ortopedické léčbě jednotlivých vývojových vad a v sociální pomoci. Pacientům je třeba suplementovat cholesterol v dávce 20–150 mg/kg/den pomocí PZLÚ nebo podáváním žloutku [1]. Podávání cholesterolu vede nejen ke zvýšení hladiny celkového cholesterolu, ale zpětnou vazbou také ke snížení hladiny toxického 7-dehydrocholesterolu. Tento efekt je posílen i podáváním statinů.

3. Sitosterolémie

Sitosterolémie je AR dědičné onemocnění, způsobené mutací v některém z tande-



mových genů pro ATP-cassette vazebné proteiny – ABCG5 nebo ABCG8. Tyto transportní proteiny umožňují exkreci především non-cholesterolových sterolů z hepatocytů a epitelových buněk žlučníku do žluče nebo z enterocytů do střevního lumen. Defekt v *ABCG5/ABCG8* genu vede ke zvýšené absorpci non-cholesterolových sterolů ve střevě, ke snížení jejich exkrece žlučí, a tím k 30–100násobnému zvýšení plazmatických hladin fytosterolů. Narušena je i absorpce a exkrece cholesterolu.

Onemocnění se projevuje šlachovými a podkožními xantomy, hemolytickou anémií, makrotrombocytopenií, abnormálním krvácením, splenomegalií, předčasnou aterosklerózou, artralgiemi, artritidou, neprospíváním, hepatopatií [20, 21, 22]. Kromě hyperfytoosterolémie je u dětí většinou přítomna i hypercholesterolémie.

Diagnostika je založena na klinickém podezření a laboratorním nálezu. Diagnózu potvrzuje molekulárněgenetické vyšetření nálezem mutace v genu *ABCG5* nebo *ABCG8*.

Léčba:

Dieta s nízkým obsahem cholesterolu a fytosterolů přináší výrazný efekt, přesto je k normalizaci cholesterolémie nutná kombinace s léčbou ezetimibem, případně cholestyraminem [22, 23]. Ve stravě omezuje rostlinné i živočišné tuky, nepodáváme uzeniny a masné výrobky, žloutky, tučné mléčné výrobky, avokádo, ořechy a semena, obilné klíčky, měkkýše. Podáváme pouze velmi libové maso, ryby s nízkým obsahem tuku, nízkotučné nebo v menším množství polotučné mléčné výrobky, obiloviny, luštěniny, ovoce, zeleninu, vaječný bílek. Hladiny fytosterolů zůstávají i při důsledné dietě a kombinované léčbě alespoň mírně zvýšené.

4. Poruchy β -oxidace mastných kyselin

β -oxidace mastných kyselin je proces, při kterém dochází v mitochondriální matrix ke zkracování řetězce mastných kyselin, tvorbě acetyl-CoA (který vstupuje do Krebsova cyklu a je využíván k tvorbě ketolátů) a redukčních ekvivalentů ($\text{NADH} + \text{H}^+ + \text{FADH}_2$), které se dále využívají k oxidativní fosforylaci a tvorbě energie. β -oxidace mastných kyselin je v době hladovění hlavním zdrojem energie. Probíhá pouze za aerobních podmínek a je katalyzována 4 enzymy: acyl-CoA dehydrogenázou, enoyl-CoA hydratázou, 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázou a β -ketothiolázou [1]. Acyl-CoA dehydrogenázy dělíme podle délky uhlíkatého řetězce na dehydrogenázy velmi

dlouhých acyl-CoA (VLCAD), dehydrogenázy dlouhých 3-hydroxyacyl-CoA (LCHAD), dehydrogenázy středně dlouhých acyl-CoA (MCAD) a dehydrogenázy mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCAD). Deficity těchto jednotlivých dehydrogenáz mají za následek poruchu β -oxidace mastných kyselin o konkrétní délce řetězce. Mastné kyseliny s dlouhým a velmi dlouhým řetězcem navíc potřebují k transportu přes vnější a vnitřní mitochondriální membránu specifické přenašeče karnitin palmitoyltransferázu I (CPT I), karnitinacylkarnitin translokázu (CACT) a karnitin palmitoyltransferázu II (CPT II), jejichž deficit také způsobuje poruchu zpracování mastných kyselin s dlouhým a velmi dlouhým řetězcem. Mastné kyseliny s krátkým a středně dlouhým řetězcem prostupují mitochondriálními membránami bez potřeby specifických transportních proteinů.

Porucha β -oxidace mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD deficit)

U MCAD deficitu je narušen metabolismus mastných kyselin se sudým počtem uhlíků o délce C6–C12. Jedná se o nejčastější poruchu β -oxidace mastných kyselin. Projevy hypoglykémie se nejčastěji objevují mezi 3.–24. měsícem při prodloužení pauzy mezi krmením nebo při horečnatém infektu, zvracení nebo průjmu. Hypoglykémie jsou neketotické nebo hypoketotické [1] a projevují se změnou chování, pocením s třesem, progredují do poruchy vědomí s křečemi. U nediagnostikovaných pacientů končí až 20 % prvních atak úmrtím [24]. Při opakovaných hypoglykemiích může dojít k opoždění psychomotorického vývoje nebo k rozvoji sekundární epilepsie. U pozdní formy MCAD deficitu mohou být ataky rhabdomyolýzy. Laboratorně je v atace přítomna těžká hypoglykémie, metabolická acidóza, někdy elevace laktátu, mohou být zvýšené aminotransferázy, hladina amoniaku a kyseliny močové. Pacienti mohou mít hepatomegálii s malokapénkovou steatózou [1]. MCAD deficit je od r. 2009 součástí novorozeneckého screeningu. Laboratorně ho lze potvrdit nálezem zvýšené koncentrace oktanoyl-karnitinu a zvýšených poměrů acyl-karnitinů [24]. V moči jsou přítomny zvýšené hladiny kyseliny sebakové, suberové a adipové a glycinových konjugátů. Na molekulárněgenetické úrovni potvrzuje diagnózu MCAD deficitu nález mutace v genu *ACADM*.

Léčba:

Léčba spočívá v antihypoglykemickém režimu – podávání frekventní stravy s dostatečným obsahem škrobů s nižším glykemickým indexem, včetně podávání škrobů v noci. Do nočních dávek stravy přidáváme u batolat a větších dětí nevařený kukuřičný škrob, přes den u větších dětí a ve dne i v noci u novorozenců a kojenců přidáváme do stravy maltodextrin. U novorozenců a kojenců do 6 měsíců věku by interval mezi jídly neměl být delší než 3 hodiny, u starších kojenců 4 hodiny, u batolat 5 hodin, u předškolních dětí 6 hodin, u školních dětí 7 hodin a u mladistvých a dospělých 8 hodin. Ve snaze omezit prudké výkyvy glykémie omezuje příjem jednoduchých cukrů, výjimkou je jejich podávání při odvracení hypoglykémie. Omezení jednoduchých sacharidů je vhodné také z důvodu prevence nadváhy, která je u pacientů s poruchami β -oxidace mastných kyselin častá. Energetický příjem a mikronutrienty jsou doplňovány pomocí PZLÚ s obsahem tuku <0,1 g/100 g. Kontraindikováno je podávání MCT olejů a ve stravě rovněž omezuje jejich přirozené zdroje, jako je např. olivový olej. Podávání L-karnitinu se u MCAD nedoporučuje, a to ani při jeho mírně snížené hladině [1]. Při zvýšené fyzické aktivitě se podávají 10–25 % roztoky maltodextrinu, u některých pacientů preventivní infuze glukózy.

Porucha β -oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD deficit)

Jedná se o AR dědičnou metabolickou poruchu, při které je narušen metabolismus dlouhých mastných kyselin se sudým počtem uhlíků o délce C14–C22. První projevy se objevují v novorozeneckém až batolecím věku při delším lačnění nebo při zvýšených nárocích organismu (infekt, fyzická zátěž). LCHAD deficit se projevuje Reye-like syndromem – poruchou vědomí s hypoketotickou nebo neketotickou hypoglykemií, mírnou hyperamonémií, hepatopatií. Sonografické vyšetření nalézá hepatomegálii s mikrovezikulární steatózou v cytoplasmě. Přítomna může být hypertrofická kardiomyopatie, hromadící se toxické metabolity 3-hydroxykyselin, 3-hydroxyne-nasycených kyselin a jejich karnitinových derivátů poškozují také kosterní svaly za vzniku myopatie a atak rhabdomyolýzy. Komplikací onemocnění je také *retinitis pigmentosa* a polyneuropatie, zejména dolních končetin [1]. Ataky rhabdomyolýzy jsou poměrně časté i u dobře kompenzova-

plusoptix BINOKULÁRNÍ MĚŘENÍ REFRAKCE



- ✗ od roku 2001 světový lídr v binokulárním měření refrakce
- ✗ screening zraku dětí od 6 měsíců
- ✗ binokulární měření refrakce ze vzdálenosti 1 metru za 1 vteřinu
- ✗ s okamžitým výsledkem měření
- ✗ možnost záznamu prosvěcovacího testu

zoom zornic



Plusoptix S16 (stacionární)



Plusoptix A12 (mobilní)

Plusoptix je jediný přístroj v ČR s doporučeným postupem screeningového testu vypracovaný odbornými společnostmi (České společnosti dětské oftalmologie a strabologie, České společnosti ortoptistek, České kontaktologické společnosti, Asociace zrakových terapeutů a Společenstva českých optiků a optometristů a se souhlasem ČOS).



ných pacientů, a to buď při zvýšené fyzické námaze, nebo při akutních infektech. Akutní komplikací rhabdomyolýzy může být renální selhání. U gravidních heterozygotek s ploidem s LCHAD deficitem se může ve druhé polovině gravidity rozvinout syndrom AFLP (acute fatty liver of pregnancy), syndrom akutní steatózy jater nebo HELLP syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) [1].

Od roku 2009 je LCHAD deficit diagnostikován z novorozeneckého screeningu. V moči jsou přítomny 3-hydroxy-dikarboxylové a dikarboxylové kyseliny (adipová, sebaková, suberová), může být snížena hladina volného karnitinu. Molekulárněgenetické vyšetření nachází mutaci v genu HADHA. V případě, že se mutace nachází také v genu HADHB, mluvíme o deficitu mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP), který se skládá z podjednotek α a β a je lokalizovaný na vnitřní mitochondriální membráně.

Léčba:

Základem léčby je antihypoglykemický režim, stejně jako u deficitu MCAD. Shodné je frekventní podávání výživy s nočními dawkami, podáváním maltodextrinů a později nevařeného kukuřičného škrobu. Během dne by pacient měl jíst každé 3 hodiny a v noci by intervaly mezi jídly neměly být delší než 4 hodiny. Podává se rovněž PZLÚ s obsahem tuku $<0,1$ g/100 g s obsahem mikronutrientů. Navíc je nutná restrikce přirozených tuků, obvykle na cca 1 g/kg/den, příjem tuků a energie se navyšuje podáváním MCT olejů, jejichž metabolismus není u deficitu LCHAD narušen. MCT tuky se podávají obvykle rozdělené s jednotlivými dawkami stravy, jejich podávání je možné přizpůsobit fyzické zátěži. Pokud pacient netoleruje větší dávky MCT oleje, je možné část nahradit podáváním MCT tuků v práškové formě. Nutná je suplementace LC-PUFA a vitamínu E, nedoporučuje se suplementace karnitinu. V případě akutního infektu s netolerancí stravy, se zvracením nebo průjmem a při rhabdomyolýze je nutná hospitalizace a podávání vysokých dávek glukózy (6–12 mg/kg/min, dávka klesá s věkem) a inzulínu až do úpravy laboratorních parametrů a do obnovení plné tolerance stravy. Ani velmi dobrá dietní kompenzace nezabrání občasným metabolickým rozvratům při akutních infektech nebo zvýšené fyzické námaze, nelze se proto zcela vyhnout dlouhodobým komplikacím onemocnění (polyneuropatie, retinitis pigmentosa, myopatie). Nejnovější léčbou, která je však zatím předmětem vý-

zkumu, je podávání oleje s triheptanoátem (mastné kyseliny s lichým počtem uhlíků).

■ Poruchy metabolismu purinů

Většina poruch metabolismu purinů je autozomálně recesivně přenosná. Patří sem ale i X-vázaná onemocnění (např. Leschův-Nyhanův syndrom). Poruchy metabolismu purinů rozdělujeme na poruchy *de novo* syntézy, poruchy degradace a poruchy zpětné syntézy [1]. Hyperurikémie může být způsobena i poruchou exkrece kyseliny močové do moči.

Klinický obraz je velmi rozmanitý, projevy mohou být od velmi mírných až po těžké stavy s neurologickým postižením. Mezi časté symptomy poruch purinového metabolismu s hyperurikémií patří dnová artritida, vznik dnavých tofů v podkoží, ledvinné a močové urátové kameny. Neurologické postižení zahrnuje hypotonii nebo hypertonii, psychomotorickou retardaci, dystonii, choreoatetózu. U Leschova-Nyhanova syndromu je typická autoagrese.

Diagnostika vychází z klinického podezření. Laboratorní vyšetření nalézá hyper- nebo hypourikémii, zvýšenou exkreci kyseliny močové, zvýšené může být vylučování hypoxantinu a xantinu. Diagnózu potvrzuje molekulárněgenetické vyšetření příslušných genů.

Léčba:

Pacienti s hyperurikémií musejí dodržovat přísnou nízkopurinovou dietu s obsahem purinů nepřekračujícím 1000 mg/týden. Ze stravy jsou eliminovány především vnitřnosti, kvasnice, alkohol, silná káva, silný čaj, kolové nápoje, sardinky, ančovičky. Snížený musí být příjem masa a ryb, luštěnin, hub, ale i některého sušeného ovoce (rozinky) a některé zeleniny (hrášek, brokolice). Dieta je založena především na čerstvém ovoci a zelenině, mléčných výrobcích, obilovinách, podávat lze vejce a výrobky z nich (např. šmakoun), tofu. Z masa a ryb mají nižší obsah purinů krůtí, kuřecí a kachní maso, zajíc, vepřové a hovězí maso, úhoř, candát, štika. Denní porce masa by neměla přesáhnout 100 g (hmotnost před tepelnou úpravou). Naopak nevhodné jsou pro vysoký obsah purinů telecí a jehněčí maso, koňské maso, šproty, sardinky, tuňák. Z technologických úprav je vhodné vaření a dušení ve větším množství tekutin pro vyplavení purinů.

Přehled obsahu purinů ve vybraných potravinách přináší tabulka 7. Velmi důležitý je i zvýšený pitný režim, a to v průběhu celého

Tab. 7 Obsah purinů ve vybraných potravinách

Potravina	Obsah purinů (mg/100 g nebo 100 ml potraviny)
Jogurt 3,5 % tuku	8,1
Cottage	9,4
Banán	11
Cibule	13
Chléb, pečivo	21
Zelí bílé	22
Mandle	37
Špenát	57
Tofu	68
Kakao	71
Brokolice	81
Hovězí přední	110–120
Čočka sušená	127
Šunka vepřová dušená	131
Vepřové zadní	150
Kuřecí prsa s kůží	175
Ančovičky	239
Kuřecí játra	243
Hovězí játra	554
Sardinky šproty	804

Zdroj: Grahame R, Simmonds A, Carrey E, Clarke G. Gout. 1st ed. Class Publishing, 2003: 1–160. ISBN: 978-18-595-9067-6.

dne. Hladina kyseliny močové se ovlivňuje i pomocí purinových nebo nepurinových inhibitorů.

■ Závěr

Nutriční terapie má zásadní význam v léčbě řady dědičných poruch metabolismu, především u tzv. nemocí malých molekul. Základem léčby je dieta s restrikcí látky, jejíž metabolismus je narušen. Energetický příjem udržujeme tak, aby nedocházelo ke katabolismu ani k rozvoji nadváhy. Dieta je většinou doplněna podáváním potravin pro zvláštní lékařské účely, modulárními dietetickými, případně suplementací živin, které jsou v dietě nedostatečně zastoupeny.

Cílem nutriční terapie je celoživotní udržení normálních hladin metabolitů a dosažení normálního růstu a vývoje pacienta. Přinesli jsme přehled hlavních zásad nutričního managementu u nejčastěji se vyskytujících nutričně ovlivnitelných dědičných metabolických poruch.



Podpořeno: MZ ČR – RVO VFN 64165.

Seznam použitých zkratk:

AD – autozomálně dominantní
AMK – aminokyseliny
Apo B – apolipoprotein B-100
AR – autozomálně recesivní
ARG – argináza
ASL – argininosukcinát lyáza
ASS – argininosukcinát syntáza
BH₄ – tetrahydrobiopterin
CACT – karnitinacylkarnitin translokáza
CBS – cystathionin-β-syntáza
CPS I – karbamoylfosfát syntáza I
CPT I – karnitin palmitoyltransferáza I
CPT II – karnitin palmitoyltransferáza II
DHA – kyselina dokosahexanová
DHP – dihydropteridinreduktáza
DPM – dědičné poruchy metabolismu
DRI – doporučený referenční příjem
G-6-Páza – glukóza-6-fosfatáza
Gal – galaktóza
GALT – galaktóza-1-fosfát uridylyltransferáza
GMP – glykomakropeptid
GSD Ia – glycogen storage disease Ia (glykogenóza Ia)
Hcy – homocystein
HFI – hereditární fruktózová intolerance
HMG-CoA – 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA
HPA – hyperfenylalaninémie
Ile – isoleucin
LC-PUFA – vícenenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem
Leu – leucin
LCHAD – dehydrogenáza dlouhých 3-hydroxyacyl-CoA
LNAA – velké neutrální aminokyseliny
MCAD – dehydrogenáza středně dlouhých acyl-CoA
Met – methionin
MMA – methylmalonová acidurie
MSUD – maple syrup urine disease (leucinóza)
MTP – mitochondriální trifunkční protein
NAGS – N-acetylglutamát syntáza
OTC – ornitintraskarbamyláza
PA – propionová acidurie
PAH – fenylalaninhydroxyláza
PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin 9
PDHc – pyruvátdehydrogenázový komplex
PEG – perkutánní endoskopická gastrotomie
PEJ – perkutánní endoskopická jejunostomie
Phe – fenylalanin

PKU – fenylketonurie
PZLÚ – potravina pro zvláštní lékařské účely
SCAD – dehydrogenáza mastných kyselin s krátkým řetězcem
SLOS – Smithův-Lemliho-Opitův syndrom
T – tuky
tHcy – celkový homocystein
Tyr – tyrosin
UDP – uridindifosfát
Val – valin
VLCAD – dehydrogenáza velmi dlouhých acyl-CoA
ω-6 PUFA – omega-6 vícenenasycené mastné kyseliny

Literatura

- Honzík T, Zeman J a kol. Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2016:1–278. ISBN: 978-80-204-4178-4.
- Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited metabolic disorders: Aspect of chronic nutritional management. Nutr Clin Pract 2015 Aug;30(4):502–510.
- Honzík T, Zeman J. Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku. 1. vyd. Praha: IPVZ, 2013:1–96. ISBN: 978-80-87023-10-5.
- Acosta PB (ed) et al. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders. 1st ed. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers, 2010:1–476. ISBN-13: 978-0-7637-5777-9.
- Nützenadel W. Failure to thrive in childhood. Dtsch Arztebl Int 2011;108(38):642–649.
- MacLeod EL, Ney, DM. Nutritional management of phenylketonuria. Ann Nestle Eng 2010;68:58–69.
- Singh RH, Rohr F, Frazier DM et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med 2014;16(2):121–131.
- Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. Mol Genet Metab 2016;118:72–83.
- Morris AAM, Kožich V, Santra S et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis 2017;40:49–74.
- Fernandes J, Saudubray JM, van der Berghe G et al. Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4. vyd. Praha: Triton, 2008:1–607. ISBN: 80-738-7096-6.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence-and consensus-based approach. Mol Genet Metab 2014;112:210–217.
- Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. J Inherit Metab Dis 2007;30:880–887.
- Adam S, Almeida MF, Assoun M et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. Mol Genet Metab 2013;110:439–445.
- Van Calcar SC, Bernstein LE, Rohr FJ et al. A re-evaluation of life-long severe galactose restriction for the nutrition management of classic galactosemia. Mol Genet Metab 2014;112:191–197.
- Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 2014;16(11):1–29.
- Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional therapy for glycogen storage diseases. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008;47(1):15–21.
- Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. J Am Diet Assoc 1993 Dec;93(12):1423–1430.
- Brožová K, Hadač J. Ketogenní dieta. Neurol praxi 2013;14(2):89–91.
- Youngblom E, Pariani M, Knowles JW. Familial hypercholesterolemia. GeneReviews Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174884>, cit. 14. 3. 2018.
- Nghiem-Rao TH, Patel SB. Investigating sitosterolemia to understand lipid physiology. Clin Lipidol 2013;8(6):649–658.
- Yoo E-G. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2016;21:7–14.
- Floriánková M, Urbanová Z, Bláhová Š a kol. Sitosterolemie: klinická, biochemická a molekulárně genetická charakteristika 3letého chlapce s významnou hypercholesterolemií. Čes-slov Pediat 2017;72(8):495–503.
- Merkens LS, Myrie SB, Steiner RD et al. Sitosterolemia. GeneReviews – NCBI Bookshelf online. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131810/>, cit. 3. 5. 2017.
- Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S et al. Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab 2012;107:237–240.



Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch v České republice

**Ing. Karolína Pešková¹, Ing. Petr Chrastina¹, RNDr. Josef Bártl, Ph.D.¹,
prof. RNDr. Tomáš Adam, Ph.D.², Doc. MUDr. Felix Votava, CSc.³,
prof. MUDr. Tomáš Honzik, Ph.D.¹, prof. MUDr. Viktor Kožich, CSc.¹**

¹Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

²Laboratoř dědičných metabolických poruch OKB, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

³Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

■ SOUHRN

Novorozenecký screening dědičných metabolických poruch je preventivní celopopulační program, který umožňuje včasnou diagnostiku a účinnou léčbu pacientů s tímto typem vzácných nemocí a který podstatně zlepšuje kvalitu jejich života. Novorozenecké screeningové programy se díky pokrokům v technologiích a léčbě celosvětově rozšiřují.

V České republice byl novorozenecký screening zahájen v roce 1975 vyhledáváním fenylketonurie, pro další dědičné metabolické poruchy se rozšiřoval v letech 2009 a 2016. Nyní se vyhledává 15 cílových dědičných metabolických poruch, screeningový program může zachytit i další onemocnění, která nejsou primárně vyhledávána.

Základní metodou pro novorozenecký screening dědičných metabolických poruch je stanovení vybraných metabolitů pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie nebo stanovení enzymových aktivit v suché krevní kapce. Správná technika odběru krve na speciální filtrační papírky je základním předpokladem pro získání relevantních výsledků. Jako všechny screeningové programy i novorozenecký screening poskytuje falešně pozitivní nálezy, pravděpodobnost falešné positivity při screeningu dědičných metabolických poruch je v současnosti 1 : 1 000. Mnohem vzácnější jsou nálezy falešně negativní, ale i na ně je třeba v klinické praxi myslet.

Od roku 2010 bylo novorozeneckým screeningem zachyceno celkem 268 pacientů s některou z cílových nemocí nebo klinicky relevantním stavem, jako je deficit vitamínu B₁₂ či parciální deficit biotinidázy.

Celková incidence 15 dědičných metabolických poruch zjišťovaných novorozeneckým screeningem v populaci České republiky je přibližně 1 : 2 500 a je srovnatelná s dobře fungujícími zahraničními screeningovými programy.

Klíčová slova

dědičné metabolické poruchy, novorozenecký screening, tandemová hmotnostní spektrometrie, suchá krevní kapka, vzácné nemoci

■ SUMMARY

Newborn screening of inherited metabolic diseases in the Czech Republic

Newborn screening of inherited metabolic diseases is a preventative program; it enables an early diagnosis and effective treatment of patients with these rare diseases and thus improves their quality of life. Newborn screening programs are expanding worldwide due to the progress in technology and treatment.

In the Czech Republic, the newborn screening program started by detecting phenylketonuria in 1975 and expanded gradually by addition of other inherited metabolic disorders in 2009 and 2016. At present 15 inherited metabolic disorders are searched for as primary targets, however, the screening program may detect other diseases that are not primarily searched for.

Determination of metabolites by tandem mass spectrometry or of enzyme activities by fluorimetry in dried blood spots are the primary approaches for newborn screening of inherited metabolic disorders. The quality of dried blood spots is the prerequisite for achieving relevant results.

Newborn screening may generate false positive results; the likelihood of false positivity in screening of inherited metabolic disorders is currently 1 : 1 000. False negative results are rare, but it is necessary to think about such possibility.

Since 2010, a total of 268 patients with targeted diseases or relevant condition such as vitamin B₁₂ deficiency or partial biotinidase deficiency were detected.

The overall incidence of 15 inherited metabolic disorders in newborn screening in the

population of the Czech Republic is approximately 1 : 2 500 and it is comparable to well-functioning screening programs abroad.

Key words

inborn errors of metabolism, newborn screening, tandem mass spectrometry, dried blood spot, rare diseases

■ Úvod

Novorozenecký laboratorní screening je komplexní program sekundární prevence, který slouží k vyhledávání novorozenců se zvýšeným rizikem vybraných onemocnění. Novorozenci s abnormálním výsledkem screeningu se následně vyšetřují dalšími konfirmačními metodami, které původní podezření potvrdí nebo vyloučí. V případě potvrzení diagnózy je bezodkladně zahájena specifická a efektivní léčba, jejímž cílem je zlepšení kvality života nemocných.

■ Historie novorozeneckého screeningu a postupné rozšiřování novorozeneckého screeningového programu v České republice

Za zakladatele novorozeneckého screeningu (NS) je považován prof. Robert Guthrie z Univerzity v Buffalu v USA, který v roce 1963 vypracoval jednoduchou, levnou a spolehlivou metodu pro NS fenylketonurie. Screening fenylketonurie se stal prvním a dosud je i nejrozšířenějším novorozeneckým screeningem ve světě. Velký rozmach screeningu dědičných metabolických poruch nastal od 90. let 20. století, kdy se začala rutinně používat metoda tandemové hmotnostní spektrometrie [1]. V České republice byl v roce 1975 jako první zaveden NS fenylketonurie, na přípravě a spuštění tohoto screeningu se podíleli doc. Blehová, prof. Hyánek a Ing. Mrskoš. V roce 1985 byl zahájen screening kongenitální hypotyreózy, v roce 2006 kongenitální adrenální hyperplazie, v roce



2009 screening cystické fibrózy a program byl rozšířen o dalších 9 dědičných metabolických poruch (DMP). K poslednímu rozšíření NS programu v České republice o pět nemocí z okruhu DMP došlo v roce 2016.

■ Organizace screeningového programu

Novorozenecký laboratorní screening je občas mylně považován za běžné laboratorní vyšetření. Screeningový program je však komplexní systém, který se skládá z řady na sebe navazujících prvků a vyžaduje spolupráci mnoha profesí. V roce 2010 zřídilo Ministerstvo zdravotnictví Koordinační centrum novorozeneckého screeningu pro Českou republiku ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, které zajišťuje informovanost odborné a laické veřejnosti o NS, včetně udržování webové stránky (www.novorozeneckyscreening.cz), nastavuje pravidla organizace odběru vzorků a jejich analýz, doporučuje systém následné péče o pacienty zachycené screeningem, koordinuje ve spolupráci s plátcí a regulátorem zdravotní péče financování NS a konečně průběžně vyhodnocuje účinnost celého screeningového programu.

■ Výběr nemocí vhodných pro screening

Výběr nemocí vhodných pro NS není triviální záležitost, jak ukazuje velká rozmanitost spektra a počtu nemocí screenovaných v různých programech. V USA se screenuje přes 50 různých onemocnění, v EU typicky mezi 5–30 nemocemi [2, 3]. Výběr nemocí je ovlivněn řadou faktorů zejména charakteru organizačního a finančního. Klasická kritéria pro různé screeningové programy

byla navržena již v šedesátých letech 20. století dr. Wilsonem a Jungnerem [4], o relevanci některých kritérií se vedou vzhledem k vývoji technologií debaty. Níže uvádíme klasická kritéria a jejich interpretaci pro tvorbu novorozeneckých screeningových programů ve 21. století:

- Vyšetřované onemocnění musí být jasně definované; toto kritérium naráží na problémy u některých dědičných metabolických poruch, u nichž existují formy enzymových deficitů s vysokými zbytkovými aktivitami mutovaných enzymů bez jasného klinického korelátu.
- Onemocnění představuje významný zdravotněsociální problém.
- Onemocnění má v dané populaci dostatečnou frekvenci, typicky se ve vyspělých zemích považovalo za obvyklou hranici výskytu 1:50 000–1:100 000 novorozenců; toto kritérium bylo dodržováno v minulosti z důvodů ekonomických v případech, že pro vyhledávání každé nemoci byl potřebný jiný laboratorní test. Nástup metodiky tandemové hmotnostní spektrometrie, která umožňuje stanovit současně v jedné analýze několik desítek metabolitů, toto kritérium významně zpochybnil.
- Záchyt onemocnění v časném, presymptomatickém stadiu umožňuje zahájit včas léčebná opatření, která zásadním způsobem pozitivně ovlivní průběh nemoci. Léčebná opatření musejí být efektivní, běžně dostupná a zajištělná pro všechny zachycené jedince. Wilson a Jungner považovali toto kritérium za nejdůležitější ze všech navržených. Péče o pacienty je většinou soustřeďována do specializovaných center s cílem dosažení maximální efektivity a kvality léčby.
- Existuje obecně uznaný screeningový test, tj. onemocnění je v preklinickém stadiu

detekovatelné obecně uznaným laboratorním testem. Test musí splňovat další kritéria, jako je jasně definovaná hranice mezi pozitivitou a negativitou (tedy rozhodovací rozmezí, tzv. cut-off limit) a obecně akceptovatelná zátěž pro zdravou populaci. Pro efektivitu samotného laboratorního screeningu se využívají hodnoty, jako je frekvence opakování odběru pro nejasný výsledek (tzv. recall-rate) a falešné pozitivita a negativita testu.

- Společnost je schopna zajistit provádění laboratorního testu u všech svých novorozenců po stránce organizační a ekonomické, náklady a úspory z provádění screeningu jsou z pohledu zdravotního systému a celé společnosti vyvážené.
- Efektivita a účinnost NS jsou průběžně a pravidelně vyhodnocovány.

■ Organizace NS v české republice

Novorozenecký laboratorní screening probíhá v ČR na základě metodického návodu uveřejněného ve Věstníku MZ ČR 06/2016 [5]. Pro odběr krve se používají dvojité samopropisovací screeningové kartičky, jedna kartička se zaschlými krevními skvrnami se zasílá do příslušných imunoanalytických laboratoří ke screeningu kongenitální hypotyreózy, kongenitální adrenální hyperplazie a cystické fibrózy (viz tab. 1, v dalším textu se těmito třem onemocněním nebudeme věnovat), druhá kartička se odesílá do laboratoří tandemové hmotnostní spektrometrie ke screeningu 15 cílových DMP.

Laboratoře novorozeneckého screeningu vyšetřují vzorky typicky v den dodání materiálu, nejpozději následující pracovní den. Vzhledem k době transportu poštou (typicky 2–3 dny) a možnosti opakování abnormál-

Tab. 1 Přehled laboratoří v České republice provádějících novorozenecký screening

Laboratorní vyšetření dědičných metabolických poruch metodou tandemové hmotnostní spektrometrie	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze Klinika dětského a dorostového lékařství – Diagnostické laboratoře DMP	Fakultní nemocnice Olomouc Oddělení klinické biochemie a imunologie – Laboratoř dědičných metabolických poruch
Laboratorní vyšetření kongenitální hypotyreózy, kongenitální adrenální hyperplazie a cystické fibrózy fluoroimunoanalytickou metodou	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Klinika dětí a dorostu – Laboratoř novorozeneckého screeningu	Fakultní nemocnice Brno Pracoviště Dětská nemocnice – Oddělení klinické biochemie
Molekulárněgenetická analýza genu CFTR v suchých kapkách krve*	Fakultní nemocnice Motol Ústav biologie a lékařské genetiky – Centrum cystické fibrózy	Fakultní nemocnice Brno Pracoviště Dětská nemocnice – Oddělení lékařské genetiky

* pouze u vzorků s abnormálně vysokou hladinou imunoreaktivního trypsinogenu (cca 1 % všech novorozenců)



ních nálezů bývají výsledky vyšetření NS k dispozici obvykle do jednoho týdne od odběru krve novorozenci. Negativní výsledky laboratoře z organizačních důvodů nesdělují, v případě nejasného či pozitivního nálezu je kontaktováno odesílající pracoviště s žádostí o nový materiál na zopakování vyšetření, případně doplnění dalších speciálních vyšetření, která podezření na dané onemocnění potvrdí nebo vyvrátí. Postup se může lišit podle typu onemocnění, naléhavosti podezření a konkrétní klinické situace probanda; doporučením může být i bezodkladná klinická kontrola v místě bydliště nebo urgentní hospitalizace novorozence (v případě akutně probíhajících DMP, jako jsou organické acidurie nebo poruchy cyklu močoviny).

■ Odběr kapilární krve na NS

Podrobnosti k odběru vzorků a k zajištění novorozeneckých screeningových kartiček

jsou uvedeny na webu www.novorozenec-kyscreening.cz.

Krevní vzorky se novorozenci odebírají 48–72 hodin po porodu na speciální filtrační papírek tzv. novorozeneckou screeningovou kartičkou. Patička novorozence se nahřeje, místo odběru vydezinfikuje a lancetou se napichne patička. Filtrační papírek se nechá nasáknout krví tak, aby bylo předtištěné kolečko na papírku plné, krev musí skrz papírek prosáknout. Filtrační papírky s krví se nechají volně uschnout na čistém a nesavém povrchu a nejpozději do 24 hodin od odběru se suché krevní kapky (dried blood spot, DBS) odesílají běžnou poštou do příslušných screeningových laboratoří.

Správná technika odběru a dalšího zpracování kapilární krve je základním předpokladem pro správné stanovení koncentrace analytů v suché krevní kapce. Novorozenecká screeningová kartička je vyrobena ze speciálního filtračního papíru, který má přesně danou nasákavost a další

parametry. Proto opakované nebo oboustranné nasáknutí kartičky nebo její sušení horkým vzduchem může zásadně zkreslit výsledky vyšetření a na rozdíl od jiných biologických materiálů nemusí být nedodržení správné preanalytické přípravy odběru na první pohled rozpoznatelné.

Odběr materiálu na NS se může opakovat z řady důvodů, např. na základě vyžádání laboratoře pro nedostatek materiálu, nedodržení preanalytické fáze, pro opakování vyšetření nebo z důvodu rescreeningu („druhý screening – second screening“). Jedná se o plánovaný a závazný druhý odběr screening, který je prováděn podle metodiky screening uvedené ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR a na základě klinického stavu novorozence, a to nezávisle na výsledku prvního screening. Rescreening indikuje ošetřující lékař novorozence a o důvodu rescreeningu musí laboratoř informovat údajem na novorozenecké screeningové kartičce. Rescreening se např.

Tab. 2 Přehled vyšetřovaných DMP a jejich výskyt v populaci v rámci novorozeneckého screeningu v České republice (10/2009–12/2017)

Skupina onemocnění	Onemocnění	Počet pacientů	Výskyt v populaci
Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin	Fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA)	167	1 : 5 500
	Homocystinurie z deficitu cystathionin β -syntázy (CBS) [§]	1	1 : 180 000
	Homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHF) [§]	0	-
	Deficit vitamínu B ₁₂ [*]	3	1 : 60 000
	Glutarová acidurie typ I (GA I)	6	1 : 150 000
	Isovalerová acidurie (IVA)	5	1 : 180 000
	Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)	7	1 : 130 000
	Hydroxyprolinémie*	4	1 : 230 000
Dědičné poruchy cyklu močoviny	Citrulinémie I. typu (CIT) [§]	0	-
	Argininjantarová acidurie*	2	1 : 90 000
	Argininémie (ARG) [§]	0	-
Dědičné poruchy metabolismu mastných kyselin	Deficit acyl-CoA-dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)	41	1 : 22 000
	Deficit 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)	12	1 : 77 000
	Deficit acyl-CoA-dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)	4	1 : 230 000
	Deficit karnitinpalmitoyltransferázy typ I (CPT I)	0	-
	Deficit karnitinpalmitoyltransferázy typ II (CPT II)	0	-
	Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)	0	-
Dědičná porucha metabolismu vitamínů	Deficit biotinidázy (BTD) [§]	16	1 : 11 000
Celkem		268	1 : 2 500

* Onemocnění, která nejsou primárními cílovými nemocemi v NS.

§ Onemocnění ve screeningu od 6/2016.



provádí u novorozenců s porodní hmotností nižší než 1 500 g a opakuje se nezávisle na věku až při dosažení této hmotnosti.

■ Výsledky NS dědičných metabolických poruch za období 2010–2017

Metoda tandemové hmotnostní spektrometrie je v oblasti novorozeneckého screeningu DMP zcela nezastupitelná, touto metodou je nyní vyšetřováno 14 z 15 DMP, pouze deficit biotinidázy je testován fluorimetricky. Na úrovni metabolitů lze vyšetřením DBS zachytit novorozence s vybranými typy aminoacidopatií, organických acidurií a poruch β -oxidace mastných kyselin [6]. Metodika tandemové hmotnostní spektrometrie může kromě cílových 14 DMP zachytit dalších přibližně 20 onemocnění, která z různých důvodů nesplňují kritéria cílové nemoci (např. nejsou spolehlivě diagnostikována všichni pacienti, onemocnění není dobře léčitelné nebo se naopak může jednat o biochemický fenotyp s nejasnou klinickou manifestací). Od konce roku 2009 bylo v rámci novorozeneckého screeningu do konce roku 2017 vyšetřeno **914 456** novorozenců, u **875** novorozenců bylo vysloveno podezření na některou z vyšetřovaných DMP a u **268** pacientů (tj. u 31 %) byla diagnóza potvrzena. Největší zastoupení mají pacienti s fenylketonurií (v počtu 167) a s deficitem acyl-CoA-dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (v počtu 41). Screening zachytil též pacienty s klinicky relevantními situacemi, které nejsou primárními cílovými nemocemi (např. deficit vitamínu B₁₂ či parciální deficit biotinidázy). Celková incidence 15 dědičných metabolických poruch zjišťovaných novorozeneckým screeninem v populaci České republiky je přibližně 1 : 2 500 a je srovnatelná s dobře fungujícími zahraničními screeningovými programy.

Jako všechny screeningové programy i novorozenecký screening poskytuje falešně

pozitivní nálezy, pravděpodobnost falešné positivity při screeningu dědičných metabolických poruch je v současnosti 1 : 1 000. Mnohem vzácnější jsou nálezy falešně negativní, za dobu 8 let rozšířeného NS nebyli zachyceni dva pacienti s lehkou formou leucinózy, která nebyla v době odběru materiálu u novorozence biochemicky diagnostikovatelná. Takovéto mírnější formy DMP mohou zůstat při screeningu nerozpoznané a je na ně třeba v klinické praxi myslet.

■ Péče o pacienty s DMP

V rámci novorozeneckého screeningu jsou pacienti s DMP diagnostikováni na úrovni metabolitů vyšetřených v DBS. Bezprostředně po zjištění patologického nálezu laboratoř aktivně zkontaktuje lékaře, který o dítě pečuje, nebo přímo rodinu dítěte. Diagnóza pacientů s DMP je následně konfirmována na úrovni enzymu či genu v několika specializovaných laboratořích v České republice nebo v zahraniční spolupracující laboratoři.

Následnou péči pro pacienty s prokázanou DMP zajišťují specializovaná pracoviště, jejich péče je centralizována na Klinice dětského a dorostového lékařství VFN ve spolupráci s dalšími pracovišti včetně FN Olomouc, která zajišťuje péči o některé pacienty s deficitem MCAD. Pacienty s fenylketonurií sledují kromě VFN také FN Královské Vinohrady, FN Brno.

Diagnostikovaní pacienti s DMP jsou ve sledování specializovaného lékaře a současně je důležitý kontakt specialisty s praktickým lékařem pacienta, oba lékaři společně konzultují léčebné postupy při běžných dětských onemocněních, očkováních apod.

■ Závěr

Novorozenecký laboratorní screening v České republice úspěšně vyhledává pacienty s 15 cílovými DMP a dosahuje tzv. detection rate 1 : 2 500, výskytu srovnatel-

ného s úspěšnými zahraničními programy, při akceptovatelné falešné pozitivitě přibližně 1 : 1 000.

Tento program představuje spolu s genetikým poradenstvím a prenatální diagnostikou nejefektivnější přístup našeho zdravotnictví k vybraným DMP.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

■ Literatura

1. Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid and amino acid metabolism. *J Child Neurol* 1999; 14 (Supl 1): 4–8.
2. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. *J Inher Metab Dis* 2012; 35 (4): 603–611.
3. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015; 39 (3): 171–187.
4. Wilson JMG, Jungner J. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization, Public Health Papers 1968; No. 34. http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf. Accessed August 26, 2018.
5. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR z roku 2016, částka 6, ze dne 31. května 2016; 2–11.
6. Beaudet AL, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry, and molecular basis of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. McGraw-Hill, 1995.

Čes-slov Pediat 2018;73(6):390–394

Poznámka redakce: V současné době se jedná o zařazení detekce spinální muskulární atrofie do novorozeneckého screeningu. Pokud bude návrh schválen, měl by platit již od 1. 1. 2022.

Sdružení praktických lékařů pro děti a dorost ČR a OSPDL ČLS JEP

si vás dovolují pozvat na odborné semináře v roce 2021. Semináře se konají vždy první čtvrtek v měsíci v Lékařském domě, Sokolská 31, Praha 2, stanice metra „C“ I. P. Pavlova, od 16:30. Vzdělávací akce mají charakter postgraduálního vzdělávání a jsou garantovány ČLS JEP ve spolupráci s ČLK (ohodnoceny kredity) jako akce kontinuálního vzdělávání.

Odborný garant: MUDr. Klára Procházková, MUDr. Bohuslav Procházka

2. září 2021

Obezita

MUDr. Jan Boženský



OSPDL ČLS JEP



Sluch a metabolické onemocnění v obraze diagnózy galaktosémie – kazuistika

PaedDr. Bc. Eva Stryková

Ambulance klinické logopedie Přerov

Abstrakt

Metabolické pochody souvisejí se všemi životními procesy organismu, s jeho funkcemi. V posledních letech se rozšiřuje spektrum nově objevených typů metabolických defektů. Zpřesňuje se jejich diagnostika a novorozenecký screening odhaluje stále více pacientů. Význam široké a různorodé problematiky související s dědičnými poruchami metabolismu (DPM) se v dnešní době postupně dostává do povědomí dalších odborných zdravotnických profesí a díky emancipujícím se patientským skupinám i do povědomí rizikových skupin a laiků. S projevy metabolických onemocnění je často spojeno multisystémové postižení (nervy, cévy, mozek, srdce, játra, svaly, kosti, kůže aj.), včetně smyslových systémů (zrak, sluch). Hloubka, rozsah, ale zejména rozmanitost vývoje příznaků DPM a jejich proměnlivost v čase přináší výzvu lékařům, ambulantním specialistům, aby při rozvaze zejména nad nespecifickými symptomy klinických projevů pomýšleli i na možnou etiologii DPM. K identifikaci případné metabolické podmíněnosti u postižení sluchového systému může přispět i klinický logoped podchycením spektra symptomů a dynamiky vývoje.

Klíčová slova

dědičná porucha metabolismu (DPM), galaktosémie, novorozenecký screening, sluch, symptomy, etiologie, klinický logoped

Úvod

DPM jsou většinou poruchami dlouhodobými. Ovlivňují život nejen postiženého jedince, ale i jeho pečujícího okolí. Metabolické pochody souvisejí se všemi životními procesy organismu, s jeho funkcemi. Poruchy v oblasti látkové přeměny (vrozené nebo získané) a jejich následky se mohou projevit už ve velmi časném období. Mohou také probíhat nerozpoznaně, skrytě, s **manifestací až v dalších fázích života**. Projeví se při alarmujícím nahromadění či

úbytku látek nebo toxickým účinku jejich metabolitů.

K náhlému zvratu ze stavu „plného zdraví“ může přispět spouštěč v podobě zvýšené zátěže organismu, kterými jsou infekce, hořečky, průjem, zvracení aj.

Honzík, Zeman a kol. (2016) ve své knize uvádějí, že přibližně z **tisícovky odhalených DPM** se většina těchto nemocí/defektů vyskytuje vzácně. I když většina jednotlivých DPM patří mezi vzácná onemocnění, celkově pro svůj velký počet **postihují až 1 % populace**.

Všechna metabolická onemocnění nejsou vyléčitelná, léčba bývá většinou celoživotní. Specifickou léčbou jsou *enzymová substituční terapie, redukce nahromaděných substrátů, transplantace*. U přibližně stovky DPM je účinná **dietní terapie** s oporou terapie nutriční.¹ Z pohledu klinického dělení DPM se jedná o nemoci tzv. malých molekul. Ty jsou spojeny s narušením aktivity enzymu v metabolické dráze látek, které jsou přijímány stravou. Vedle poruch metabolismu aminokyselin (např. fenyketonurie), poruch lipidového metabolismu (např. hypercholesterolémie) a poruch metabolismu purinů se řadí i **poruchy metabolismu sacharidů** (klasická galaktosémie, hereditární fruktózová intolerance, glykogenózy aj.).

Některé DPM jsou u novorozenců dětí cíleně vyhledávány a jsou zařazeny do novorozeneckého screeningu.

Novorozenecký screening

Screening je vedle aktivního vyhledávání nemocí současně i preventivním opatřením proti prohloubení poruch, rozvinutí klinických symptomů a svůj význam přináší v rámci prenatální diagnostiky a genetického poradenství.

Vzhledem k DPM se provádí **novorozenecký laboratorní screening (NLS)**,² screening v *užším slova smyslu*. V návaznosti na historii tohoto způsobu vyhledávání nemocí v ČR se v letech 2009 a 2016 seznam nemocí rozšířil. V současnosti je to **15 nemocí**

z okruhu DPM. Projevy DPM lze zachytit i v rámci screeningu v širším smyslu. Zde spočívá těžiště vyhledávání na lékařích a dalších specialistech.³

Od roku 2012 byl v ČR zaveden také **celoplošný screening sluchu novorozenců** (Věstník MZ, č. 7/2012) a od roku 2018 screening sluchu pětiletých dětí (Věstník MZ, č. 11/2018). Ani při tomto sítu nemusejí být některá poškození sluchového systému rozpoznána nebo se v daném čase neprojevují, jak ukazuje plíživý vývoj některých DPM. K četným případům sluchových poruch se váže idiopatická etiologie.

Galaktosémie

První popis nemoci byl zveřejněn ve dvacátých letech 20. století. S odstupem několika desítek let další mezinárodní studie nemoc biochemicky objasnily (druhá polovina a konec 20. st.).⁴

V současné době je podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10), zařazena do kapitoly č. IV: Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek, podkapitoly E70–E90: Poruchy přeměny látek – metabolismu, skupina E74: Jiné poruchy metabolismu uhlovodanů, E74.2 Porucha metabolismu galaktózy – Galaktosémie.

Jedná se o vzácnou poruchu s *autozomálně recesivním typem* dědičnosti.⁵ Vzniklá patogenní mutace v DNA somatických buněk se projeví u obou pohlaví. V případě galaktosémie má však mužské pohlaví optimističtější prognózu. Podstatou nemoci je **zablokování metabolismu galaktózy**.

Galaktóza je sacharid, který se vyskytuje v mléčném cukru (laktóze). Ve střevě dochází k jeho enzymatickému štěpení a dalšímu zpracování. Pokud enzym pro metabolismus galaktózy chybí nebo jeho aktivita je nedostatečná, potom nedojde k fyziologické metabolické přeměně cukrů.

Galaktosémie byla původně vyhraněnou klinicko-genetickou jednotkou. Později se její forma diferencovala na tři typy.⁶



Nejčastějším typem je galaktosémie I – klasická galaktosémie.

V současnosti byly popsány **stovky mutací** genu 9. chromozomu s různou mírou enzymové aktivity (enzym galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferáza, GALT). Jejich projevy nejsou tak dramatické jako u klasické galaktosémie, ale o to **obtížněji poskytují diagnostická vodítka**.

Klasická forma galaktosémie není v současné době v ČR **zařazena** do celoplošného novorozeneckého **screeningu**. Nízká frekvence výskytu jejích typů, od 1 : 16 000 do 1 : 100 000, řadí nemoc mezi vzácná genetická onemocnění (Lebl a kol., 2018). Některé státy galaktosémii do svých screeningových programů zahrnují (USA, Německo).⁷

Po narození „zdravého“ novorozence dojde po počátečních příjmech laktózy (kojení, mléčný příkrm) k iniciaci procesu selhávání metabolismu sacharidů s následným multiorgánovým poškozením. Klinický obraz a průběh nemoci je pak různě závažný, zřejmě je celkové neprosívání dítěte.

■ Galaktosémie I – klasická galaktosémie

Jednou z příčin selhání metabolismu sacharidů je nedostatečná aktivita důležitého enzymu metabolismu – GALT. Vzniklá blokáda neumožní přeměnu galaktózy na glukózu. Tím dochází k hromadění galaktózy-1P v různých orgánech.

Toxické účinky tohoto hromadění vedou k poruchám mentálním, smyslovým a somatickým.

Prvními častými *příznaky* jsou nízká hmotnost, intestinální projevy (zvracení, průjem, odmítání stravy). Dále apatie, ikterus (žloutenka), jaterní dysfunkce, dysfunkce ledvin (galaktosurie), hypoglykémie, katarakta (šedý zákal), hepatosplenomegalie (zvětšení jater a sleziny), ascites (volná tekutina v břišní dutině), hemoragická dietéza (krvácivost), mozková dysfunkce (edém, apatie, kóma).

Galaktosémie I rozlišuje *dvě formy*: akutní a subakutní. *Akutní forma* probíhá velmi rychle. K akcentaci výše popsaných projevů dochází už během prvních týdnů života. K rozvoji dochází po vypití cca 250 ml mateřského mléka nebo mléčné výživy. *Subakutní forma* je častější, ač zpočátku se projevuje jako lehčí. Diagnostikování je proto v tomto případě obtížnější. Reakce na enzymovou deficienci začínají od prvních týdnů mezi

1. a 3. měsícem života (zvracení, prolono- vaný ikterus, apatie, hepatomegalie s následnou dysfunkcí jater).

Plíživá galaktózová toxicita se projevuje poškozením zejména mozku, střev, jater, ledvin, svalů a kostí, gonád a v neposlední řadě i smyslových orgánů a jejich funkcí (zrak, sluch). Z toho resultují poruchy senzorické, kognitivní, neurologické, psychiatrické, gynekologické, poruchy pohybového ústrojí.

■ Terapie

Léčba spočívá v eliminační dietě, vyloučení laktózy z potravy. Je nutné ukončit kojení a převést novorozence na bezlaktózovou a bezgalaktózovou dietu. Mléčné cukry a laktózu obsahuje hlavně mléko, všechny druhy mléčných výrobků, luštěniny, vnitřnosti. Nebezpečné pro tento stav jsou tzv. *skryté zdroje* v ovoci a zelenině.

Rozsah a stupeň poškození je závislý jak na faktorech neovlivnitelných, tak i na faktorech ovlivnitelných. Ovlivnitelnost umožňuje **nutriční management**. U nemocí malých molekul spočívá v dietní regulaci, dodání potřebných látek a doplnění živin, které vzhledem k **celoživotní dietě** v příjmu potravy chybějí. Cílem je dosažení normálních hladin a zabezpečení optimálního vývoje. Dieta umožňuje eliminovat akutní klinické projevy. Mezinárodní studie však přinesly poznatky, které dokazují, že ani striktní včasná opatření (i např. bezlaktózová dieta během těhotenství rizikové matky) nezabrání rozvoji dlouhodobých komplikací. Některé studie poukazují na *in utero toxicitu* a *endogenní* tvorbu galaktózy (tělo si tvoří vlastní galaktózu). (Bayerová, 1999, Honzík, Zeman, 2016)

Bez výborné *compliance* (uvědomělé spolupráce, pochopení léčebného režimu), *adherence* (dodržení pokynů lékaře, léčebných pravidel) pacienta se úspěšné léčení neobejde. Tuto situaci mohou ovlivnit svou podporou i participující odborníci.

■ Popis případu chlapce s galaktosémií

Následující text se v popisu případu zaměří převážně na komplikace nemoci v souvislosti s problematikou sluchu.

Výběr z anamnézy

Na základě doporučení PLDD byl přijat v roce 1994 do ambulantní klinickogopedické péče tříletý chlapec (dizygotické dvojče B)

s Dg. OVŘ, Dg. galaktosémie, Dg. centrální hypotonický syndrom. Záznam EEG i sono CNS byly v normě. Psychologické vyšetření potvrdilo zpomalený psychomotorický vývoj, IQ v pásmu širšího průměru.

Ze strany matky šlo o 1. graviditu. Začátek těhotenství probíhal bez komplikací, v závěru se projevila pozdní gestóza, proto bylo v 36. gestačním týdnu těhotenství ukončeno operativně (SC – sectio cesarea). V rodině se nevyskytovala DPM ani jiná závažná onemocnění. Otec (1969) i matka (1971) fenotypově zdraví, středoškolsky vzdělání. Z obou stran pomáhali prarodiče. V rodině přibyl později mladší sourozenec dvojčat (1996), u něj galaktosémie prokázána nebyla.

Chlapec byl fyziologickým novorozencem (i jeho sestra); jeho porodní hmotnost byla 2 900 g, délka 48 cm. Bezprostřední poporodní adaptace byla v normě. Na první pohled zdravé novorozence čekala v několika prvních hodinách života dramatická změna. Došlo k selhání jater, ledvin, s následným edémem mozku.

Po zvládnutí akutního stavu byla u dětí diagnostikována *akutní neonatální forma klasické galaktosémie* a potvrzena deficiencie enzymu GALT. Děti byly okamžitě převedeny na bezgalaktózovou dietu a stav se stabilizoval. U rodičů byl prokázán heterozygotní stav (tj. oba nosiči genové mutace pro galaktosémii). Dvojčata byla dále kontrolována jak po stránce klinické, biochemické, tak i metabolické ve specializovaném centru v Ústavu dědičných metabolických poruch v Praze. Příjem potravy probíhal nadále bez potíží.

Na první pohled byly děti ve svých třech letech menšího vzrůstu, astenické postavy. Chůze i stoj jevíly posturální nejistotu. Chlapec v porovnání se sestrou působil v prvním kontaktu nesměle, nejistě. Po adaptaci se začal projevovat aktivněji, spolupracoval. Osobní tempo bylo celkově pomalejší.

Mluvní projev obou dětí byl nesrozumitelný, snaha o komunikaci v podobě jedno- až dvojslovných vět byla spojena s námahou. Akusticky byl slyšitelný mírný intenzní třes. Oba sourozenci globálně chápali běžné jednoduché pokyny v kontextu situace. Mezi sebou užívali svou vlastní „řeč dvojčat“. K časnému období řečového vývoje uvedla matka u chlapce omezený vokalizační repertoár (jen nízké vokály), **malou schopnost imitace** zvuků i mimiky.



V logopedickém nálezu chlapce byla zjištěna výrazná **insuficientní auditivní (sluchová) percepce** (u dívky insuficientní zraková percepce). Byla **narušena orientace v prostoru** na základě sluchových vjemů (auditivní: lokalizace, detekce, identifikace, diskriminace, diferenciacie, analýza, syntéza, selekce). Deficientní byla **auditivní paměť** (řečové zvuky, slova), procesy **fixace a automatizace** sluchových podnětů. **Fonematický sluch nebyl rozvinutý**. Sluchová diferenciacie fonémů byla protrahovaná, jejich percepce zkreslená. Z pohledu artikulace nerealizoval konsonanty k, g, t, d, sykavky obou řad, vibranty. Vokály byly nekonstantní, zvláště ve slabice.

Sekundární komplikace nemoci

U obou dětí po dlouhou dobu selhávala somatognozie, orientace v prostoru i na ploše, koordinační schopnosti, procesy analyticko-syntetické. Pomalá, nepřesná, nejistá a se zvýšeným úsilím prováděná rytmická imitace mluvních i tělesných pohybů svědčila pro **orální i somatickou dysdiachokinezi**. Nedařilo se ani **sekvenční řazení pohybů** (dynamická praxe).

Insuficience senzomotorické koordinace, porucha v jednotlivých proprioceptivních vstupech (statestie, kinestezie, silocit), porucha plánování, programování a organizování řečových prvků měly svůj podíl na opožděném a atypickém vývoji řeči.

Oslabení intelektových a kognitivních funkcí, sluchové percepce, dysprozie, opoždění ve všech jazykových rovinách a nízký věk nás v úvodu vedl k uplatňování prvků *fonetické rytmiky*⁸ pod obrazem dvou diagnóz: **dg. R 62.8 OVR** a susp. **dg. F82** Vývojová verbální dyspraxie (**ideomotorická**), která se posléze potvrdila (Webb et al., 2003, Neubauer a kol., 2018, Vitásková, 2004).

Tento krok se ukázal jako motivující a vzhledem k pozdější diagnostice stavu sluchu chlapce jako krok správným směrem. Obě děti měly chuť ke sdělování. Na náš podnět začaly navštěvovat speciální třídu MŠ pro děti s komunikační patologií.

V oblasti neverbální i verbální komunikace byl po roce ambulantní práce zřejmý posun ve foneticko-fonologické jazykové rovině. Neurovývojové zpomalení s opožděným neurovývojovým psychomotorickým vývojem bylo stále zřejmé jak v omezené narativní schopnosti a kresebném projevu, tak i v dalších kognitivních funkcích.

Sluchová a řečová funkce

Míra porozumění mluvené řeči narážela u chlapce na deficientní krátkodobou sluchovou paměť, ohraničenou délkou pozornosti, nedostatečnou abstrakci, představivost. Promluvy představovaly jednoduché dvou až trojslovné konstrukce (SVO) s dysprozodickými rysy, dysfluencí. Řeč však nepostrádala dialogickou funkci. Fonologické podněcování vedlo ke zlepšení fonologického uvědomování. Přetrvávala transpozice slovních segmentů a nekonstantnost artikulace hlásek v souhláskových shlucích.

Ve čtyřech letech chlapec nepřesně diferencoval znělé hlásky, měkké slabiky, nerozlišil hlásky *kt*, *gd*. Zvolna postupující rozvoj řečových a jazykových schopností (funkční komunikace bez potíží) nás vedl k rozvaze v oblasti sluchu.

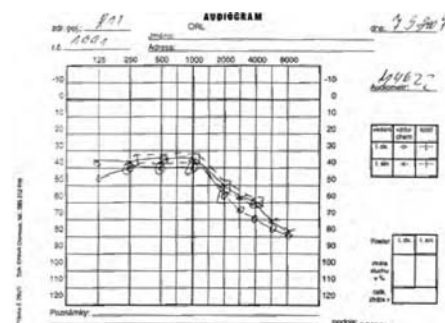
Od zřejmě primárně fyziologického (?) stavu docházelo postupně ke ztrátám v oblasti vysokých tónů. Po orientačním vyšetření specialistou⁹ byl zjištěn pokles ve frekvenční oblasti nad 4 000 Hz (ve 3,5 letech).



Obrázek 1 Pilot Hearing Test – screening sluchu

Ve čtyřech letech jsme iniciovali vyšetření stavu sluchu a zvážení přidělení sluchadel. Vyjádření ORL lékaře přineslo závěr: „*Oboustranně symetrická vada, do 2 000 Hz zcela normální křivka. Na normální hovorovou řeč sluch musí postačit i bez sluchadel.*“ Tento závěr nás neuspokojil.¹⁰

O necelý rok později na další náš podnět a naléhání rodičů bylo provedeno foniatické vyšetření (tympometrie fyziologická, stapediální reflexy výbavné). Audiogram nepotvrdil rozdíl mezi kostním a ušním vedením. Pracoviště vyššího typu potvrdilo **dg. H90.3 Hypacusis perceptiva bilateralis** (percepční ztráta sluchu oboustranná) a přidělilo pětiletému dítěti sluchadla s doporučením nosit jen na logopedii, ne celodenně. V šesti letech chlapce (1996) jsme dosáhli změny i v tomto směru.



Obrázek 2 Tónový audiogram 16letého chlapce s galaktosémií

Po přidělení sluchadel a další intenzivní práci v ambulanci došlo k akceleraci vývoje v řečové komunikaci. Zkvalitnilo se aktivní naslouchání. Chlapec začal užívat rozvinutější větnou strukturu, došlo i k podstatné korekci většiny hlásek, k jejich akvizici a automatizaci. Dokázal napodobit melodii. Zlepšila se fonémová segmentace. Řeč se stala dobře srozumitelnou, i když v přetrvávajícím pomalejším tempu (lehká oromotorická dyspraxie).

Stále však nebyly výrazně ukotveny gramatické formy a jen pomalu se rozvíjely specifické sluchové funkce (zvl. složitější rytmické struktury, slabičné povědomí, cit pro rým).

Pro nezralost a nevyrovnanost celkového vývoje měl chlapec odloženou školní docházku. Po tuto dobu byl v ambulanci zapojen do stimulačního programu *Kuprev*¹¹ (program prevence, autorka PhDr. Kuncová). Epizodickou paměť jsme posilovali pomocí tvorby *příběhů* (z obrázků, piktogramů), narativní identitu formou *zážitkového deníku*. K podpoře verbální paměti jsme využívali příběhy s čárovým kódem a čtečkou.

V sedmi letech byl integrován do běžné ZŠ do speciální třídy pro děti s narušenou komunikační schopností. V ZŠ byla tolerována nejen zhoršující se sluchová vada (v oblasti vysokých tónů ztráta do 80 dB), ale také latence odpovědí, zvýšená únavnost. Ochotně užívali digitální bezdrátovou *technologii – FM systém*. Za nejzávažnější považovali přetrvávající potíže s krátkodobou pozorností a její distribucí.

Chlapec větně komunikoval. Ve výslovnosti přetrvával sigmatismus potvrzující pokles sluchové kontroly ve vysokých frekvencích. Stále obtížně detekoval hlásky *k*, *t*, *g*, *d* a sykavky.¹² Problémy měl ve sdělování prožitků, dějové reprodukci, krátkodobé paměti, v rozlišení figury a pozadí, porozumění přeneseným významům, přirovnáním, metaforám.



V ambulanci byl dále zapojen do programu *Kupoz* (program na rozvoj pozornosti, autorka PhDr. Kuncová) a po konzultaci s Epi-leptologickým centrem Bulovka (Praha) byl začleněn do stimulačního programu podpory pozornosti *metodou EEG biofeedback*. Oba programy měly významný vliv na zlepšení v oblasti soustředěné pozornosti. Hlávky obtížně sluchově detekovatelné jsme vizuálně analyzovali z časového průběhu nahrávky ve zvukovém editoru (software *Sound Forge*). Prostorovou a plošnou orientaci jsme stimulovali mentálním přetáčením (*Tangramy, Lopoliner*), propriocepci a rovnováhu s pomocí *balančních pomůcek* (např. *pedoball, šlapadlo, nestabilní plocha, točna, labor*), popř. *knoflíku na niti, joja*.



Obrázek 3 EEG biofeedback

Během školní docházky jsme dále pracovali na stabilizaci mluvního tempa, rytmu, udržení dějové linie příběhu, podpoře mluvní pohotovosti, prostorové orientaci. Velmi dobrou pomůckou k porozumění příběhům, k uchopování pojmů, nám byly *upravené texty pro neslyšící děti a mládež*.

K procvičení, zafixování i dalšímu rozvíjení nám dával prostor i společný *14denní integrační pobyt*. Jeho podstata je založena na osobním prožití a spolutvorbě táborového příběhu, vizualizaci, podpoře sluchových funkcí, sociální komunikaci, sdílení, podpoře schopností odezírání a gestického, manuálního a pantomimického vyjádření, užití prstové abecedy, čtení piktogramů. Chlapec se (i se sestrou) účastnil této volnočasové aktivity každé léto od pěti do šestnácti let. Z pobytů bylo možné těžít mnohé poznatky, a posílit tak terapeutický přístup v ambulanci. Kromě toho bylo možné si udělat pravdivý obrázek o praktických schopnostech, míře samostatnosti a zodpovědnosti, schopnosti rozhodování a strategického řešení nečekaných situací, o možné míře zátěže, o orientaci v sociálním kontextu,

komunikaci v kolektivu i o sourozenských vazbách.

Sourozenci byli v kolektivu spokojeni, projevovali se přátelsky. Sourozensky spolu velmi pěkně vycházeli. Chlapec svou méně zdatnou sestru podporoval a ochraňoval. Pro kuchařku i vedoucí znamenala jejich přítomnost povinnost hlídat denní příjem galaktózy v nekonečných, rok od roku se měnících seznámkách. Zodpovědné chování dvojčat a schopnost sebezapření s ohledem na dietní režim byly příkladem adherence a compliance pro všechny.

Kolem 10. roku věku jsme zaznamenali krizi v chování v ZŠ a domácím prostředí. Projevoval se opoziční vzor až agresivita k sobě navzájem i k okolí. Ze strany psychologa se jednalo o uvědomování si svého postižení, porovnávání svých výkonů s vrstevníky, popř. i s o 5 let mladším zdravým bratrem. Z naší strany jsme k tomu přičítali i progres nedoslýchavosti a zhoršeného jazykového porozumění. S tím souvisela zvýšená únava, přetížení. Došlo i k nárůstu perseverací a slovních/větných echolálií, okleštění pozornosti.

V této době rodinné zázemí chlapce bylo stále ještě fungující a podporující, kooperující. Zdravotnické i pedagogické instituce spolupracovaly a doplňovaly se. Byl podpořen chlapcův zájem o hru na klávesy. Krize odezněla.

Katamnéza

Období zrání neslo kromě dědičné zátěže i zátěže další. V pozadí života dvojčat se odehrávaly i jiné události. Odchod dědečka, tmelícího člena rodiny, změna zaměstnání rodičů, rozvod rodičů. Tento stav vedl pečující k přesunu pozornosti na existenční přežití, docházení na logopedii skončilo. V té době ukončoval školní vzdělávání. I přes limitaci kontaktů se podařilo přimět nyní už problematicky spolupracující rodiče, aby věnovali pozornost sluchu chlapce.

V šestnácti letech prokázalo foniatrické vyšetření **celkové zhoršení sluchu**: v oblasti apikokochleární (nízké frekvence) na 40–50 dB, v oblasti medikochleární (střední frekvence) až bazikochleární, tj. od 1 000 Hz a výše, prudký pokles na 70–80 dB. Běžnou komunikaci tento stav nenarušil. Chlapec využíval osvojené návyky, které kompenzovaly zhoršení stavu sluchu. Několikrát navštívil *Kroužek pro sluchově a komunikačně znevýhodněné* s projektem zaměřeným na sociální komunikaci a integraci. **Audismem** (diskriminace osob se sluchovým postiže-

ním) netrpěl. Své okolí dokázal s existujícími potížemi seznámit. Kolem svých dvaceti let pozval členy spolku na hudební vystoupení, kde hrál na klávesy.

Při náhodném setkání, kdy je nepřehlédnutelný svou **specifickou chůzí** (ztuhlá ramena, lehce toporná chůze, nekoordinovaný pohyb končetin), se dozvídáme o současném životě 29letého muže. Stav sluchu umožňuje komunikaci, ale zvyšuje nárok na soustředění, pozornost obou participujících. Kognitivní deficit difundující všemi jeho doménami (paměť, pozornost, exekutivní funkce, jazyk) prozatím umožňuje samostatnou existenci. Žije ve společném sdílení bytí, mění zaměstnání (pomocné práce), spřádá nereálné představy o vytvoření hudební skupiny.

Středobodem jeho představ je osobnostní rozvoj. Z náhodných osobních setkání plyne zřejmá nepodložená důvěřivost vůči okolí i cizím lidem. V sociálním sdílování nedokáže jemně odlišit, není schopen rozlišit účelové jednání. Jeho realita zůstává pouze v rovině vlastních představ (sestra v podstatně horším zdravotním stavu žije v chráněném bydlení).

Souhrn

DPM nemusejí být odhaleny, ale mohou se hlásit *spektrém nespecifických příznaků*. Multisystémové postižení DPM může u nemocného jedince souviset s odlišným vnímáním a zpracováním podnětů a informací. Tato skutečnost může vést k deficitům v sociálním přenosu, dysfunkční sociální komunikaci. Vývoj DPM může nečekaně zhoršovat ohrožené funkce, jak ukazuje případ progresu sluchu.

V uvedeném popisu případu byla diagnóza známá. V minulosti byly informace o ní těžce dostupné (převažoval popis metabolického defektu). I v dnešní době, kdy pacientů s touto diagnózou je v ČR třikrát více než na sklonku devadesátých let, se o zasažení sluchového systému, vývoje v oblasti řeči, kognice a dalších komplikacích dozvídáme jen okrajově.

Dg. klasická galaktosémie je ve své akutní formě nepřehlédnutelná. S dalším vývojem nemoci se prezentují rozličné klinické obrazy v oblasti mentální, intelektové, somatické. Komplikace nasedající na základní diagnózu se manifestují plíživě a méně nápadně. Klinický obraz se mění i pod vlivem postupně se zpřesňujících dietních režimových opatření, souvisí s adherencí pacienta i „kon-dicí“ struktury a funkční konektivity jeho



neuronálních sítí. Metabolická kompenzace (dieta), jak potvrzují i další případy a odborná literatura, na mnoho sekundárních projevů vliv nemá (např. MR, OVŘ, extrapyramidová a mozečková symptomatologie, katarakta, osteoporóza, postižení ovarií). Nelze proto spoléhat jen na dodržování dietního režimu a je potřebné průběžně monitorovat stav všech důležitých funkcí.

Závěr

Přiblížení vývoje klinického obrazu s postižením sluchových funkcí na příkladu časné diagnostikované metabolické poruchy (galaktosémie) má za cíl rozšířit povědomí o onemocněních z oblasti DPM¹³ a upozornit na budoucí trendy jejich diagnostiky.

Cílem tohoto příspěvku byl popis poruchy sluchu s metabolickou etiologií. U našeho případu jsme mohli sledovat postupně probíhající změnu senzorické funkce. Její zachycení a včasná intervence mohou předcházet progresi stavu souvisejících lingvistických, kognitivních, behaviorálních i socializačních funkcí, které DPM ovlivňuje už v časných, ne-li prenatálních fázích vývoje.

Článek upozorňuje na nutnost zvýšené senzitivity vůči drobným signálům změn. Jejich skrytý průběh může být zaznamenán zejména stabilizovaným odborníkem, který má pacienty v dlouhodobé péči. Za takové považuje autorka příspěvku mj. i ambulantní specialisty, včetně klinických logopedů.

Literatura

Bayerová I. 1999. Symptomatické poruchy řeči, pozornosti, motoriky a psychické zvláštnosti v obrazu onemocnění galaktosémie. Diplomová práce. Vedoucí práce: PaedDr. Bc. Eva Stryková. Olomouc: Univerzita Palackého, 1999.

Honzík T, Zeman J a kol. Dědičné poruchy metabolismu v kazuistikách. Praha: Mladá fronta, 2016. ISBN 978-80-204-4187-4.

Lebl J a kol. Vzácná onemocnění u dětí. Praha: Galén, 2018. ISBN 978-80-7492-381-4.

Machač P, Skarnitzl R. Fonetická segmentace hlásek. Praha: Epocha, 2009. ISBN 978-80-7425-031-6.

MKN-10. Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (I. svazek – Tabulární část, české znění 1. 1. 1994). 2016. ISBN 978-80-7472-168-7.

Musilová J, Glatz Z. Metabolomika – základní pojmy, strategie a metodologie. Chemické listy 2011;105(10):745–751. ISBN 0009-2770.

Neubauer K a kol. Kompendium klinické logopedie: diagnostika a terapie poruch komunikace.

Praha: Portál, 2018. ISBN 978-80-262-1390-1.

Svačina Š. Jsou metabolická onemocnění příčinou všech nemocí? Praha: Mladá fronta, 2019. ISBN 978-80-204-5292-4.

Vitásková K. Terminologie v oblasti dyspraxie a jejích poruch v interdisciplinárním kontextu současné speciální pedagogiky. Speciální pedagogika 2004;14(3):208–214. ISSN 1211-2720.

Webb A et al. Verbal Dyspraxia and Galactosemia. Pediatric Research [online]. 2003;53(3):396–402 [cit. 2020-10-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000049666.19532.1B>.

- 1 **Nutriční terapie** (vychází z nutrigenetiky a nutrigenomiky) kontroluje hladiny potřebných látek dle laboratorních parametrů v souvislosti s klinickým stavem pacienta (Svačina, 2019).
- 2 Pokrokovým klinickým nástrojem v diagnostice DPM je **nečíslená metabolická analýza** (prostorová a časová monitorace metabolitů má genetický genový, environmentální, vývojový rozměr). Jedná se o **stanovení metabolických biomarkerů jako identifikátorů nemocí**, následně porovnání profilů a identifikace nemocí (Musilová, Glatz, 2011).
- 3 <https://www.novorozeneckyscreening.cz/>
- 4 Na začátku 90. let byly informace o této DPM sporadické. Problematiky se chopila tehdejší studentka oboru Speciální pedagogika-logopedie na PdF UP, dnes klinická logopedka. Vznikla diplomová práce *Symptomatické poruchy řeči, pozornosti, motoriky a psychické zvláštnosti v obrazu onemocnění galaktosémie* s cílem zkompletování a zprostředkování dostupných informací z lékařského prostředí rodičům a patientským skupinám. Na příkladu kazuistiky dizygotických dvojčat přiblížila symptomatologii nemocí. Zpracované informace z českých i zahraničních zdrojů byly přijaty v Ústavu dědičných metabolických poruch Praha.
- 5 Tj. rodiče heterozygoti, jejich potomci s 50% pravděpodobností zdraví (homozygoti), s 25% pravděpodobností potomci přenašeči (heterozygoti), s 25% pravděpodobností nemocní potomci (recesivní homozygoti).
- 6 Typy podle snížené funkce nebo chybění enzymů podílejících se na metabolismu: Galaktosémie typu I (blokace 2. metabolické fáze v přeměně galaktózy), Galaktosémie typu II (blokace galaktokinázy- 1. metabolická fáze), Galaktosémie typu III (blokace přeměny epimerázy - 3. metabolická fáze)(Bayerová,1999).
- 7 Zavedení celoplošného vyhledávání nemoci je na všech úrovních organizačně a technicky náročné i finančně nákladné. Zahrnuje vyšetření laboratorní, specializované biochemické, enzymatické, molekulárněgenetické (Honzík, Zeman a kol., 2016).
- 8 Fonetická rytmika je součástí verbotonální metody. Její těžiště spočívá v první fázi užití fonačního dýchání (nejedná se o „pouhá“ neobdobní často dehonestovaná dechová cvičení). Na našem pracovišti spojujeme paralelně s provokací jednoduché hlasové funkce brumendo – „hmm“, později s nástrojem „kazoo“. V dalších fázích jsou rozvíjeny pohybové, hlasové, artikulační, rytmizační a časové komponenty řeči na bázi souběžných pohybů těla (užití pružiny, metronomu, etnických nástrojů). Fonetická rytmika napomáhá k uchopení zvukových podobností a rozdílů (intenzita, délka, síla, znělost), ke koordinaci oko-rty, oko-ruka, k ovládání dechové ekonomiky i pauz při řečovém aktu a k vědomé percepci vlastního hlasu.
- 9 K orientačnímu sledování stavu sluchu užíván dále přístroj **Pilot Hearing Test** (screeningový řečový, tónový audiometrický test).
- 10 Slyšení řeči s porozuměním umožňují kmitočty do 2 000 Hz. U vyvíjející se sluchové i řečové funkce jsme považovali za nutnost postihnout širší frekvence běžné pro lidskou mluvenou řeč, alespoň do 4 000 Hz.
- 11 Princip programu spočívá v zadáních, která jsou po zaučení postupně předávána rodičům v určeném objemu a poté společně s terapeutem vyhodnocována. Program je zaměřen na orientaci dítěte ve své osobě, rodině a okolním světě a čase.
- 12 Z pohledu audiologie: těžiště citlivosti sluchu pro neznělou alveolární explozivitu [t], afrikát [c] a frikativu [s] se pohybuje v oblasti frekvence šumové složky 4–5 kHz, pro frikativu [š] v oblasti 2–3 kHz (Machač, Skarnitzl, 2009).
- 13 Význam metabolických onemocnění dokládá i přejmenování Kliniky dětského a dorostového lékařství na **Kliniku pediatrie a dědičných poruch metabolismu** (k 1. 7. 2020).

Čes-slov Pediat 2018;73(6):390–394



Glukokinázový diabetes – diagnostika v ordinaci PLDD

MUDr. Barbora Semrádová
praktický lékař pro děti a dorost

Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost je místem, kde je diabetes mellitus u dětí diagnostikován velmi pravděpodobně nejčastěji. Pro glukokinázový diabetes to platí ještě více vzhledem k jeho charakteristickým vlastnostem, tedy manifestaci obvykle v mladším věku (do 25 let) a mírné hyperglykémii. I přes narůstající povědomí o tomto relativně častém typu diabetu jsou však pacienti při záchytu až v 90 % klasifikováni chybně a zůstávají dlouho, či dokonce trvale zařazení pod diagnózu diabetu 1. a 2. typu.⁴ Cílem tohoto článku je shrnout diagnostická kritéria pro glukokinázový diabetes, a napomoci tak jeho včasné diagnostice již v ordinaci PLDD.

■ Úvod

Glukokinázový diabetes (GCK-MODY, dříve MODY2) řadíme mezi **nejčastější typ monogenně dědičného typu diabetu** (dědičnost autozomálně dominantní) patřícího do skupiny Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). Příčinou MODY je mutace v jednom z genů, podílejících se prenatálně na vývoji pankreatu a postnatálně na správném fungování a osudu β -buněk.³ Mutace v jednom z těchto genů podmiňuje vrozený defekt sekrece inzulínu β -buněk, jenž vede k rozvoji diabetu. Doposud bylo objeveno 14 genů, jejichž mutace je příčinou vzniku MODY. K nejčastěji postiženým genům patří **gen kódující enzym glukokinázu (GCK)** a geny transkripčních faktorů zvaných hepatocytární nukleární faktory (HNF) – především HNF-1 α (HNF1A), vzácněji HNF-4 α a HNF-1 β (HNF4A a HNF1B). **Epidemiologická data z řady zemí ukazují přibližně 1–5% podíl MODY mezi ostatními typy diabetes mellitus. Jeho prevalence však může být i vyšší, jelikož velké procento pacientů s MODY zůstává nedagnostikováno a ukryto mezi pacienty s jinými typy diabetes mellitus.**

Jednotlivé podtypy MODY mají svůj typický klinický průběh, známé riziko vzniku diabetických komplikací a jasně definované způsoby léčby. Právě **možnost poměrně přesného určení prognózy a cílené individuální léčby pacientů s MODY** (tj. zejména možnost v řadě případů ukončit inzulínoterapii) představuje hlavní důvod, proč je rozpoznání MODY v klinické praxi tak důležité. V případě zcela benigního GCK-MODY je riziko diabetických komplikací minimální, a žádná specifická antidiabetická léčba tudíž není nutná.²

■ Základní znaky MODY

Autozomálně dominantní (AD) způsob dědičnosti, resp. pozitivní rodinná anamnéza diabetu. Při AD přenosu je riziko vzniku diabetu u potomka nemocného 50 %. Pro MODY je proto typický výskyt hyperglykémie, resp. diabetu alespoň ve dvou po sobě následujících generacích v linii jednoho z rodičů. **Časný nástup diabetu, typicky před 25. rokem věku, resp. rozvoj hyperglykémie v mladém věku.**

Nezávislost na (subkutánním podáváním) **inzulínu** (zejména v prvních letech od vzniku diabetu), resp. zachovalá sekrece inzulínu, možnost léčby perorálními antidiabetiky (PAD) anebo ponechání hyperglykémie bez jakékoliv terapie, bez rizika následného rozvoje diabetické ketoacidózy (DKA).²

■ Charakteristika glukokinázového diabetu

Glukokinázový diabetes (GCK-MODY, dříve MODY2) je způsoben inaktivací mutací v genu pro **glukokinázu (GCK)** v heterozygotním stavu, což vede ke snížení inzulínové sekrece s mírnou chronickou hyperglykémií. V důsledku tohoto genetického defektu zahajují β -buněk sekreci inzulínu až při vyšší glykémii, než je obvyklých 5 mmol/l.² **Heterozygotní forma defektu glukokinázy** se přenáší v rodinách **autozomálně dominantně** a je poměrně častá, dle odhadu žije v ČR nejméně 1 000–6 000 nositelů této mutace.⁵

Jedinci s defektem **obou alel glukokinázového genu** mají těžkou formu **neonatálního diabetu mellitu**, který je nutné trvale léčit inzulínem. Tato forma mutace je však velmi vzácná.⁵

Porucha je přítomna již u fetu *in utero* a zvýšenou glykémii nalačno lze u nositelů mutace zachytit v kterémkoli věku, včetně novorozeneckého.⁶ Glukokinázový diabetes je tedy diagnostikován nejčastěji při prvním vyšetření glykémie, nelze proto hovořit o manifestaci diabetu v klasickém pojetí.¹ K podezření na glukokinázový diabetes vedou následující projevy:

- často jen **náhodně** (např. v rámci screeningového vyšetření) **diagnostikovaná asymptomatická hyperglykémie nalačno (obvykle 5,5–8 mmol/l) spolu s relativně nízkou hodnotou glykovaného hemoglobinu – HbA_{1c}** se stabilně pohybuje mezi 38 a 60 mmol/mol (v 97 % případů nepřesahuje HbA_{1c} 56 mmol/mol u pacientů mladších 40 let);
- při provedení oGTT je vzestup glykémie ve 120. minutě v porovnání s glykemií nalačno malý (až u 71 % pacientů činí méně než 3 mmol/l);
- glykemická porucha se v průběhu sledování víceméně nemění (i po několika lety)
 - pacienti **dlouhodobě dosahují relativně dobré a stabilní glykemické kompenzace**, glykémie nalačno nepřesahuje 8 mmol/l;
- i po mnoha letech trvání diabetu **nezjistíme žádné chronické diabetické komplikace**;²
- jeden z rodičů pacienta má stav hodnocen jako mírný diabetes mellitus typu 2.¹ Diskrétní hyperglykémie nalačno u rodiče nemusí být doposud diagnostikována a tato zdánlivě negativní rodinná anamnéza diabetu nás může od podezření na GCK-MODY odvádět.³ Při vyšetření glykémie se pak u jednoho z rodičů může ukázat **mírně zvýšená glykémie nalačno**



v rozmezí 5,5–8 mmol/l potvrzující autozomálně dominantní dědičnost.

Pokud je pacient s přirozeným průběhem glukokinázového diabetu léčen, má glykémii nalačno i hodnotu glykovaného hemoglobinu prakticky stejnou jako bez léčby.¹

Je-li zvýšená glykémie nalačno zjištěna v pozdějším věku, mohou být jedinci s GCK-MODY mylně zařazeni mezi pacienty s porušenou lačnou glykemií, porušenou glukózovou tolerancí či diabetem 2. typu. V případě chybně vedené diagnózy prediabetu a diabetu 2. typu může na GCK-MODY poukazovat:

- **normální body mass index (BMI)**, resp. neobézní habitus;
- jen malé ovlivnění hyperglykémie perorálními antidiabetiky (např. metforminem);
- **neprogresivní charakter glykemické poruchy**;
- **nepřítomnost vaskulárních diabetických komplikací**; zatímco u většiny pacientů s diabetem 2. typu progredující glykemická porucha vede k nutnosti intenzifikace léčby a rozvoje vaskulárních komplikací;
- **chybění ostatních projevů syndromu inzulinové rezistence**.²

Terapie GCK-MODY

Po potvrzení diagnózy GCK-MODY molekulárněgenetickým vyšetřením je možné úplně ukončit jakoukoliv stávající antidiabetickou terapii (včetně inzulinu), a to bez rizika následného zhoršení glykemické kompenzace.² Je doporučován zdravý životní styl, prevence obezity a zamezení konzumaci nápojů s velkým obsahem sacharidů.⁶

Glukokinázový diabetes v těhotenství

Těhotenství je často prvním momentem, kdy se u ženy s glukokinázovým diabetem zjistí hyperglykémie, neboť její průměrně dosahovaná hodnota (>5,5 mmol/l) přesahuje hranici pro stanovení diagnózy gestačního diabetu (glykémie nalačno >5,1 mmol/l). Mutace v genu pro GCK je nalezena až u 5 % žen s gestačním diabetem.² Ženy s glukokinázovým diabetem jsou v těhotenství často léčeny inzulinem ke korekci hyperglykémie a ochraně plodu. Bylo však dokázáno, že právě kombinace genotypu matky a dítěte rozhoduje o velikosti plodu, nikoli pouhá korekce glykémie. Jinak zdravé děti, které se narodily matkám s glukokinázovým dia-

Tabulka 1 Ukazatele GCK-MODY při klinickém vyšetření pacienta v době záchytu diabetu dle doporučení České diabetologické společnosti. Upraveno podle Urbanová J, Brunerová L, Brož J, Diabetes typu MODY, 2019²

Vyšetření při zjištění diagnózy	Ukazatele upozorňující na možnost GCK-MODY
Anamnéza	
symptomy nemoci	asymptomatická, často náhodně zjištěná mírná hyperglykémie nalačno
stav výživy	eutrofický, obezita v mezích výskytu u běžné populace
přítomnost chronických vaskulárních komplikací	nejsou přítomny
frekvence, závažnost a příčina akutních komplikací	bez výskytu diabetické ketoacidózy
rodinná anamnéza diabetu a dalších endokrinních chorob	vícegenerační porucha glukózové homeostázy v linii jednoho z rodičů (diabetes alespoň ve dvou generacích, typicky v mladém věku); u jednoho z rodičů je naměřena mírná hyperglykémie nalačno (tj. 5,5–8,5 mmol/l)
gestační anamnéza (hmotnost dětí atd.)	anamnéza gestačního diabetu, diagnostika hyperglykémie nalačno v době těhotenství
choroby, u nichž může být diabetes sekundárním onemocněním	--
věk v době diagnózy	variabilní (hyperglykémie přítomná od narození může být diagnostikována kdykoliv, obvykle náhodně)
Fyzikální vyšetření	
výška, hmotnost, BMI, obvod pasu	normální (neobézní) habitus, resp. normální BMI, absence známek inzulinové rezistence
vyšetření kůže, neurologické (na dolní končetiny), rizika diabetické nohy, oftalmologické vyšetření	bez průkazu chronických diabetických komplikací
Laboratorní vyšetření	
glykémie nalačno a postprandiálně	nalačno mírná hyperglykémie (5,5–8), vzestup glykémie ve 120. minutě oGTT o < 3 mmol/l (v porovnání s glykemií nalačno)
lipidy	--
mineralogram, urea, kreatinin, eGF, kyselina močová, jaterní testy	--
HbA _{1c}	typicky 40–60 mmol/mol
C-peptid	normální
ostrůvkové autoprotilátky	obvykle negativní
moč chemicky + sediment, ev. kultivace; albuminurie	--

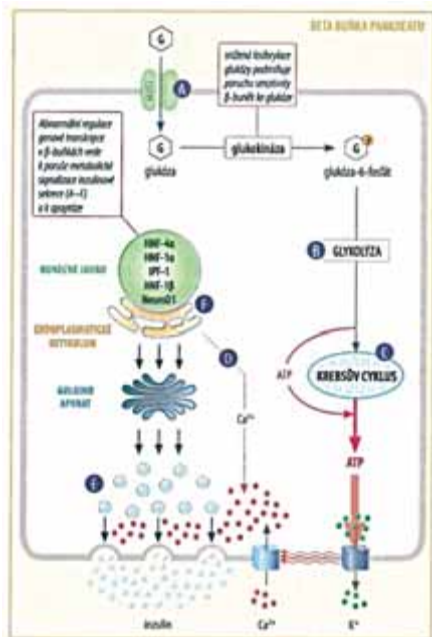
BMI – body mass index, oGTT – orální glukózový toleranční test, eGF – kalkulovaná glomerulární filtrace, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin, -- – není specifický

betem, jsou ve srovnání se svými příbuznými průměrně o 600 g těžší. Jiná situace nastává, jestliže dítě nese také mutaci v genu GCK. V tom případě má plod snížené vnímání mateřské hyperglykémie, nedochází k nadprodukcí inzulinu u plodu, a nedojde tudíž ani k nadměrnému fetálnímu růstu. Takové děti se pak rodí s normální porodní hmotností, přestože jejich matka měla v těhotenství neléčený glukokinázový diabetes. Může také nastat situace, kdy zdravá normoglykemická matka nese plod s mutací s GCK. V takovém

případě se dítě rodí s nižší porodní hmotností v průměru o 520 g. Stejná situace nastane, pokud bude matka s glukokinázovým diabetem v těhotenství léčena vysokými dávkami inzulinu s korekcí glykémie do normálních až nízkých hodnot. Dítě se stejnou mutací v genu GCK se pak narodí s nízkou porodní hmotností. **Rozhodnutí o léčbě těhotné ženy s gestačním diabetem způsobeným mutací v genu GCK by tedy mělo vycházet z pečlivého sledování růstu plodu ultrazvukem.**¹ Pravidelné ultrasonografické kontroly



Obr. 1 Patogeneze MODY, následky mutace genů GCK, HNF1A, HNF4A v β -buňce 2



A – snížení přívodu glukózy do β -buňky (nedostatečná exprese genu kódující glukózový transportér (GLUT2); **B, C** – porucha glykolýzy a oxidativní fosforylace (nedostatečná exprese genů kódující enzymy glykolytické kaskády a enzymy mitochondriální s následným poklesem tvorby ATP; **D** – nedostatečná mobilizace intracelulárního kalcia; **E** – sekundárně snížené uvolňování sekrečních inzulinových granulí; **F** – snížená syntéza inzulinu (pokles transkripce inzulinového genu)

Tabulka 2 Specifická doporučení a léčba GCK MODY v těhotenství. Upraveno podle Urbanová J, Brunerová L, Brož J, Diabetes typu MODY, 2019²

GCK-MODY	
Efekt mutace na plod	a) riziko vyšší porodní hmotnosti a makrosomie u plodu, jenž nezdědil od matky mutaci v GCK genu; b) normální porodní hmotnost při přenosu mutace od matky na plod; c) vyšší riziko nízké porodní hmotnosti při přenosu GCK mutace od otce na plod
Doporučení prekoncepčně	žádná
Doporučení během těhotenství	od 26. gestačního týdne pravidelné USG kontroly sledující růst plodu každé 2 týdny
Léčba	léčba inzulinem indikována pouze v případě růstové akcelerace plodu (definované jako obvod břicha nad 75. percentil), s výhodou také u žen s glykemií nalačno > 6,7 mmol/l; častá potřeba poměrně vysokých dávek inzulinu (0,6–1 j/kg/den); vedení léčby za pečlivé monitorace glykemií s cílem minimalizovat riziko hypoglykémie, koordinace s gynekologem a nálezy na USG
Porod	porod plodu s růstovou akcelerací by měl být naplánován na 38. týden těhotenství; i.v. infuze inzulinu během porodu není indikována
Doporučení po porodu	okamžité vysazení inzulinu po porodu, vyšetření glykémie plodu, následně běžné diabetologické kontroly

GCK – glukokináza, USG – ultrasonografie

sledující růst plodu jsou doporučeny od 26. gestačního týdne každé 2 týdny. **Teprve počínající fetální makrosomie (definované jako obvod břicha nad 75. percentil) by měla být indikací pro zahájení léčby inzulinem.**² Pokud je inzulin aplikován, doporučují se plné dávky ke korekci glykémie. Po porodu je pak možné inzulin hned vysadit. Pacientka má pak trvalou mírnou hyperglykémii bez nutnosti další léčby nebo se vrací ke svému léčebnému režimu před těhotenstvím.¹

Závěr

Vzhledem k benignímu průběhu GCK-MODY je jeho význam především diferenciálnědiagnostický. Správné zařazení této metabolické odchylky uchrání dítě před zbytečnými léčebnými intervencemi (dietou, nasazením, perorálních antidiabetik či zahájením inzulinoterapie) a předejde dalšímu extenzivnímu vyšetřování v dětství i v dospělosti.³ Po potvrzení GCK-MODY molekulárněgenetickým vyšetřením je možné úplně ukončit jakoukoliv stávající antidiabetickou terapii.⁴ Možnost genetického poradenství (v současné době provádějí genetické testování MODY na

území České republiky 2 pracoviště v Praze, a to II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady a Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol)³ a včasný screening diabetu u rodinných příslušníků pacienta představují další benefity správného stanovení GCK-MODY. Z těchto důvodů by se měl lékař nad možností GCK-MODY zamyslet nejen u každého nového pacienta s diabetem, ale též u již diagnostikovaných pacientů, u nichž diabetes kategoricky zcela nezapadá do obrazu diabetu 1. a 2. typu.⁴

Tímto článkem bych chtěla velice poděkovat MUDr. Ludmile Brunerové, Ph.D., doc. MUDr. Štěpánce Průhové, Ph.D., a v neposlední řadě panu prof. MUDr. Janu Leblovi, CSc., díky kterým se před osmnácti lety diagnostikoval a geneticky potvrdil glukokinázový diabetes u mé sestry a dalších členů rodiny, a tím se předešlo zahájení zcela zbytečné, v té době již indikované inzulinoterapii v rámci chybné diagnostiky mírného DM typu 2.

Literatura

1. Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, Průhová Š, Šnajderová M, Šumník Z. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén, 2016. s. 375–380. ISBN 978-80-7492-271-8.
2. Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Diabetes typu MODY: diagnostika a léčba u dospělých pacientů: jak najít pacienta s MODY mezi dospělými nemocnými s diabetem a jak jej léčit. Praha: Maxdorf, 2019. ISBN 978-80-7345-627-6.
3. Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Diagnostika MODY – stručný přehled pro klinickou praxi. Vnitřní lékařství. 2018;64(4):367–374.
4. Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Diagnostika MODY v ordinaci praktického lékaře. Praktický lékař. 2018;98(4):153–157.
5. Průhová Š, Lebl J. Diferenciální diagnostika hyperglykémie u dětí a dospívajících. Pediatrie pro praxi. 2005;6(6):305–309.
6. Šumník Z, Průhová Š. LADA a MODY: Jak je poznáme? Medicína pro praxi. 2016;13(1):26–29.



Spinální svalová atrofie (SMA)

Cesta k diagnóze – příběhy pacientů

MUDr. Miriam Adamovičová

Neuromuskulární centrum při Oddělení dětské neurologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

U spinální svalové atrofie způsobuje úbytek míšních motoneuronů progresivní svalovou slabost. Dříve děti umíraly do 1–2 let na respirační selhání (SMA 1. typu), děti s mírnější formou byly těžce invalidní, se zkrácenou dobu dožití (SMA 2. typu).

Od prosince 2017 je v ČR dostupná léčba přípravkem nusinersen (Spinraza), od roku 2020 také přípravkem risdiplam (Evrysdi) a genová léčba (Zolgensma).

Léčba zvýší produkci bílkoviny nezbytné pro přežívání motoneuronů. Motoneurony dále nehybnou, nedochází k sekundární atrofii svalů a neprogreduje svalová slabost. **K prudkému úbytku motoneuronů dochází hned od narození a je nevratný, proto je nutno pacienty léčit včas.** Osud dítěte je tedy v rukou jeho praktického lékaře. Onemocnění je vzácné (v ČR cca 10 pacientů za rok) a díky výbornému sociálnímu kontaktu pacienti na první dojem jako nemocné děti nepůsobí. První příznaky nemoci – tedy v době, kdy by byla léčba nejučinnější – jsou často přehlédnuty, považovány za širokou normu nebo připisovány infektu či vakcinaci.

U dětí se SMA 1. typu je nápadná malá spontánní hybnost, kojenec nezvedá nožky, nemá kontrolu hlavy, je výrazně hypotonický a má paradoxní dýchání (nádech do prominujícího břicha se současným vpadáváním hrudníku). Děti se SMA 2. typu mají do 6 měsíců vývoj v mezích normy, ten pak zpomaluje, stagnuje, či dokonce regreduje. Slabost je výraznější na DK. Děti se SMA 3. typu se naučí chodit, ale časem tuto dovednost ztrácejí, dominuje pleťencová slabost dolních končetin.

Pacienti z kazuistik měli normální mentální vývoj i jemnou motoriku, měli hypotonii a svalovou slabost zejm. trupu a nohou, normální či snížené reflexy na HK a obvykle areflexii na DK. Zvýšené hodnoty CK (2–4×) měly pouze děti se SMA 1. typu.

Dívka, která se léčby nedožila: SMA 1. typu, nar. v r. 2013, diagnóza ve 2,5 měsících

První dítě zdravých rodičů, slabší pohyby plodu, bez perinatálních rizik. Ve 2,5 měsících nadzvedne předloktí, nohy v žabí postuře, nožky nezvedá, na břichu neuvolní nosík. V 11 měsících nehýbe ani prstíky na rukou, krmena sondou, kyslík k nosíku. V 11,5 měsících exitus.

Dívka, která přišla za minutu dvanáct: SMA 1. typu, diagnóza ve 4,5 měsících



Rodiče a sestra jsou zdraví, pohyby plodu byly slabé, perinatálně bez rizik, po porodu nebylo flekční držení končetin. Pokroky malé, maminka marně upozorňovala na atypické dýchání. Ve 4,5 měsících fascikulace jazyka, pohyb prstíků, ojediněle ručky do úst, nožky v žabí postuře, s minimálním posunem po podložce. Výrazně prominující břicho, paradoxní dýchání, klidová tachypnoe, při zátěži promodrává. Rodiče se rozhodli pro léčbu. Aktuálně v roce věku (viz foto) zvedá dívka ruce nad podložku, posouvá nožky po podložce, má PEG, neinvazivní ventilaci ve spánku a částečně přes den. SMN 1 gen 0 kopií, SMN 2 gen 2 kopie.

Šťěstí v neštěstí: SMA 1. typu, diagnóza časně, v necelých 6 týdnech

Rodiče a sestra jsou zdraví. Pohyby plodu byly dobré, perinatálně bez rizik, po porodu flekční držení končetin. Měl chudou motoriku a nezvedal nožky – ad neurolog. Fascikulace jazyka, občas nadzvedne předloktí z podložky, minimální posun nohou po podložce, na břichu neuvolní nosík. Paradoxní dýchání bez tachypnoe. SMN 1 gen 0 kopií, SMN 2 gen 2 kopie.

Regres bez povšimnutí: SMA pomezí 1. a 2. typu, diagnóza v 11 měsících

První dítě zdravých rodičů. V 6 měsících se otáčela a měla 2. napřímení, po 7. měsíci stagnace a regres – ztratila přetáčení i druhé napřímení. Váhový propad z 90. na 9. percentil. V 9 měsících se zdála rehabilitačnímu lékaři v pořádku, v 11 měsících: suspektní fascikulace jazyka. Na zádech žabí postura, nožky nadzvedne a rukama si je přitáhne k břichu. Na břicho se nepřetočí. Na břicho trochu nadzvedne hlavičku, do sedu nepřitahuje, váhu těla na DKK neudrží. SMN 1 gen 0 kopií, SMN 2 gen 3 kopie.

Chlapec z IVF: SMA 2. typu, diagnóza v 19,5 měsících

Chlapec z IVF, darované sperma, bratr rovněž darované sperma, zdravý. Přenašečství SMA u dárce spermatu zjištěno ve 2 měsících věku chlapce, rodina informována nebyla. Perinatálně bez rizik, do 6 měsíců vývoj „podle tabulek“, pak sed ve 12, lezení ve 14, klek v 18 měsících. Rehabilitace od roka, neurologem vyšetřován od 16 měsíců. SMN 1 gen 0 kopií, SMN 2 gen 3 kopie.

Suspektní míšní léze: SMA 2. typu, diagnóza v 18 měsících

Rodiče zdraví, matka v době diagnózy znovu gravidní. Dívka bez perinatálních rizik, přetáčení v 6, lezení v 8 a sed v 11 měsících, pak pokrok velmi pomalý, od 17 měsíců rehabilitace bez zjevného efektu. V 18 měsících vysoký klek, ale na nožky se nestavěla. Normální síla rukou, pro slabé nožky suspekce na míšní lézi, MR míchy bylo v normě. SMN 1 gen 0 kopií, SMN 2 gen 3 kopie.

Škobrtání po infektu: SMA 3. typu, diagnóza v 19 měsících

První dítě zdravých rodičů, otec matky a jeho bratr mají nezařazenou polyneuropatii. Bez perinatálních rizik, přechodně rehabilitovala pro predilekci, koničky pásla ve 4 měsících, obcházení v 10, ojedinělé krůčky ve 12 a nejistá chůze ve 13 měsících, atypická o širší bazi s kořenovou slabostí a velmi pomalým zlepšováním. V 18 měsících po febrilním infektu vyšetřena neurologem pro přechodnou ztrátu chůze, zjištěn hypotonický syndrom s hypo- až areflexií na nohách. EMG neurogenní nález, SMN 1 gen 0 kopií, SMN 2 gen 3 kopie.

Symptomatický pacient již velkou část svých motoneuronů ztratil. I pouhé týdny pak rozhodují o tom, jak těžké bude celoživotní postižení, zda bude dítě potřebovat podpůrnou ventilaci, krmení do PEG, zda bude lézt, či se dokonce postaví. Přitom pacienti léčení presymptomaticky mají obvykle normální vývoj.

Pojďme děti léčit včas. Každý den bez diagnózy znamená nevratnou ztrátu motoneuronů a prohlubuje celoživotní invaliditu. Dětská neuromuskulární centra nabízejí screeningové vyšetření s časným termínem pro děti s opožděným motorickým vývojem a pěkným sociálním kontaktem.

Podrobnosti naleznete ve vloženém letáčku, informace dostanou praktičtí lékaři pro děti a dorost i e-mailem.



Aktuality...

Chci to tady dokončit, plánuje Adam Vojtěch. Vysvětlil, proč se vrátil

Po osmi měsících se na ministerstvo zdravotnictví vrací Adam Vojtěch. Podle svých slov cítí k resortu odpovědnost. „Řekl jsem si – než aby tady byl někdo, kdo by byl pátým ministrem v roce, je dobře, aby byla stabilita,“ vysvětluje v rozhovoru pro MF DNES staronový ministr.

Loni na konci září jsem se vás při bilančním rozhovoru ptala, jaké to je, nebýt už ministr. A jaké je být znovu ministr?

Musím říct, že je to jiný pocit, než když jsem nastupoval v rámci prvního mandátu, když člověk přichází s vizí dalších čtyř let. A jiné to je, když člověk nastupuje po delší pauze před koncem volebního období, když jde možná s trochu realističtějším pohledem na celou oblast, ale na druhou stranu s velkou zkušeností. Což je také hlavní důvod, proč jsem se rozhodl přijmout tu nabídku. Uvědomil jsem si, že pro resort v této situaci je lepší, pokud tam bude někdo, kdo se nebude muset znovu rozkoukávat. Po těch změnách potřebuje stabilitu.

Před osmi měsíci jste mi také říkal, že nebudete znovu kandidovat do Sněmovny. Platí to?

Je to mise, která je jasně ohraničená volbami s cílem stabilizace a dokončení věcí, které jsem jako ministr rozpracoval. Nebudu kandidovat ve sněmovních volbách.

Vy jste se nyní stal znovu nadřízeným svého předchůdce Petra Arenbergera. On se vrací do čela vinohradské nemocnice, ačkoli má potíže s vysvětlením svého majetku a střetem zájmů. Zůstane ve funkci, nebo ho odvoláte?

Důležité bude vyčkat výsledků kontrol, které tam byly ještě před mým nástupem nařizeny, dokonce ještě před nástupem pana Arenbergera. Je tam kontrola ministerstva financí. Bude klíčové, jak dopadnou tyto kontrolní nálezy. Pokud dopadnou dobře, není důvod dělat radikální změnu. Bude nezbytné, aby pan profesor splnil podmínku bezpečnostní prověrky. O tom se určitě budeme bavit.

Jak dlouho jste nabídku být znovu ministrem zvažoval? Cítil jste velkou odpovědnost?

Ano, stále cítím odpovědnost vůči resortu. Řekl jsem si – než aby tady byl někdo, kdo by byl pátým ministrem v roce, který se do voleb bude prakticky jen rozkoukávat, tak bude dobře, aby byla stabilita. A aby se dotáhly i necovidové věci. Ve Sněmovně máme legislativu před třetím čtením. Třeba pacienti, kteří potřebují inovativní léky, čekají na změnu novely zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Platí, že až v říjnu skončíte, jedete jako velvyslanec do Finska?

To ještě nemůžu potvrdit, omlouvám se. Platí ale, že nebudu kandidovat ve volbách. Jestli budu na ministerstvu do října, záleží také na tom, jak dlouho se bude formovat nová vláda po volbách.

Odcházeli jste z „ministerstva covidu“, situace teď budete muset dořešit. Co je stěžejní?

Nadále očkování. Zájem ze strany mladší generace není takový, jaký bychom očekávali. Ve spolupráci s Úřadem vlády se připravuje kampaň, která by měla na tuto generaci cílit. Bude nutné cílit na těch 70 i více procent proočkovanosti dospělé populace. Pak to bude otázka testování, testovací strategie v létě a po létě, až opět začnou fungovat

školy a lidé se budou vracet z celého světa. Bude dost důležité, abychom podchytili riziko návratu lidí z rizikových oblastí a dalšího vzednutí pandemie, byť jsme v jiné situaci než před rokem.

V úterý se ve Sněmovně hovořilo o covid pasu a opozice jej smetla ze stolu. Jak to s ním bude dál?

Myslím, že bychom měli rozdělit dvě oblasti. Jedna je covid pas pro přeshraniční styk, kde je už na cestě nařízení Evropské unie, které nastavuje pravidla. Pro cestování našich lidí bude klíčové, aby byl nastaven systém, jak bude pas fungovat, jak bude vydáván, jak jej získají. Druhá oblast je komplikovanější, a to je využití covid pasu pro vnitrostátní účely, pro nějaké akce a další. Tam shoda není ani v rámci vládních poslanců.

To budete muset ale vyřešit ještě do konce školního roku.

Ano. Budu tlačit na to, abychom to vyřešili co nejdříve. Včera se debata vedla o tom, že by se zákon projednal v legislativní nouzi, to však neprošlo vzhledem k jeho obsahu a kontroverzím, které způsoboval. Budeme to muset rychle přepracovat a dát tam jen tu část, která kontroverze nevzbuzuje, abychom novelu byli schopni zvládnout v legislativní nouzi, protože to je asi jediná možnost, jak to můžeme stihnout, aby lidé pro cestování mohli covid pasy používat.

Kritikům vadilo, že se zákon týká všech infekčních nemocí. Takže ho opravíte a bude se vztahovat jen na covid?

Přesně tak. Včerejší debata ukázala, že názory jsou velmi rozdílné.

Budete trvat na tom, že se po návratu ze zahraničí mají testovat i očkovaní lidé?

Pokud bude člověk očkovan dvěma dávkami, myslím, že testování úplně nezbytné není. Na druhou stranu nemůžeme vyloučit, že se vyvine ve světě nová mutace a očkovaní nebude tak účinné. To je něco, co je stále neznámá. Vývoj je poměrně dynamický a testovací strategii mu musíme případně přizpůsobit. Je to i o sekvenování a vytipovávání rizikových vzorků. Pokud ale nebudou žádné vědecké poznatky o tom, že by očkovaní nebylo účinné na mutace, které doposud známe – a zatím se jeví, že účinné je –, v takovém případě si nemyslím, že je nutné všechny očkované dvěma dávkami povinně testovat.

Jako ministr jste měl své odborné poradce, třeba docenta Rastislava Maďara. Nedávno skončila mezioborová skupina pro epidemické situace (MeSES). Navážete s někým znovu spolupráci?

Nesporně s nimi chci být v kontaktu. Jsme v kontaktu v průběhu času a nevidím důvod, abych s nimi nadále nekomunikoval. Třeba s panem docentem Maďarem, se kterým jsme v kontaktu průběžně. Je otázka, jakou formu ta spolupráce bude mít. Pochopil jsem, že skupina MeSES chce být externí skupinou, takže to musíme probrat. Vždy jsem se snažil najít konsenzus a naslouchat odborníkům u kulatého stolu. Myslím, že to je určitě lepší než si pak vyměňovat vzkazy přes média. Tomu bych se chtěl vyhnout.

Budete obnovovat svůj tým, politické náměstky? Změnila se i hlavní hygienička a máte novou náměstkyni pro zdravotní péči Martinu Vašákovou. Obě jsou ale ve státní službě.

V tuto chvíli si potřebuji s těmito kolegy sednout. Určitě se budeme bavit o další spolupráci. Faktem je, že je všechny znám z předchozího období, ať už to byli ředitelé nemocnic, které jsem třeba i jmenoval.



Uvidíme. Určitě je jasné, že nějaké nejbližší spolupracovníky si přivedu znovu, některé nikoli, protože už mají jiná angažmá. O jménech bych zatím nehovořil, ale určitě to nebude o radikálních změnách.

Loni byly před koncem prázdnin spory o roušky. Teď budou mít děti od 12 let možnost očkování, pokud Evropská léková agentura vakcínu schválí. Upravíte strategii roušek ve školách?

Pokud bude registrace vakcíny platit i pro nižší věkové skupiny, není důvod očkování neumožnit na dobrovolné bázi v širším věkovém spektru. Záležet bude na rodičích, zda to budou akceptovat. Pravda ale je, že návrat dětí do škol rizikem je a musíme se na něj připravit po tom letním období, kdy lidé budou cestovat po celém světě, a tím pádem bude existovat riziko, že by se situace mohla zhoršit.

Budete pokračovat v rozvolňování pomocí balíčků?

Nemám důvod to v tuto chvíli zásadně měnit. Pokud jde o systém balíčků dle rizikovitosti, to dává smysl. Myslím, že je správně, že se šlo na kritérium incidence přepočtu na obyvatele, byť je pravda, co řekla paní hlavní hygienička, že teď možná zpomalování nebude tak razantní, jako když jsme klesali z tisícovek denně. Určitě se projeví očkování a je zájem každého, aby se život vrátil do normálních kolejí, byť u základních opatření jako respirátory v místech se zvýšeným počtem osob, jako je MHD, budu spíš razit názor, abychom oproti minulému roku a létu tuto základní ochranu ponechali.

Byl jste vždy aktivní v reformách zdravotnictví. Jaké zákony, jež se netýkají covidu, lze dotáhnout do konce?

Dnes jsou realizovatelné pouze tři zákony, které míří do poslední schvalovací fáze. První je novela o veřejném zdravotním pojištění, která řeší vstup inovativních léků a léky na vzácná onemocnění. Druhá je novela zákona o návykových látkách a třetí o léčivech. Ty řeší pravidla pěstování léčebného konopí a digitalizaci receptů s modrým pruhem. Pak jsou tam pozměňovací návrhy, zejména zavedení elektronického očkovacího průkazu, což byl můj pozměňovací návrh jako poslance. A pak je tam návrh před druhým čtením, zákon o elektronizaci zdravotnictví, na kterém jsme pracovali několik let na ministerstvu. Myslím, že v covidovém období se ukázalo, že elektronizace a sdílení dat jsou klíčové.

A ostatní oblasti, reformy?

Znovu bych chtěl nahodit řetěz u reformy primární péče, reformy péče o duševní zdraví. Chtěl bych je oživit, protože covid bude snad zdárně zvládnut, ale systémové výzvy zůstanou nadále. A je tu i otázka prevence – obezita, onkologie, diabetes. Tito pacienti budou dál.

Před těmi osmi měsíci jste se mi při rozhovoru také přiznal, že manželka Olga vám v tom nejnáročnějším ministerském období říkala, abyste se na to už vykašlal. Byla ráda, že se na ministerstvo vracíte?

Slovo ráda není to správné slovo, ale je pravda, že její názor pro mě byl zásadní. Respektovala, že je to zkrátka dobrá volba z toho pohledu, že mohu dokončit věci, na kterých jsem začal pracovat. Potěšilo mě, že nebyla ten, kdo by návrat vetoval, a podpořila mě. Je ale pravda, že v tom nejkřivovějším období to, co jsem vám říkal, tak bylo. Na druhou stranu teď je doba jiná a je to jasně časově ohraničená mise do sněmovních voleb. Kdyby to bylo angažmá na dalších několik let, bylo by to asi o něčem jiném.

INZERCE

640 3-21

Přenechám menší praxi PLDD v Brně. Ordinance je součástí rodinného domu, který nabízím k prodeji. RD umožňuje výhodné spojení praxe s bydlením.
Kontakt : 605 152 490.

641 4-21

Hledám pediatra k zástupu do zavedené ordinace PLDD ve Slavičíně. Jde o oblast přímo sousedící s lázněmi Luhačovice. V případě zájmu je možnost převzetí praxe.
Kontakt: 577 341 308, 606 243 895.

642 4-21

Pro zavedenou pediatrickou ambulanci ve Slaném hledáme lékaře s nástupem od léta / podzimu 2021, možnost práce na plný nebo částečný úvazek. Nabízíme nadstandardní podmínky včetně možného poskytnutí firemního automobilu. Více o nás najdete na www.restrial.com.
Kontakt: silvie.razova@restrial.com, mobil 724 350 588.

643 5-21

Hledáme PLDD k doplnění našeho týmu na částečný/plný úvazek na Praze 12. Očekáváme: moderní přístup k dětem i k jejich rodičům, základní znalost anglického jazyka. Nabízíme: přátelské prostředí, profesionální samostatně pracující sestry, technické vybavení a zrekonstruované prostory, výborné ohodnocení, flexibilita ordinace, možnost dalšího vzdělávání. Kontakt Jana Dostálová, telefon: 724 375 434, e-mail: jana@pediatrie.cz

644 5-21

PLDD s.r.o. ordinace západně od Prahy (5 min. autem) prodá (ev. přenechá) dobře zavedenou, zdravou praxi (lokalita s novou výstavbou). Možná garance mladému lékaři do dosažení kvalifikace. Zajištěn zástup. Mladá, schopná, samostatná sestra s odrostlými dětmi. Telefon: 604 563 078.

645 5-21

Hledám lékaře/lékařku k převzetí dobře zavedené praxe PLDD Velká Bíteš-Osová Bítýška, okres Žďár nad Sázavou, nástup k 1. 1. 2022, telefon: 724 219 565.

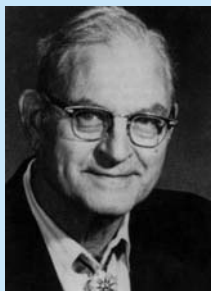
646 6-21

Hledám nástupce do ordinace PLDD v Opavě z důvodu ukončení praxe. Telefon 607 708 114.

647 6-21

Hledám zástup do ordinace PLDD po dobu mateřské dovolené na 1-2 dny v týdnu. Ordinance je velmi dobře vybavená, v Novém Strašecí, okres Rakovník (dobrá dostupnost z Prahy po D6), skvělá sestra. Tel. 728 427 157, lenka.benkovska@seznam.cz

**V této rubrice je možné otisknout požadavky na zástupy, možnost zaměstnání asistenta, lektory, pronájem místností apod.
Pro členy SPLDD zdarma.**



Robert Guthrie, MD, PhD.

* 28. června 1916

† 24. června 1995

Existuje souvislost mezi Robertem Guthriem a tandemovou hmotnostní spektrometrií? Pojďme na otázku hledat odpověď.

Počátky **hmotnostní spektrometrie** sahají do konce 19. století. Za zakladatele hmotnostní spektrometrie je považován Sir Joseph J. Thomson (1856–1940), který prováděl analýzu nabitých částic v parabolickém hmotnostním spektrografu. V dalších letech pokračovala technologická inovace hmotnostní spektrometrie, za což řada vědců získala Nobelovu cenu. Před druhou světovou válkou byla tato technika využita při studiu metabolismu. Hmotnostní spektrometrie je využívána ke kvalitativní nebo kvantitativní analýze zkoumaného vzorku. Je založena na interakci nabitých částic s elektrickým nebo magnetickým polem ve vakuu. Hmotnostní spektrometry se skládají ze tří základních částí – iontového zdroje, analyzátoru a detektoru částic. Obecný popis procesu lze shrnout takto: Po vložení zkoumaného vzorku dojde nejprve k ionizaci jeho molekul. Každá taková molekula je charakterizována svojí hmotností a elektrickým nábojem. Působením elektrického a magnetického pole dochází při průletu analyzátozem k rozdělení jednotlivých molekul dle jejich poměru hmotnosti a náboje. Takto rozdělené ionizované molekuly dopadají na specifické místo detektoru, a to navíc i v odlišném čase. Nastavením spektrometru lze zjistit přítomnost hledaného analytu a jeho množství. **Tandemová hmotnostní spektrometrie** využívá kombinace několika hmotnostních analyzátorů, čímž se rozšíří spektrum hodnocených molekul a zrychlí se analýza vzorku.

Vraťme se ale k dr. Robertu Guthriemu.

V roce 1934 norský lékař a biochemik Ivar Asbjørn Følling se ve fakultní nemocnici v Oslu setkal s Borgny Egelandovou, matkou dvou dětí Liv a Dag, které při narození nevykazovaly žádnou patologii, ale následně se u nich vyvinula mentální retardace. Když byl Dagovi asi rok, všimla si matka silného zápachu jeho moči připomínajícího myšinu. Følling v moči dětí po mnoha testech zjistil, že zápach způsobuje kyselina fenylpyrohroznová. Tento abnormální stav byl označen jako Føllingova choroba nebo **fenylketonurie**. Příčinou této autozomálně recesivní choroby je mutace genu pro enzym fenylalaninhydroxylázu, kterou zjistil v letech 1947–1953 George Jervis. Od té doby bylo objeveno více než 280 dalších mutací genu pro fenylalaninhydroxylázu nebo jejího kofaktoru tetrahydrobiopterinu s různě vysokou aktivitou. Nedostatek funkčního enzymu vede k neschopnosti metabolizovat aminokyselinu fenylalanin na tyrozin. Hromadí se fenylalanin je odbouráván na fenylpyruvát, fenyl-laktát a fenylacetát. Tyto látky jsou při PKU nalézány v krvi ve zvýšených koncentracích a následně jsou vylučovány ledvinami. Neléčená PKU vede k mentální retardaci a až k úmrtí.

Dr. Robert Guthrie v roce 1960 v laboratoři v Buffalu ve státě New York vyvinul test na časný záchyt fenylketonurie u novorozenců z kapky krve. Brzy byl v USA tento test uznán jako screeningový a postupně se rozšířil po celém světě.

Na otázku, proč se vlastně dr. Guthrie o fenylketonurii začal zajímat, nám odpoví jeho životní příběh.

Robert Guthrie se narodil 28. června 1916 v malém městečku Marionville v pohoří Ozark ve státu Missouri v USA. Vyrůstal v poválečných letech násle-

dovaných Velkou hospodářskou krizí. Jeho otec vykonával různé práce včetně podomního prodeje šicích strojů, aby rodinu uživil. Rodina Guthrieových se často stěhovala, až se usadila v Minneapolisu ve státě Minnesota, kde Robert absolvoval základní a střední školu. Ve škole nebyl zrovna vynikajícím studentem. V oblíbených předmětech se mu dařilo a doučoval i spolužáky v matematice, ale například v němčině selhával. Studia na univerzitě se musel nejprve vzdát jednak pro nedostatek finančních zdrojů pro úhradu školného, jednak i proto, že nesplňoval k přijetí požadovaný prospěch na střední škole. Guthrie se proto vrátil na střední školu jako postgraduální student, kde studoval algebru, trigonometrii, geometrii a psaní na stroji. Ve večerní škole pak ještě studoval chemii. Tím si vylepšil průměr známek a po roce byl přijat na univerzitu v Minneapolis (University of Minnesota). Během studia na univerzitě se zapojil do národního programu na podporu vysokoškolské mládeže a za drobnou úplatu a stravu pomáhal v univerzitní kuchyni, ale i vyučujícím. Tím snížil finanční zátěž rodičů, s nimiž nedaleko školy bydlel. Při vstupu na univerzitu ale nebyl rozhodnut o svém zaměření. Váhal mezi studiem chemie, astronomie, ale i literatury. Když v rámci národního programu pracoval na oddělení bakteriologie a imunologie, rozhodl se na radu svého mentora pro studium lékařství, kam byl v roce 1939 přijat. Během prvního roku ale zjistil, že mu tato disciplína nevyhovuje, a tak místo na anatomii chodil na přednášky z kvantové mechaniky. Zkoušku z anatomie proto musel opakovat. Protože profesor mikrobiologie viděl, že Guthrieovo studium lékařství neuspokojuje, pomohl mu získat místo



postgraduálního asistenta na katedře bakteriologie a biochemie na univerzitě v Maine (University of Maine). Zde našel nejen vyhovující obor, ale také svoji lásku Margaret Flagstadovou. Na naléhání kolegů a známých se ale po 2 letech vrátil zpět ke studiu medicíny v Minneapolis. Současně postgraduálně studoval mikrobiologii, takže v roce 1946 k titulu doktor medicíny získal navíc i titul PhD., který považoval za důležitější. Guthrie nikdy neměl v úmyslu lékařství praktikovat. Svoji profesní kariéru proto zahájil jako výzkumný mikrobiolog v National Institutes of Health v Bethesda na předměstí Washingtonu. V institutu ale nepůsobil dlouho, protože jeho šéf nejevil zájem o jeho výzkumný projekt zaměřený na *Trichomonas fetus*. A tak přesídlil na univerzitu v Kansasu jako vedoucí oddělení bakteriologie, kde se pod dohledem laboratoře pro bakteriologickou diagnostiku Institutu Sloan Kettering na Manhattanu zabýval vývojem chemoterapeutik k léčbě leukémie na úrovni biochemické genetiky. Netušil, že právě zkušenosti z tohoto výzkumu mu budou základem pro novorozenecký screening PKU.

Nakonec se dr. Robert Guthrie se svojí manželkou Margaret usadili v Williamsville v Buffalu ležícím nedaleko Niagarských vodopádů na hranici s Kanadou, kde ve výzkumném centru v Roswell Park pokračoval ve výzkumu vývoje léků k léčbě dětské leukémie. Rodina se rychle rozrostla, celkem se manželům Guthrieovým narodilo šest dětí. Protože jejich druhý syn John, narozený v roce 1947, se nevyvíjel po mentální stránce normálně, zapojili se manželé do činnosti National Association for Retarded Children (NARC). Etiologie Johnova mentálního postižení nebyla nikdy zjištěna, i když absolvoval mnoho vyšetření. Během svého působení ve funkci viceprezidenta Národní asociace pro retardované děti se dr. Guthrie v roce 1957 setkal s dr. Robertem Warnerem, ředitelem Dětského rehabilitačního a diagnostického centra pro osoby s mentální retardací. A dr. Warner ho seznámil s PKU a s příznivým vlivem speciální diety o nízkém obsahu fenylalaninu vyvinuté německým pediatrem Horstem Bickelem. Warner požádal Guthrieho, zda by nevymyslel jednodušší metodu ke sledování hladiny

fenylalaninu v krvi, protože k jejímu stanovení musel pacientům opakovaně odebírat pro laboratoř v Kalifornii 15–20 ml venózní krve. Za tři dny na to Guthrie přišel za Warnerem s nabídkou vyzkoušet jednoduchou metodu založenou na **testu bakteriální inhibice**. Pro testování hladiny fenylalaninu použil kotouček filtračního papíru nasyceného 3–5 kapkami kapilární krve, který položil na agarovou kultivační půdu obsahující bakterie a současně látku inhibující jejich růst. Pokud vzorek krve obsahoval nadbytek fenylalaninu, začaly bakterie opět růst. Porovnáním velikosti růstové zóny kolem kotouče vyšetřovaného vzorku s průměrem kontrolních kotoučů nasycených známým množstvím této aminokyseliny určil hladinu fenylalaninu v krvi pacienta.

Po splnění úkolu se o PKU přestal zajímat. Ovšem již v roce 1958 se dozvěděl, že dceři jeho švagrové Margaret Doll byla ve věku 15 měsíců diagnostikována PKU. Diagnóza byla stanovena méně spolehlivým testem reakce moče s chlořidem železitým – **Föllingovým testem** (neplést s Fehlingovým testem na průkaz redukujících cukrů). Dr. Guthrie diagnózu pozitivně ověřil pomocí testu bakteriální inhibice, ale bohužel jeho neteř už měla mozek poškozený. Dr. Guthrie se tak vrátil k PKU, protože si uvědomil nutnost prosadit plošné testování novorozenců s cílem včas odhalit ještě asymptomatické děti a neodkladně u nich zahájit eliminační dietu k zachování normálního rozvoje intelektu. Dr. Guthrie tak vypracoval strategii laboratorního novorozeneckého screeningu a zahájil testování v dětské nemocnici. Ze 400 000 novorozenců zachytil 39 s pozitivním výsledkem.

Na podzim 1961 uspořádala NARC na svém výročním zasedání v San Francisku tiskovou konferenci s cílem propagovat screening novorozenců na PKU pomocí Guthrieho testu. Na to konto Massachusetts jako první stát Unie nařídil provádět u všech novorozenců screening na PKU. Usilovnou činností dr. Guthrieho, kdy o jednoduchém screeningovém testování přednášel jak na odborných fórech, tak laickému publiku ve Spojených státech i v zámoří, se nakonec podařilo tuto metodu rozšířit

nejen v dalších státech USA, ale i v zahraničí.

Dr. Guthrie po tomto úspěchu se svými spolupracovníky v laboratoři vyvinul další testy na galaktosémii, nemoc javorového sirupu a na dalších více než 30 léčitelných vrozených metabolických vad, které způsobují mentální retardaci nebo smrt.

Zdá se, že nebýt Johna Guthrieho a Margaret Doll, zřejmě by se dr. Robert Guthrie o mentální retardaci blíže nezajímal.

Dr. Robert Guthrie bojoval i na jiných frontách. Roky předtím, než se většina lékařů začala zajímat o otravu olovem, seznamoval s tímto zákeřným nebezpečím své kolegy i veřejnost. Horoval za zlepšení rasových vztahů ve společnosti. Zasazoval se za zlepšení vzdělávacího procesu na veřejných školách. Otevřeně se také stavěl proti testování jaderných zbraní.

Dr. Guthrie zemřel 24. června 1995 ve věku 78 let v Seattlu (stát Washington). Objevem a zavedením jednoduchého screeningového testu ale zajistil normální mentální vývoj a život statisícům dětí na celém světě a položil základy k testování dalších vrozených vad metabolismu.

V 90. letech v kontextu se zaváděním nových technologií – počítačové tandemové hmotnostní spektrometrie vyvinuté dr. Davidem Millingtonem, Charlesem Roe a Donaldem Chance – se proces screeningu novorozenců významně rozšířil o simultánní vyšetření desítek metabolických poruch z jednoho krevního vzorku. Přestože se technologie zpracování zaslých kapky krve změnila, systém odběru celé krve na speciální filtrační papír vyvinutý dr. Guthriem se stále používá v screeningových programech pro novorozence po celém světě. Protože se dr. Guthrie vzdal patentu, byla cena testu nízká a díky tomu bylo možné zavést screening pro včasnou detekci fenylketonurie ve velkém.

MUDr. Ctirad Kozderka

VELKÉ MNOŽSTVÍ ENERGIE V JEŠTĚ MENŠÍM BALENÍ

Vysokoenergetická nutričně kompletní výživa pro děti od 1 do 6 let

- Pomáhá dohnání růstu díky vysokému obsahu energie v ještě menším objemu (300 kcal/125 ml)¹
- Optimalizuje střevní mikrobiom díky obsahu směsi vlákniny MF6™²
- Viskozita a chuť přizpůsobena potřebám dětí
- 2 příchutě: neutrální a jahodová
- Balení: 4 × 125 ml



↓ -38 %
objemu



NOVINKA



Fortini Compact Multi Fibre je potravina pro zvláštní výživu – potravina pro zvláštní lékařské účely pro řízenou dietní výživu při podvýživě související s nemocí a poruchám růstu u dětí. Přípravek musí být užíván pod dohledem lékaře. Materiál je určen pouze pro odbornou veřejnost – není určen pro pacienty ani širokou veřejnost.

Reference: 1. World Health Organization: Protein and amino acid requirements, as human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. World Health Organ. Tech Rep Ser 2002; (935)1–266.

2. Gumber D, Bourgas B, Beghin L, et al. Effect of multi fibre mixture with prebiotic components on bifidobacteria and stool pH in tube-fed children. Br J Nutr 2010 Nov; 104(10):1514–1522.

Nutricia a.s., V parku 2294/2, 148 00 Praha 4 – Chodov, infolinka: 800 110 001

AKCCEPHEMCEZ

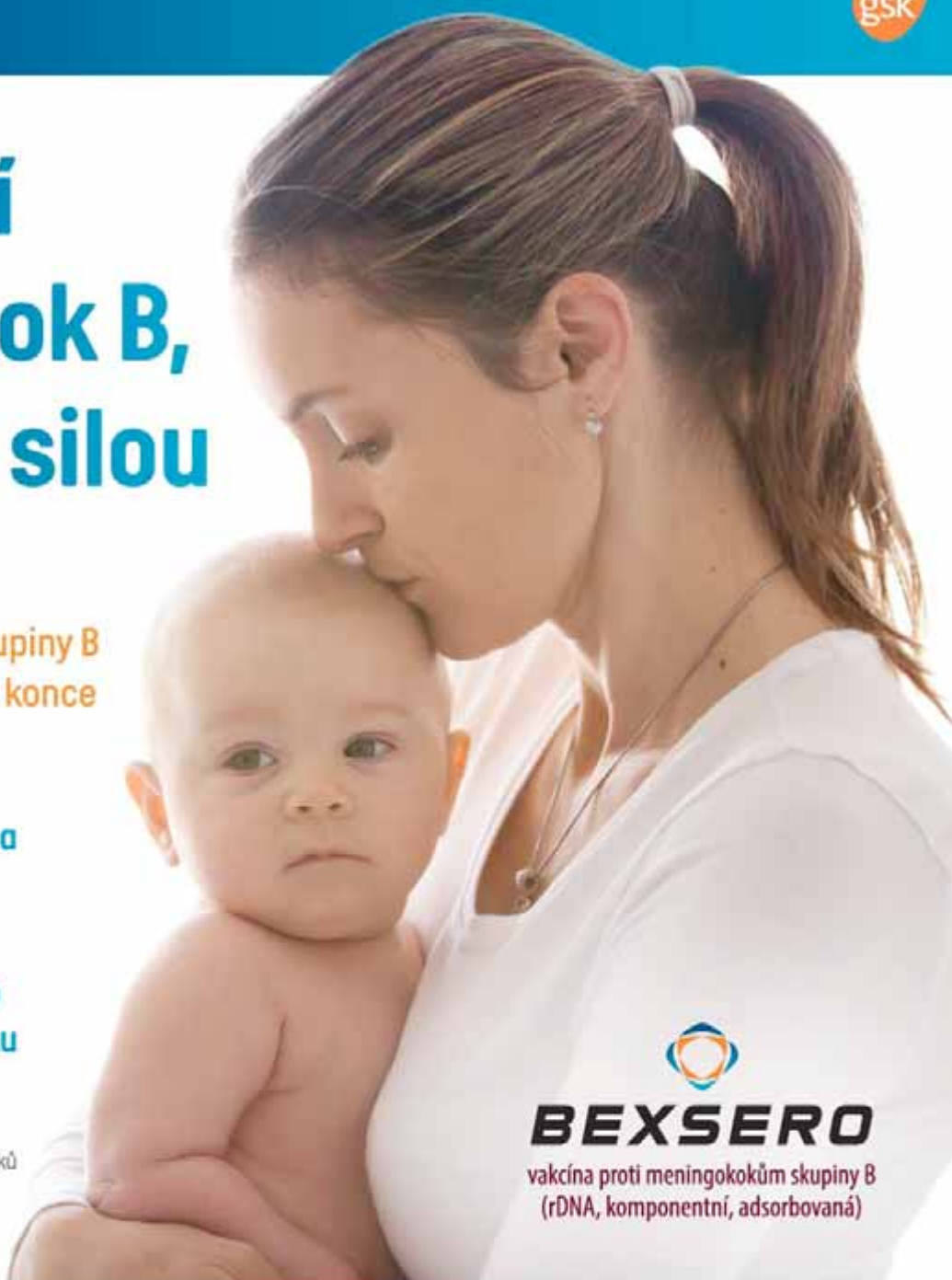
Když udeří meningokok B, pak plnou silou

**Plně hrazené očkování
proti meningokokům skupiny B
při zahájení očkování do konce
6. měsíce věku¹**

**Vakcína BEXSERO je indikována
k imunizaci proti MenB*
již od 2 měsíců věku.²**

**Umožňuje použití očkovacího
schématu 2+1 pro děti ve věku
2-5 měsíců²**

V běžné praxi nemusí vakcína dosahovat výsledků
z klinických studií. Neočekává se,
že přípravek Bexsero zajistí ochranu
proti všem kolujícím meningokokovým
kmenům skupiny B.



BEXSERO

**vakcína proti meningokokům skupiny B
(rDNA, komponentní, adsorbovaná)**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU BEXSERO

Název přípravku: Bexsero injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Vakcína proti meningokokům skupiny B (rDNA, komponentní, adsorbovaná). **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje rekombinantní lidský protein NHBA *N. meningitidis* B 50 µg; rekombinantní protein NadA *N. meningitidis* B 50 µg; rekombinantní lidský protein Hbp *N. meningitidis* B 50 µg; vnější membránové vesikuly (DMV) *N. meningitidis* B kmene N298/754 měřené jako množství celkové bílkoviny obsahující PeaA P1.4 25 µg. **Indikace:** Vakcína Bexsero je indikována k aktivní imunizaci jedinců od 2 měsíců věku a starších proti invazivnímu meningokokovému onemocnění způsobenému kmeny *N. meningitidis* skupiny B. **Dávkování a způsob podání:** Věk v době první dávky: Kojení (2–5 měsíců) tři dávky po 0,5 ml s prodávou minimálně 1 měsíc mezi dávkami nebo dvě dávky po 0,5 ml s prodávou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster mezi 12 a 15 měsíci věku s prodávou alespoň 6 měsíců od primární série. Kojenci (6–11 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodávou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster v druhém roce života s prodávou nejméně 2 měsíce od primární série. Dti (12 až 23 měsíců) dvě dávky po 0,5 ml s prodávou minimálně 2 měsíce mezi dávkami; booster s prodávou 12 až 23 měsíců od primární série. Dti (2 roky až 10 let) a dospívající (od 11 let) a dospělí dvě dávky po 0,5 ml s prodávou minimálně 1 měsíc mezi dávkami; u jedinců, kteří jsou vystaveni zvláštnímu riziku expozice meningokokovému onemocnění má být zváženo podání boosteru dle oficiálních doporučení. Vakcína se podává hlubokou intramuskulární injekcí. Ideálně v anterolaterálním směru do stehna u kojenců nebo do oblasti m. deltoidus horní části ramene u starších subjektů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podání vakcíny je vhodné odložit u subjektů s akutním závažným hepatálním onemocněním. Je nutné mít vždy k dispozici odpovídající lékařskou péči pro případ anafylaktické reakce. Vakcínu se nemá podávat jedincům s trombocytopenií nebo s poruchami srážlivosti krve, pokud potenciální přínos jednoznačně nepřevládá riziko podání. Podobně jako jiné vakcíny nemusí přípravek Bexsero chránit všechny osoby, které byly vakcinovány. Neočekává se, že Bexsero zajistí ochranu proti všem kolujícím meningokokovým kmenům skupiny B. Jedinci s narušenou schopností imunitní odpovědi, ať už z důvodu imunopresivní léčby, genetické poruchy nebo jiných příčin, mohou mít sníženou protidělovou odpověď na aktivní imunizaci. Údaje o imunogenitě jsou k dispozici u jedinců s deficitem komplementu, asplenií nebo s poruchou funkce sliziny. U jedinců s dědičnými deficiencemi komplementu (např. deficiencí C3 nebo C5) a u jedinců podstupujících léčbu inhibující aktivaci terminálního komplementu (např. ekulizumabem) přetrvává zvýšené riziko invazivního onemocnění způsobeného *N. meningitidis* skupiny B i v případě, že u nich dojde po očkování vakcínou Bexsero k tvorbě protilátek. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití vakcíny u subjektů starších 50 let. Lékaři by měli před podáním této vakcíny pacientům s hypersenzitivitou na latex v anamnéze zvážit poměr prospěchu a rizika. **Interakce:** Bexsero lze podávat současně s následujícími vakcinačními antigeny ve formě monovalentních i kombinovaných vakcín: difterie, tetanus, acelulární pertuse, *H. influenzae* typu b, inaktivovaná poliomylitida, hepatitida B, heptavaleční pneumokoková konjugovaná vakcína, spalničky, příušnice, zarděnky, varicela a konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W, Y. Profylaktické použití paracetamolu snižuje výskyt a závažnost horečky, neovlivňuje však imunogenitu přípravku Bexsero ani běžných vakcín. Při současném podání s jinými vakcínami musí být Bexsero podáno do jiného místa injekce. **Těhotenství a kojení:** Nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici v těhotenství i bezpečnosti v době kojení. Pokud jsou hrůzy expozice meningokokové infekci, je nutné zvážit poměr prospěchu a rizika. **Nežádoucí účinky:** U dětí mladších 2 let byly nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky citlivost a erytém v místě injekce, horečka a podrážděnost. Velmi často: poruchy příjmu potravy, ospalost, nevolnost, bolest hlavy, průjem, zvracení, vyrážka, artralgie. U dospívajících (od 11 let) a dospělých byly nejčastěji pozorované místní a systémové nežádoucí účinky bolest, otok, erytém a indurace v místě injekce, malátnost. Velmi často: bolest hlavy, myalgie, artralgie, spontánní horečka po uvedení do lůžka, vyrážka. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce od 2 °C do 8 °C. Chraňte před mrazem a světlem. Před použitím předplněnou injekční stříkačku dobře protřeptejte, aby vznikla homogenní suspenze. **Oržitel rozhodnutí o registraci:** GSX Vaccines S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena I, Itálie. **Datum první registrace:** 14. ledna 2013. **Datum revize textu:** 02. 07. 2020. **Registrační číslo:** EU/1/12/812/001-004. Přípravek Bexsero je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud je očkování zahájeno do dovršení šestého měsíce věku dítěte. Hrazen je též pro zákonom definované rizikové skupiny. Přípravek aplikuje lékař intramuskulární injekcí. Před předepsáním léku se prosím seznáme s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku na: www.gskkompendum.cz nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s.r.o., Hlávčova 1734/2c, 140 00 Praha 4; e-mail: cz.info@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky prosím hláste také na cz.safety@gsk.com. Verze SPC platná ke dni 12. 4. 2021. *Prosím, věnujte si změny SPC.

Reference: 1. Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění. 2. SPC Bexsero, červenec 2020.
*Meningokokové onemocnění způsobené meningokoky skupiny B.

PM-CZ-BEX-ADV-210004 Schváleno 04/2021

GlaxoSmithKline, s.r.o., Hlávčova 1734/2c, 140 00 Praha 4,
tel.: +420 222 001 422, fax: +420 222 001 444, www.gsk.cz