

Kivizsgálás neurometabolikus kórképekben

Dr. Kálmánchey Rozália

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Definíció: neurometabolikus betegségeknek azokat a veleszületett anyagcsere-betegségeket nevezzük, melyek idegrendszeri tüneteket okoznak.

A pathomechanizmusban a génhibától az enzim-, illetve fehérje-hiányon keresztül jutunk az anyagcserezavarhoz, mely bizonyos normális metabolitok felhalmozódását, mások hiányát, illetve kóros metabolitokat okoz, ezek hozzájárulnak az idegrendszer károsodásához, esetleg egyéb szervi károsodásokkal együtt, amiknek a klinikai tüneteit észleljük.

A diagnosztikában a fordított utat követjük a tünetektől a morfológiai, elektrofiziológiai, majd biokémiai, enzim, végül molekuláris genetikai diagnózisig.

Mivel sok betegségről van szó, ezek különböző felosztásai segítenek a klinikusnak az eligazodásban, és a nehezen diagnosztizálható esetekben a diagnózis felállításában.

Az anyagcserezavar helye szerint

(Svennerholm 1964, Zschocke és Hoffmann 1999, 2000) intermedier, lysosomális, mitochondriális, peroxysomális és egyéb (réz, purin, neurotransmitterek, glycolisatio) betegségcsoportokat különítünk el.

A primer lesio anatómiai lokalizációja szerint

Szürkeállomány és fehérállomány betegségeket (Feeman és McKhann 1969), corencephalopathiákat, spinocerebellopathiákat és diffúz encephalopathiákat különítünk el (Dyken és Krawiecki 1983).

A biokémiai zavar eredménye szerint

(Saudubray 1990) intoxicatio vagy energiadeficit különíthető el, az előbbit a toxicus metabolitok felszaporodása (aminoacidopathiák, urea ciklus zavarok, organikus acidopathiák), az utóbbit az energiatermelés vagy hasznosítás csökkenése okozza (glycogén tárolásos betegség, lactacidosisok, mitochondriális és peroxisomalis betegségek).

A klinikai tünetegyüttes időbeli megjelenése szerint

(Sicclair 1982, Applegeth 1989) acut encephalopathiákat és chronikus encephalopathiákat különítünk el, előbbit kis molekulájú anyagok felszaporodása (aminoacidopathiák, organikus aciduriák, stb.), az utóbbiakat nagy molekulájú anyagok felszaporodása illetve tárolása okoz (tárolásos betegségek).

A klinikai tünetek életkor szerinti megjelenése alapján

(Lyon, Adams, Kolodny 1982, 1996, 2000) újszülöttkori, csecsemőkori, kisgyermekkori, gyermek és serdülőkori illetve felnőttkori kezdetű csoportokat különböztetünk meg. A neurometabolikus betegség gyanúja mindig a klinikai vizsgálaton alapul.

A tünettanban a vezető tünetek szerint indulunk el:

Acut encephalopathia: újszülött-, vagy csecsemőkorban acutan kialakuló letargia, coma, görcs tüneteivel járó klinikai kép.

Chronikus encephalopathia tünetei csecsemő- vagy kisgyermekkorra jellemzőek inkább és mindenféle idegrendszeri tünet képében jelentkezhetnek.

- hypotoniát és fejlődéskésést, mentális retardatiót (glutáraciduria, homocystinuria, PKU, késői organikus aciduria)
- visszatérő ataxiát letargiával (MSUD, urea ciklus zavarok, propionaciduria, Hartnup-betegség, mitochondriális betegségek)
- extrapyramidális tüneteket (glutáraciduria, argináz-deficiencia), magatartászavart (urea ciklus zavar)
- progressív látászavart (hyperornitinaemia), porphyria-szerű kríziseket (tyrosinaemia)

okozhatnak.

A neurometabolikus betegség gyanúját alátámasztó klinikai kritériumok: familiaritás, jellemző kezdeti életkor és jellemző ütemű progresszió, a primer kórfolyamatot lokalizálhatjuk a neurológiai tünetek és klinikai kulcstünetek alapján.

Klinikai kulcstünetek:

- a vizelet és test jellegzetes szaga
- jellegzetes dysmorphiás jegyek
- csontrendszeri abnormitások
- kóros fejkörfogat
- bőr- és hajtünetek,
- szemtünetek
- viscerális jelek (hepato-splenomegalia)
- peripheriás neuropathia
- specifikus görcsök (myoclonus, BNS rohamok, multifokális görcsök)
- specifikus magatartás (pl. öncsonkítás)

A vizsgálatok menete

Anamnesis, klinikai vizsgálat inspectióval (bőr, haj, szag, koponya, dysmorphia, végtagok, has, magatartás) fizikális vizsgálattal, mely a belszervi, a neurológiai, a psychomotoros fejlettségi szint, psychológiai (IQ, figyelem, memória) vizsgálatokat foglalja magában. A vizsgálatok során különösen keressük a kulcstüneteket!

Ezt követik a laboratóriumi vizsgálatok. *Acut encephalopathiában* azonnal végzendő: vércukor, serum ammónia, Astrup, vizelet ketonuria, serum lactat, pyruvat, serum és vizelet MST, aminosav chromatographia, vizelet szerves sav, orotsav, fibroblast vagy májbiopsia specifikus enzimpróbára, DNS szeparálás.

Krónikus encephalopathiában végzendő laboratóriumi vizsgálatok:

1. Szűrő jelleggel: aminosav MST, chromatographia vér, vizelet és szükség esetén

- liquor (NKH gyanú), vizelet MPS,
- vizelet szerves sav gézchromatographia, se ammónia, se
- lactat-pyruvat, Astrup

2. Célzottan anyagcseretermékek: serum VLC FA, serum és vizelet húgysav, vizelet szulfit, liquor cukor, lactat, glycin).

3. Enzimvizsgálatok célzottan: A fenti laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek értékelése és a klinikum ismeretében a diagnózis felállítása neurometabolikus betegségekben jártas szakembert igényel!

Kiegészítő vizsgálatok: 1. Rtg: végtagok, gerinc(MPS, ML). 2. Koponya MRI minden esetben szükséges! 3. MRS: NKH gyanújában glycinre, mitochondriális betegség gyanúban lactatra, Canavan-betegség gyanúban NAA-ra. 4. Klinikai elektrofiziológiai vizsgálatok: EEG; az agy fiziológia

állapotának megítélése céljából szükséges. Specifikus EEG minták keresése: pl. burst-suppression: NKH. Lassú fényingerlés JB NCL. Nem identifikált újszülött kori rohamokban pyridoxin próba EEG+EKG monitorozás mellett. 5. Neuropathológiai vizsgálatok célzottan vett szövetmintából specifikus hisztokémiai és elektronmikroszkópos feldolgozásra (pl. Gömöri triklórfestés mitochondriális betegség gyanúban). Speciális szerkezetű tárolt anyag keresése tárolásos betegségben (pl. JB NCL-gyanúban bőr vagy conjunctiva biopsia curvilinear testek). 6. Molekuláris genetikai vizsgálatok szeperált DNS-ből célzottan, az adott betegségben ismert génhibák DNS analízise.

Kezelési lehetőségek

Csak a pontos diagnózis ismeretében! 1. A kóros anyagcseréjű anyagok bevitelének csökkentése speciális diétával (pl. PKU, MSUD). 2. Kofaktorok bevitele (pl. B12, B1, B6, riboflavin, biotin). 3. A kóros anyagcseretermékek lekötése, kiürítése speciális gyógyszerekkel (pl. organikus aciduriák, NKH). 4. A hiányzó enzimek pótlása (pl. Gaucher-, Pompe-, Fabry-kór, MPS II., VI., mannozidozis). 5. Csontvelő transzplantáció (pl. ALD, NPA, NPC). 6. Génterápia (pl. PKU, ALD): a jövőben ép gének bejuttatása.