

ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJA

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Szerző: dr. Szőnyi László

I. ALAPVETŐ MEGFONTOLÁSOK

1. A PROTOKOLL ALKALMAZÁSI / ÉRVÉNYESSÉGI TERÜLETE

A protokoll célja az anyagcsere-betegségek korai felismerésének elősegítése a gyakorló orvosoknak, elsősorban az alapellátásban dolgozó gyermekorvosoknak, belgyógyászoknak adott diagnosztikus javaslatok összefoglalásával.

- Csecsemő- és gyermekgyógyászat (0–18 éves kor közötti gyermekek ellátása)
- Belgyógyászat, felnőttkor

2. A PROTOKOLL BEVEZETÉSÉNEK ALAPFELTÉTELE

Ebbe a betegségcsoportba jelenleg több mint 300 kórkép tartozik. Ez a szám a diagnosztika fejlődésével fokozatosan nő. A kórképek időben történő felismerése fontos, mert ez a feltétele a ma már egyre több betegségben elérhető kezelés korai bevezetésének; csak a diagnózis ismeretében lehet megelőzni a betegség családon belüli ismétlődését; és elkerülni sok felesleges vizsgálatot. A protokoll bevezetésének feltétele a megfelelő ismeretekkel rendelkező gyakorló orvos, aki a panaszok és a fizikális vizsgálat alapján felmerült gyanú esetén az alapvető vizsgálatokat elvégzi és a beteget anyagcsere-betegségeiben jártas szakorvoshoz küldi. További feltétel az anyagcsere-betegségek diagnosztikájában jártas, speciális vizsgálatok elvégzésére is felkészült laboratórium.

3. DEFINÍCIÓ

Kóros enzimműködésben vagy transzportfolyamatban megnyilvánuló genetikai hiba, melyre időszakosan vagy állandóan megjelenő klinikai tünetek jellemzőek.

3.1. Kiváltó tényezők

Öröklődés és mutációt kiváltó környezeti tényezők.

3.2. Kockázati tényezők

Hasonló betegség előfordulása az első és másodfokú rokonságban, mutagénexpozíció.

ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

1. TÁBLÁZAT ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉG TÜNETEIT KIVÁLTÓ LEGGYAKORIBB KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK

Kiváltó tényező	Betegség
Szoptatás elhagyása	Fruktózintolerancia Fruktóz-difoszfátáz-hiány Karbamidciklus zavarai Lysinuriás fehérjeintolerancia Jávorfaszörp-betegség Organikus aciduriák
Fruktóz adása	Fruktózintolerancia Fruktóz-difoszfátáz-hiány
Galaktóz adása	Galactosaemia
Fehérjetáplálás	Karbamidciklus zavarai Lysinuriás fehérjeintolerancia Jávorfaszörp-betegség Organikus aciduriák Hyperinsulinismus (hyperammonaemiával)
Szénhidrátáplálás	Piruvát-dehidrogenáz-hiány Légzésilánc-betegség Hyperinsulinismus
Fertőzés, katabolizmus, láz, éhezés	Aminosav-anyagcsere zavarai Organikus aciduriák Zsír-sav-oxidáció zavarai Karbamidciklus zavarai Glikoneogenezis zavarai Glycogenosisok
Anesztézia, sebészeti beavatkozás	Homocystinuriában thromboemboliás szövődmény, malignus hipertermia
Gyógyszer	Porphyria Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiánya

4. PANASZOK / TÜNETEK / ÁLTALÁNOS JELLEMZŐK

Klinikai tünetek szempontjából a kórképek a következő két csoportba oszthatók:

1. A betegség egy funkcionális egységet (endokrin, immunrendszer, alvadási faktorok), szervet, szervrendszert, anatómiai rendszert (bélrendszer, vese, csontvelő) érint.
2. A kóros anyagcsere egyidejűleg különböző szervek sejtjeit érinti (pl. raktározási betegségek, mitokondriális betegség) vagy egy szervet érint, de következményesen több szerv működése károsodik (pl. hyperammonaemia a karbamidciklus betegségeiben, hypoglykaemia glycogenosisban). Jellemző a jelentkező tünetek sokszínűsége. Az idegrendszer rendszerint érintett. Patofiziológiai szempontból a betegségek a következő három csoportra oszthatók:
 - Komplex molekulák szintézisének vagy lebontásának zavarai. A tünetek állandósága, progresszivitása jellemző. Interkurrens események, táplálkozás nem befolyásolja. Ide tartoznak a lizoszómák, a peroxiszómák betegségei.
 - Az anyagcsereblokk miatt felszaporodó toxikus metabolitok okozta mérgezéshez hasonló klinikai tüneteket okozó betegségek. A klinikai képre tünetmentes időszakok jellemzőek, melyeket „mérgezéshez” hasonló időszakok szakítanak meg. Az akut mérgezés tünetei: hányás, bágyadtság, koma, májelégtelenség. A krónikus mérgezés jele lehet progresszív fejlődési elmaradás. Jellemző laboratóriumi eltérés az acidózis, ketosis, hyperammonaemia. Ebbe a csoportba tartoznak az aminosav-anyagcsere zavarai, a karbamidciklus zavarai, a szénhidrát-intoleranciák.

- Az energiatermelés és/vagy -felhasználás zavarai. Ezekben a kórképekben a máj, a szívizom, a harántcsíkolt izom és az agy érintett. Klinikailag az energiahiányból származó és az intoxikáció okozta tünetek a jellemzőek: hypoglykaemia, hyperlactataemia, generalizált hipotónia, myopathia, cardiomyopathia, fejlődési elmaradás, bölcsőhalál. Ebbe a csoportba tartoznak a glikogenosisok, a glikoneogenezis betegségei, a congenitalis lactacidosisok, a zsírsav-oxidáció zavarai és a légzési lánc betegségei.

5. A BETEGSÉG LEÍRÁSA

5.1. Érintett szervrendszer(ek)

A kórképek leírása a betegségek nagy száma miatt nem lehetséges.

5.2. Genetikai háttér

Túlnyomóan autoszomális recesszív (AR) öröklődésű kórképek, de lehetnek X-kromoszómához kötött, illetve mitokondriális öröklődésűek is. Egyre több betegségben ismerjük a felelős gént és a betegséghez vezető mutációit.

5.3. Incidencia / Prevalencia

Az egyes kórképek ritkák, de a betegségek nagy száma miatt öröklődő anyagcsere-betegségekkel viszonylag gyakran találkozik a gyakorló orvos. Az incidencia és a prevalencia megállapítását torzítja, hogy a kórképek döntő többségében a diagnózis felállítása elmarad. A betegek jelentős része interkurrens betegségben hal meg, és a patológiai vizsgálat sem segít a kórisme tisztázásában. Az újszülöttkorban szűrővizsgálattal kimutatott PKU gyakorisága 1:10 000, míg a lizoszomális öröklődő betegségeké 1:40 000.

5.4. Jellemző életkor

A tünetek jelentkezésének ideje jellemző lehet a kórképre, azonos kórképen belül pedig a szervi érintettség mértékére, a betegség súlyosságára.

A kórképek egy része újszülöttkorban jelentkezik, ami arra utal, hogy a folyamat már intrauterin elkezdődött (peroxiszóma betegségei). Más kórképek csak a születés utáni hosszabb-rövidebb idő elteltével okoznak tüneteket. A tünetmentes időszak különböző lehet, néhány nap, esetleg évek. A kórképek egy része felnőttkorban jelentkezik (pl. Refsum-betegség).

Gyermekkorban hat periódus különböztethető meg: születés (congenitalis), 1 nap - 1 hónapos kor (neonatalis időszak), 1–12. hónap (csecsemőkor), 1–5. év (kisdedkor), 5–15. év (gyermekkor), 15 év felett (serdülőkor).

Azonos kórképek különböző életkorban való manifesztációjának/megjelenésének oka a reziduális enzimaktivitás különbözősége, a mutációk eltérő volta, valamint a különböző környezeti kiváltó és befolyásoló tényezők.

5.5. Jellemző nem

Az AR öröklődő kórképek mindkét nemet egyformán érintik, míg az X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésű betegségek fiúknál jelentkeznek, de egyes kórképekben a hordozó lányok/nők is betegek lehetnek (pl. Fabry-kórban).

II. DIAGNÓZIS

AZ ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKUS SZINTJEI:

1. A betegségre jellemző kóros metabolit kimutatása. Ez a leggyakrabban alkalmazott módszer. Rendszerint több metabolit kimutatása szükséges egy betegség esetén. Magyarországon az örökklődő anyagcsere-betegségek közül 3 betegség szűrése történik minden újszülöttnél: PKU, galactosaemia és biotidinázhiány.
2. A kóros működésű enzim aktivitásának vizsgálata. Speciálisan levett és tárolt mintából (vvt., fvs., fibroblast stb.) végezhető el. Például a légzésilánc betegségeiben van jelentősége.
3. Genetikai vizsgálat: ahol erre lehetőség van, mutációanalízis, családfaelemzés. Bizonyos betegségekben a diagnózis legbiztosabb módja a mutációanalízis. Ezekre a kórképekre jellemző, hogy adott populációban döntően egy vagy csupán néhány mutációtípus okozza. Ilyen kórkép pl. az I. típusú glycogenosis.

1. DIAGNOSZTIKAI ALGORITMUSOK (A BETEGSÉGEK KLINIKAI TÜNETEK ÉS ÉLETKOR SZERINTI CSOPORTOSÍTÁSA)

A kórképek klinikai megjelenési formáinak, diagnosztikájának részletes leírására a nagyszámú betegség miatt nincs lehetőség. Jelen összefoglalás azoknak a klinikai állapotoknak a leírását tartalmazza, amelyekben az intermedier anyagcsere örökklődő betegségeire kell gondoljunk. Továbbá összefoglaljuk azokat a laboratóriumi vizsgálatokat, amelyek segítenek az anyagcsere-betegség gyanújának megerősítésében. Gyanú esetén gyors konzultáció javasolt anyagcsere-betegségek diagnosztikájában és ellátásában jártas szakemberrel.

A jellemző klinikai állapotok a tünetegyüttesek alapján a következő négy csoportra oszthatók:

1. újszülöttkori akut tünetek („metabolikus distressz”);
2. késői heveny és intermittáló tünetek;
3. progresszív neurológiai tünetek;
4. szervspecifikus tünetek.

1. ÚJSZÜLÖTTKORI AKUT TÜNETEK („METABOLIKUS DISTRESSZ”)

Az anyagcsere-betegségek tünetei újszülöttkorban nem specifikusak, számos más betegségben megfigyelhetők: légzészavar, hipotónia, evési nehézség, hányás, dehidráció, görcsök. A tünetek nem jellemzőek a betegségekre. Kóros anyagcseretermék felhalmozódása mellett szól, ha normális születési súlyú, az élet első óráiban/napjaiban kóros tünetet nem mutató újszülött váratlanul, minden kimutatható ok nélkül súlyos állapotba kerül.

Kóros neurológiai tüneteket okozhat az intoxikációs és az energiahányt okozó anyagcsere-betegségek. Utóbbi esetben a tünetek már születés után kezdődhetnek, de kóma ritkábban alakul ki. A peroxisómák betegségei közvetlen születés után okozhatnak neurológiai tüneteket, dysmorphia mellett. Görcsök előfordulhatnak. Generalizált hipotónia gyakrabban fordul elő egyéb ok miatt, de más idegrendszeri tünehez (kóma) társulása anyagcsere-betegségre figyelmeztethet. A hepatológiai eltérések három formája különböztethető meg: (1) hepatomegalia hypoglykaemiával és görcssel glycogenosisra vagy hyperinsulinismusra utal; (2) súlyos májkárosodás (hepatocellularis nekrosis, hypoglykaemia, ascites) esetén galactosaemiára, neonatális haemochromatosisra, mitokondriális betegségekre, tyrosinaemiára gondoljunk; (3) kifejezett cholestasist okoznak az alfa-1-antitripszin-hiány, progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis, az epesavak anyagcseréjének zavarai, Niemann-Pick C típusú betegség, a glycosylatio zavarai. Cardiomyopathia hipotóniával, izomgyengességgel, gyrapodási elmaradással mitokondriális betegségekre, Pompe-kórra és a zsírsav-oxidáció zavarára utal.

2. TÁBLÁZAT ANYAGCSERE-BETEGSÉG GYANÚJA ESETÉN JAVASOLT ALAPVIZSGÁLATOK

	Alapvizsgálatok	Speciális vizsgálatokhoz szükséges minták
Vizelet	Szag, szín Aceton, redukáló anyagok, pH Elektrolitok, húgysav	Gyűjtött vizelet, fagyasztani
Vér	Vérkép, elektrolitok Vércukor, vérgázok, húgysav PTI, transzferázok, laktát/piruvát Szabad zsírsav	Plazma, -20 Celsius-fok Szűrőpapír Teljes vér, EDTA
Egyéb vizsgálatok	Lumbálpunkció Mellkasröntgen ECHOCARD, EKG Agyi UH, EEG	Bőrbíopszia (fibroblasttenyésztéshoz) Liquor Post mortem: máj-, izombíopszia (-70 Celsius-fokon tárolva)

2. KÉSŐI HEVENY ÉS INTERMITTÁLÓ TÜNETEK

Az öröklődő anyagcsere-betegségek egyharmadára a késői kezdet jellemző. A tünetmentes időszak hosszabb lehet egy évnél, de az első tünetek jelentkezhetnek akár gyermek-, ifjú-, sőt felnőttkorban is. Erre a klinikai megjelenési formára visszatérő komatózus állapot, hányással járó zavartság, ataxia jellemző. Anyagcsere-betegség kezdődhet fokális neurológiai tünettől is! A tünetek hirtelen kezdődnek. Ezt követően a betegek vagy spontán javulnak, vagy állapotuk olyan mértékben romolhat, hogy intenzív ellátás válik szükségessé. Esetenként halállal végződhet.

A betegségek diagnosztikáját nehezíti, hogy a szükséges vizsgálatokat a kóros epizód alkalmával vett mintákból kell elvégezni. A laboratóriumi vizsgálatok azonosak a 2. táblázatban felsoroltakkal. A kórképek részletes felsorolására nincs mód. A következőkben azokat a klinikai tüneteket, tünetegyütteseket ismertetjük, amelyek öröklődő anyagcsere-betegség gyanúját vetik fel. Ilyen esetben javasolt a táblázatban szereplő laboratóriumi vizsgálatok elvégzése és konzultáció anyagcsere-betegségek diagnosztikájában és kezelésében jártas szakemberrel.

Az ide tartozó kórképek klinikai szempontból a következő 4 csoportba sorolhatók:

1. Anyagcsere-eltérés miatt kialakult kóma fokális neurológiai tünetek nélkül.
2. Idegrendszeri eltérés miatt kialakult kóma fokális tünetekkel, görcsrel vagy súlyos intracranialis hipertenzióval.
3. Hepaticus kóma, súlyos májműködési zavarral vagy hepatomegaliával.
4. Akut ataxia.

A következő klinikai és laboratóriumi eltérések hátterében állhat öröklődő anyagcsere-betegség:

Metabolikus acidózist számos gyermekgyógyászati kórkép okoz, mint fertőzés, súlyos katabolikus állapot, szöveti hypoxia, súlyos dehidráció, intoxikáció. Mindezek kizárása után gondolni kell anyagcsere-betegségre. További jellemző a biokémiai eltérés, a ketosis vagy annak hiánya, a szérumlaktátszint emelkedése, a hypoglykaemia. Fontos jel a szérum laktát/piruvát arány kóros megváltozása.

Hypoketoticus hypoglykaemiával jár a zsírsav-katabolizmus és ketogenezis eltérésein alapuló, mintegy 20 kórképet magában fogadó zsírsav-oxidáció zavara. A klinikai kép nagyon változatos: a veleszületett malformációtól a bölcsőhalálig, a felnőttek kóros fáradékonyságáig. Számos kórképben alakul ki cardiomyopathia.

Hyperammonaemia, szérumtranszferáz-emelkedés jellemző Reye-szindrómára, mely egy akut, nem gyulladós encephalopathiával, tudatzavarral járó állapot, melyhez a máj microvesicularis steatosisa társul. A betegség patofiziológiai alapja a mitokondriumok súlyos károsodása. Kialakulásában igazoltan szerepet játszik vírusfertőzés és szalicilát adása. Az utóbbi évek vizsgálata azt mutatja, hogy egyes örökklődő anyagcsere-betegségek is (pl. ornitin-transzkarbamiláz hiánya) okozhatnak Reye-szindrómaszerű kórképet. Klinikai tünetek alapján a két csoport nem különíthető el. A szindróma ismételt jelentkezése anyagcsere-betegségekre utal. Reye-szindróma képében jelentkezhetnek az ureaciklus, a mitokondriális zsírsav-oxidáció és ketogenezis, az organikus aciduriák, egyes szénhidrátanyagcsere-betegségek és a peroxisomális betegségek.

Hirtelen csecsemőhalál szindróma hátterében ritkán örökklődő anyagcsere-betegség is állhat. A következő kórképcsoportok szerepét feltételezik hirtelen csecsemőhalál kialakulásában: karbamidciklus zavara, organikus aciduriák, congenitalis lactacidosis, a szénhidrát-anyagcsere betegségei, zsírsav-oxidáció zavarai.

Visszatérő, súlyos dehidráció. A különböző okból kialakult dehidráció gyakori gyermekkorban. Az esetek döntő többségében könnyen és sikeresen kezelhető állapot. Jelentősége, hogy provokálhatja a meglevő, tünetmentes anyagcsere-betegség manifesztálódását. Ilyenkor általában a dehidráció mellett egyéb tünetek is megjelennek, mint sóvesztés, ketoacidosis, súlyos hasmenés, fejlődési, gyarapodási elmaradás.

Fizikai megterhelésre jelentkező izomgyengeség visszatérő myoglobinuriával. Myalgia, izomgörcsök, végtag gyengeség jellemző kreatin-foszfokináz-emelkedéssel, a vizelet színének megváltozásával és esetenként veseelégtelenséggel. A zsírsav-oxidáció zavarát, mitokondriális betegséget, a purinanyagcsere zavarát és myopathiákat diagnosztizálhatunk.

Visszatérő hasfájás. Általában egyéb tünetek is kísérik, mint neuropátia (porphyria különböző formái), hepatomegalia (koleszterinészter-tárolási betegség), végtagfájdalom (Fabry-kór).

Szívbetegségek. Ezekben az esetekben akut szívelégtelenség az első jel. Ide tartozik a Pompe-betegség infantilis formája, a hosszú szénláncú zsírsavak oxidációjának zavarai és a mitokondriális betegségek. A glycosylatio veleszületett zavara okozhat pericardialis effúziót, sokszervi elégtelenséget. Anyagcsere-betegség okozhat szívritmuszavart is.

3. PROGRESSÍV NEUROLÓGIAI KÓRKÉPEK

Az örökklődő anyagcsere-betegségek jelentős hányada jár neurológiai tünetekkel, fejlődési elmaradással, pszichiátriai betegségekkel, mentális károsodással. Amennyiben a neurológiai tünehez egyéb szerv érintettsége is társul, annak tünete nagy segítséget jelenthet a diagnózis felállításában. Neurológiai és „nem neurológiai” tünetek együttes jelenléte megerősíti az anyagcsere-betegség gyanúját. Az örökklődő anyagcsere-betegség talaján kialakuló neurológiai tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, beleértve az időskort is. Három szempontot kell figyelembe venni: milyen életkorban jelentkezik a betegség, vannak-e és milyenek a „nem neurológiai” tünetek és a neurológiai eltérés maga. A következő „nem neurológiai” tüneteknek lehet klinikai jelentősége: hepatosplenomegalia, haj- és bőreltérések, megaloblastos anémia, szívbetegség, szemtünetek, macrocephalia.

4. SZERVSPECIFIKUS TÜNETEK

4.1. Szembetegségek

Katarakta

A congenitalis katarakták 90%-ának oka ismeretlen, és feltételezhető, hogy ezek háttérben esetenként anyagcsere-betegség áll. Az újszülöttkorban jelentkező katarakta lehet X-kromoszómához kötött öröklődésű Lowe-szindróma, Zellweger-szindróma, galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz hiánya. Csecsemőkorban az ok lehet galaktokináz hiánya, lizoszomális betegség vagy mitokondriális betegség. A gyermekkori katarakta kialakulhat hypoparathyreosis és pseudohypoparathyreosis talaján. A felnőttkori katarakták háttérben a galaktózanyagcsere-zavar heterozigóta állapota állhat.

Corneahomály

Corneahomály lehet az első jele II. típusú tyrosinaemiának, cystinosisnak, IV. típusú mucopolisaccharidosisnak, Tangier-betegségnek és Fabry-kórnak.

Cseresznyepiros folt

Egyes lizoszomális betegségekben (Tay-Sachs-betegség, Niemann-Pick-betegség) a retina idegsejtjeiben felszaporodó anyag jellegzetes gyűrűt képez a vörös fovea körül, mely cseresznyepiros foltként jelenik meg a szemfenéken.

Retinitis pigmentosa

A retinitis pigmentosa (RP) a tapetoretinealis degeneratio és az öröklődő látászavar leggyakoribb formája. A látássérültek egyharmadánál ez lehet a betegség oka. Lehet primer vagy szekunder. A primer RP csak a szem betegsége. Öröklődhet autoszomális recesszív, domináns és X-hez kötött recesszív módon. A szekunder RP esetén más szerv is érintett. Gyakran társul idegrendszeri tünetekhez, myopathiához, nephropathiához, bőrbetegséghez. A kórképek egy része öröklődő nem anyagcsere-betegség. Az öröklődő anyagcsere-betegségek közül előfordulhat lipid-, peroxisomális, mitokondriális betegségekben.

Ectopia lentis

Négy öröklődő kórkép gyakori tünete. Ezek: Marfan-szindróma, homocystinuria, szulfít-oxidáz- és/vagy xantin-oxidáz-hiány és a Marchesani-szindróma. A betegségek közül a legfontosabb a Marfan-szindróma. Az ectopia lentis korán megjelenik, általában a szemészek diagnosztizálják a betegséget. Tekintettel arra, hogy a Marfan-szindróma életveszélyes szövődménye lehet a társuló aortaaneurysma és -dissectio, elkülönítése a másik 3 betegségtől fontos. Az ectopia lentis a klasszikus homocystinuria egyik legállandóbb tünete. Gyakran társul súlyos myopiával. Ectopia lentist okozhat a szulfít-oxidáz- és/vagy xantin-oxidáz-hiány. A szemészeti eltérés minden esetben súlyos idegrendszeri tünetek mellett jelenik meg. A negyedik kórkép a Marchesani-szindróma, amely alacsonynövésű, rövid ujjakkal, arccsont-hypoplasiával, esetenként vaksággal, szívbetegséggel jár.

4.2. Facialis dysmorphia (furcsa arc)

A „furcsa arc” kifejezést a genetikusok akkor használják, ha az arc szokatlan volta nem jellemezhető, csupán a száj, a szem, az orr alakja, helyzete, egymáshoz való viszonya nem a megszokott. Egyes kórképekben megfigyelhető dysmorphia jellemző, a betegség diagnózisát felvető eltérés lehet. Ilyen a lizoszomális megbetegedésekre jellemző ún. gargoyl arc. Gyakran társul csonteltéréshez, hepatosplenomegaliához, szemtünetekhez, neurológiai tünetekhez. Mucopolisaccharidosok, lipidosisok tartoznak ebbe a csoportba.

4.3. Bőrtünetek

Az acrodermatitis enteropathica 2–4 hetes korban vagy az elválasztás után jelentkeznek. A biotidinázhiány, metilmalonsav- és propionacidaemia szintén bőrelváltozással járhatnak. Fényérzékenység a porphyriák különböző formáiban fordul elő. Hyperkeratosist, ichthyosist okozhat tyrosinaemia II. típusa, valamint a glycosylatio örökklődő zavara. angiokeratoma Fabry-betegségben, fucosidosisban, mannosidosisban jelenhet meg. Kopaszsgot, rendellenes haját okoz a Menkes-szindróma, citrullinaemia sok egyéb kórkép mellett.

4.4. Hematológiai eltérések

Nem regeneratív anémiák (macrocyter)

A gyermekkori macrocyter anaemiák a csontvelő megaloblastosisával járnak. Döntő többségükben az ok a folsav vagy kobalamin szerzett hiánya, de ez a hiány kialakulhat a felszívódás, transzport és intracelluláris metabolizmus örökklődő hibája következtében is. Más betegségek is járhatnak macrocyter anémiával, mint pl. a Pearson-szindróma, a metilmalon-, propionsav- vagy izovaleriánsav-acidaemia.

Nem macrocyter anaemiák (haemolyticus anaemiák)

3. TÁBLÁZAT REGENERATÍV ANÉMIA ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEKBEN

Vezető tünet	Jellemző életkor	Kórkép
Májbetegség	Újszülöttkor	Neonatólis haemochromatosis
	Gyermekkora	Erythropoeticus porphyria Wilson-kór
	Felnőttkor	Wilson-kór
Gyarapodási elmaradás, hányás, táplálási nehezítettség, hasmenés	Az élet első hete	Wolman-betegség
	Egy hónapos kor	Béta-lipoproteinaemia Organikus aciduria Mevalon-aciduria
Haemolyticus uraemiás szindróma	Csecsemőkora	Lecitin-koleszterin-aciltranszferáz-hiány

Pancytopenia, neutropenia, thrombocytopenia

Kevés örökklődő betegségben fordul elő. Gaucher-kórra jellemző a perifériás pancytopenia. Krónikus neutropenia jellemző az I/b típusú glycogenosisra. Lysinuriás proteinintolerancia is jelentkezhet hematológiai eltéréssel. Thrombocytopenia két betegségben jelentkezhet: (1) atípusos haemolyticus uraemiás szindróma ketoacidosisal, cardiomyopathiával, hipotóniával, kómával, interstitialis pneumoniával a kobalamin anyagcsere-betegségére utal; (2) súlyos, perzisztáló thrombocytopenia metilmalon-, propion- vagy izovaleriánsav-acidaemia esetén fordulhat elő.

4.5. Gyomor-bél traktus betegségei

Krónikus hasmenés

Számos örökklődő anyagcsere-betegség okozhat hasmenést, „emésztési” zavart, etetési nehézséget. A korrekt diagnózis felállítása gyakran késik, mivel a szerzett és örökklődő kórképek klinikai megjelenése nagyon hasonló: tartós étvágytalanság, táplálási nehezítettség, krónikus hányás, gyakori fertőzések, generalizált hipotónia. A leggyakoribb téves diagnózisok: tehéntej-allergia, coeliakia, krónikus felső légúti hurut, otitis media, fruktóztolerancia, egyéb bélbetegség.

E kórképek patofiziológiai szempontból két csoportba oszthatók: (1) enterocytá membrán- vagy a pancreas exokrin funkciójának betegségei, mint a congenitalis klorid hasmenés, glükóz-galaktóz malabszorpció, laktáz-izomaltáz hiány, béta-lipoproteinaemia II. típus; (2) több szövetet érintő betegségek, melyek szisztémás tüneteket okoznak. Klinikai szempontból a két csoport alig különböztethető meg.

Klinikai tünetek alapján a következő csoportok állíthatók fel:

1. Közvetlenül a születést követően, az elválasztás vagy keményítő adása után fellépő vizes hasmenés, mely dehidrációt okoz. Ide tartozó betegségek congenitalis klorid hasmenés, glükóz-galaktóz malabszorpció, laktáz-izomaltáz hiánya és acrodermatitis enteropathica.
2. Krónikus hasmenés malabszorpcióval, hypocholesterinaemiával uralja a képet. Ha mindez májbetegséggel társul, epesavanyagcsere-zavar, infantilis Refsum-betegség, béta-lipoproteinaemia I. és II. típus. Mitokondriális betegség, Pearson-szindróma szintén járhat ilyen tünetegyüttesel. Fehérjevesztő enteropathiát okozhat a glycosylatio veleszületett zavara.
3. Súlyos gyarapodási elmaradás, táplálási nehezítettség, gyakori fertőzéssel, hepatomegaliával. Glycogenesis I/b típus, Wolman-betegség, X-kromoszómához kötött krónikus granulomatosis, intrinszik faktor hiánya, lysinuriás proteinintolerancia lehetősége merül fel.

4.6. A máj betegségei

Hepatomegalia vagy hepatosplenomegalia. A kórképeket a táblázat tartalmazza.

4. TÁBLÁZAT HEPATOMEGALIÁVAL VAGY HEPATOSPLENOMEGALIÁVAL JÁRÓ ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

Vezető tünet	Társuló tünetek	Életkor	Kórképek
Hepatocellularis nekrozis	Sárgaság (enyhe-súlyos) Ascites, ödéma Vérzékenység Hepatocytanecrosis Hypoglykaemia	Újszülöttkor, csecsemőkor	Galactosaemia Fruktóztolerancia Tyrosinaemia I. típus Neonatólis haemochromatosis Mitokondriális betegség 3-hidroxi hosszú láncú acil-CoA-dehidrogenáz hiánya 3-methylglutacon-aciduria alfa-1-antitripszin hiánya
	Haemolyticus anaemia	Gyermekkor	Wilson-kór
Cholestasis	Sötét színű vizelet Acholiás széklet viszketés	Újszülöttkori	Alfa-1-antitripszin hiánya progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis Epesav-metabolizmus zavara Niemann-Pick C típus Zellweger-szindróma Neonatólis haemochromatosis Galactosaemia Tyrosinaemia I. típus Mucoviscidosis
		Csecsemőkori	Infantil Refsum-kór 3-hidroxi hosszú láncú acil-CoA-dehidrogenáz hiánya

ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

Vezető tünet	Társuló tünetek	Életkor	Kórképek
Hepatomegalia kemény tapintatú májjal		<1 év	Galactosaemia Fruktózintolerancia Tyrosinaemia I. típus Neonatólis haemochromatosis
		1–6 év	alfa-1-antitripszin hiány
		>6 év	Wilson-kór Mucoviscidosis Glycogenesis III. típus
Hepatomegalia normális tapintatú májjal, splenomegaliaival	Raktározási betegség jeleivel Furcsa arc Ízületi merevség Vakuolizált lymphocyták Szemtünetek	Újszülött- és korai csecsemőkor	Landing-kór Galactosialidosis Sialidosis II. típus I-cell betegség
	Progresszív neurológiai tünetek	1–2 éves kor	Austin-betegség Fucosidosis Alfa-mannosidosis Mucopolisaccharidosis I.
	Súlyos gyarapodási zavar Anorexia Neurológiai tünetek	Korai csecsemőkor	Niemann-Pick-kór I/A Farber-betegség Gaucher-kór II típus
	Krónikus hasmenés Gyarapodási zavar Anorexia Hipotónia	Korai csecsemőkor	Wolman-betegség Lysinuriás proteinintolerancia Krónikus granulomatosis Glycogenesis I/b
	Izolált	Késői csecsemőkor, gyermekkor	Niemann-Pick-kór I/B Gaucher-kór I. típus
	Különböző idegrendszeri tünetekkel Ophthalmoplegia Neurológiai betegség	Késői csecsemőkor, gyermekkor	Niemann-Pick kór C Gaucher-kór III. típus
Hepatomegalia normális tapintatú májjal, splenomegalia nélkül	Éhezési hypoglykaemia Hyperlactaemia Növekedési visszamaradás	Csecsemőkor	Glycogenesis I, III. Glikogénszintetáz hiánya
	Tubulopathia	Korai csecsemőkor	Bickel-Fanconi-szindróma
	Súlyos hipotónia Cardiomyopathia Növekedési visszamaradás	Korai csecsemőkor	Pompe-kór Mitokondriális betegség Glycosylatio zavara Zsír-sav-oxidáció zavara
	Többnyire izolált	Késői csecsemőkor, gyermekkor	Glycogenesis IV. Arginoszukcinát-liáz hiánya Koleszterinészter-raktározási betegség Neutrális lipidraktározási betegség Tangier-betegség

Májjelégtelenség, ascites, ödéma

A kórképeket az 5. táblázat tünteti fel.

5. TÁBLÁZAT MÁJELÉGTELENSÉGGEL JÁRÓ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

Vezető klinikai tünet	Életkor	Egyéb klinikai tünet	Diagnózis
Hydrops foetalis	Congenitalis	Raktározási betegség	Landing-betegség Sialidosis II. Galactosialidosis
	Congenitalis	Hemolitikus szindrómák	Bart-haemoglobinopathia Pearson-szindróma
Izolált májbetegség	Élet első napjai	E. coli sepsis Katarakta Tubulopathia	Galactosaemia
	Élet első napjai	Hányás Tubulopathia	Fructosaemia
	Élet első napjai	Haemolyticus anaemia	Neonatólis haemochromatosis
	Első hetek, hónapok	Tubulopathia, haemolyticus anaemia	Tyrosinaemia I. típus Mitokondriális betegség
	Első hónapok	Cholestasis	Mucoviscidosis Alfa-1-antitripszin hiánya Hosszú láncú acil-CoA-dehidrogenáz hiánya
	Első hónapok	Visszatérő cholangitis	Glycosylatio zavara
	Elváltás után	Hypoglykaemia	Fruktóztolerancia
	Gyermekkortól felnőttkorig	Haemolyticus anaemia	Wilson-betegség
Májbetegség neurológiai tünetekkel	Újszülöttkor – csecsemőkor	Hipotónia Gyarapodási elmaradás	Mitokondriális betegség Glycogenesis IV. Glycosylatio zavara
	Csecsemőkor – gyermekkor	Mentális retardáció	S-adenozil-homocisztein-hidroláz hiánya
	Csecsemőkor – gyermekkor	Porphyriaszerű krízisek Tubulopathia	Tyrosinaemia I. típus
Raktározás betegség Hepatosplenomegalia Cseresznyepiros folt	Congenitalis	Furcsa arc Gyarapodási elmaradás	Mucopolisaccharidosis Niemann-Pick A, C
Vakuolizált lymphocyták	Congenitalis	Furcsa arc Spasticitas Görcsök	Landing-betegség Sialidosis II. Galactosialidosis
Hepatosplenomegalia Vakuolizált lymphocyták	Első hét	Gyarapodási elmaradás Hányás Hasmenés Mellékvese-meszesedés	Wolman-betegség

4. 7. Cardiomyopathiával járó betegségek

Az öröklődő anyagcsere-betegségek egy részében a cardiomyopathia a klinikai tünetegyüttes része. Ezeket a kórképeket tartalmazza a 6. táblázat.

ÖRÖKLŐDŐ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

6. TÁBLÁZAT CARDIOMYOPATHIÁVAL JÁRÓ ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK

Klinikai tünet	Életkor	Diagnózis
Hepatomegalia Hypoglykaemia Haspuffadás Hipotónia	Késői csecsemő- és gyermekkor	Glycogenosis III. Glycogenosis IV.
Raktározási betegségre utaló jelek Dysmorphiás arc Multiplex dysostosis Hepatomegalia Corneahomály Inguinalis sérv Fejlődési elmaradás	Újszülöttkor, csecsemőkor 2-6 éves kor Késői csecsemőkor	Mucopolipidosis Mucopolisaccharidosis Mucopolisaccharidosis VI. Fucosidosis
Neurológiai és izomtünetek	Késői csecsemő- és gyermekkor	Friedreich-ataxia Steinert-betegség

Az öröklődő anyagcsere-betegségek másik részében a cardiomyopathia kezdeti vagy melléktünet lehet. Ezeket a kórképeket tartalmazza a 7. táblázat.

7. TÁBLÁZAT BETEGSÉGEK, MELYEKBE A CARDIOMYOPATHIA KEZDETI VAGY MELLÉKTÜNET

Klinikai tünet	Életkor	Egyéb klinikai tünet	Diagnózis
Hipotónia Izomgyengeség Gyarapodási zavar	Korai csecsemőkor	Ketoacidosis Hyperlactataemia Fejlődési zavar	Mitokondriális betegség Ketoglutarát-dehidrogenáz-hiánya
	Csecsemőkor	Sorszervi érintettség Fejlődési zavar Szívtamponád Pericardialis bevérvések	Glycosylatio zavara
	Korai csecsemőkor	Macroglossia Hepatomegalia Vakuolizált lymphocyták EKG-eltérések	Pompe-betegség
	Újszülöttkor, csecsemőkor	Myopathia Hypoglykaemia	Zsírsv-oxidáció zavara Foszforiláz-b-kináz Visszatérő myoglobinuria hiánya
	Csecsemő- és gyermekkor		Zsírsv-oxidáció zavara
Hypoketoticus hypoglykaemia májbetegség	Csecsemőkor		Zsírsv-oxidáció zavara
Szívrítmuszavar Cardiovascularis kollapszus	Korai csecsemőkor		Zsírsv-oxidáció zavara
Megakaryocytás megaloblastos anémia	Korai csecsemőkor		Kobalamin-anyagcsere zavara
	Gyermekkor	Diabétesz Siketség Tiaminérzékenység	Tiaminérzékeny megaloblastos anémia
Izolált cardiomyopathia	Korai csecsemőkor és gyermekkor		Mitokondriális betegség Foszforiláz-b-kináz Tiaminérzékeny cardiomyopathia

Izolált cardiomyopathia korai csecsemő- és gyermekkorban jelentkező mitokondriális betegségben, foszforiláz-b-kináz-hiányban és tiamin adására jól reagáló esetben jelenik meg.

4.8. A tüdő betegsége: interszticiális tüdőinfiltráció

Az interszticiális tüdőinfiltráció ritka, de fontos klinikai jele lehet számos öröklődő anyagcsere-betegségnek. Az érintetteknek évekig nem alakul ki tüdőbetegség. A radiológiai kép könnyen összetéveszthető víruspneumóniával, különösen akkor, ha a vizsgálat idején interkurrens infekció zajlik. A kórképeket a 8. táblázat tartalmazza.

8. TÁBLÁZAT BETEGSÉGEK, MELYEK INTERSZTICIÁLIS TÜDŐINFILTRÁCIÓVAL JÁRNAK

Klinikai tünet	Életkor	Egyéb klinikai tünet	Diagnózis
Haemolyticus uraemiás szindróma	Újszülöttkor, korai csecsemőkor	Ketoacidosis Hipotónia Cardiomyopathia	Kobalamin-anyagcsere zavara
Raktározási betegségekre utaló jel (hepatosplenomegalia)	Korai csecsemőkor (az élet első 3 hónapja) Csecsemő- és gyermekkor	Rekedtség Ízületi merevség Bőrcsomók Gyarapodási zavar Neurológiai tünetek Gyarapodási zavar Cseresznyepiros folt Vakuólák a lymphocytákban Haspuffadás Neurológiai tünet hiánya Jelentős hepatosplenomegalia ± neurológiai tünet Csontbetegség	Farber-betegség Niemann-Pick-betegség A típus Niemann-Pick-betegség B típus Gaucher-kór, I. típus Gaucher-kór, II. típus
Izolált vagy legfontosabb tünet	Csecsemő- és gyermekkor	Gyarapodási zavar Leukopenia Hyperammonaemia Osteoporosis	Lysinuriás proteinintolerancia

4.9. A vese betegségei

Tubulopathia

Renalis Fanconi-szindróma gyakran társul öröklődő anyagcsere-betegségekhez. A szindróma polyuriával, magas szabadvíz-clearance-szel, normális vagy alacsony glykaemiás glucosuriával, generalizált aminoaciduriával, tubularis proteinuriával (jelentős béta-2-mikroglobulin- és lizozimürítés), hypophosphataemiás phosphaturiával, hypokalaemiához, hyponatraemiához, acidózishoz vezető jelentős kálium- és nátrium-bikarbonát-vesztéssel jár. A leggyakoribb Fanconi-szindrómával járó anyagcsere-betegségek: fructosaemia, galactosaemia, tyrosinaemia I. típus, Lowe-szindróma, cystinosis, mitokondriális betegség.

9. TÁBLÁZAT BETEGSÉGEK, MELYEK TUBULOPATHIÁVAL JÁRNAK

Klinikai tünet	Életkor	Egyéb klinikai tünet	Diagnózis
Fanconi-szindróma	Újszülöttkor, korai csecsemőkor	Heveny májelégtelenség	Fructosaemia Galactosaemia Tyrosinaemia I típus
	Congenitalis	Súlyos hipotónia Dysmorphia Katarakta	Lowe-szindróma
	Csecsemőkor	Hepatomegalia Glycogenosis Hypoglykaemia Gyarapodási zavar Rachitis	Bickel-Fanconi- szindróma (glycogenosis tubulopathiával GLOT II. mutációval)
	3–12 hónap	Anorexia Hányás Súlyos gyarapodási zavar Fotofóbia Cornealerakódás	Cystinosis
	Congenitalis és az élet első hónapjai	Súlyos myopathia Macroglossia Laktátacidózis	Mitochondriális betegség
	6 hónapos kortól korai gyermekkorig	Súlyos rachitis	Tyrosinaemia I. típus (szubakut, krónikus forma) Mitochondriális betegség
Renalis tubularis acidózis	Korai csecsemőkor	Anorexia Gyarapodási zavar Polyuria, polydipsia Nephrocalcinosis Hypokalaemia Metabolikus acidózis Alkalikus vizelet pH	Renalis tubularis acidózis I típus
	Korai csecsemőkor	Metabolikus acidózis Bikarbonátvesztés Savas vizelet pH súlyos acidózisban Ketosis Laktátacidózis Neurológiai tünetek Hyperurikaemia	Renalis tubularis acidózis II. típus
	6–18 hónapos kor	Metabolikus acidózis Ketosishány Visszatérő hypoglykaemiás rohamok	Renalis tubularis acidózis kombinált forma Karnitin-palmitoil- transzferáz hiánya II. típus
Sóvesztés			Karnitin-palmitoil- transzferáz hiánya I. típus Glycosylatio zavara

Vesebetegség (tubulopathián kívül)

A klinikai tüneteket és a kórképeket a 10. táblázat tartalmazza.

10. TÁBLÁZAT BETEGSÉGEK, MELYEK NEPHROPATHIÁVAL JÁRNAK

Klinikai tünet	Életkor	Diagnózis
Haemolyticus uraemiás szindróma	Kora csecsemőkor	Kobalamin-anyagcsere zavar
Tubulointerstitialis nephropathia Glomerulosclerosis	Csecsemő- és kisdedkor	Metilmalonsav-acidaemia Glycogenesis I. típus
Heveny veseelégtelenség myoglobinuriával	Gyermekkor, felnőttkor	Glycosylatio zavara Karnitin-palmitoil-transzferáz hiánya Zsírsv-oxidáció zavara
Vesekövesség	Csecsemőkor, gyermekkor	Cystinuria (cisztin) Hyperoxaluria I., II. típus (oxálsav) Xantin-oxidáz-hiány (xantin) Hereditær renalis hypourikaemia (húgysav) Lesh-Nyhan-szindróma (húgysav) Glycogenesis I. típus (húgysav) Organikus aciduria (húgysav) Molibdén kofaktor metabolizmus hiánya (xantin)
Nephrosis szindróma	Congenitalis, csecsemőkor	Mitokondriális betegség Glutársav-aciduria I.
Veseciszta	Congenitalis	Zellweger-szindróma Multiplex acil-CoA-dehidrogenáz hiánya Karnitin-palmitoil-transzferáz hiánya II.
Furcsa szag	Intermittálóan, csak a betegség aktív fázisában érezhető és az elfogyasztott táplálék befolyásolja	Methylcrotonyl-glycinuria (macskavizelet) Glutársav-aciduria II. (izzadt lábszag) Izovaleriánsav-acidaemia (izzadt lábszag) Trimethylaminuria (halszag) Dimethylglycinuria (halszag) Jávorfaszörp-betegség (jávorfaszörp, curry) Tyrosinaemia I. típus (főtt káposzta) Phenylketonuria (dohos szag)
Kóros szín	Intermittálóan, csak a betegség aktív fázisában észlelhető	Alkaptonuria (fekete) Myoglobinuria (vörös) Porphyría (cseresznyepiros) Indicanuria (kék)

5. ENDOKRINOLÓGIAI TÜNETEK

Diabetes mellitus

Mitokondriális betegség, Wolfram-szindróma, organikus aciduriák járhatnak diabetes mellitus képében.

Hypoparathyreosis

Mitokondriális betegség, hosszú láncú acil-CoA-dehidrogenáz hiánya (LCHAD), mitokondriális trifunkcionális proteinhiány okozhatja.

Primer mellékvese-elégtelenség

Peroxiszomális kórképek, mitokondriális betegség állhat a háttérben.

Növekedéshormon-hiány

Mitokondriális betegség, glycosylatio veleszületett zavara okozhat növekedéshormon-hiányt.

V. GONDOZÁS

A betegek gondozása speciális központokban javasolt, melyekben a diagnosztikus módszerek, társszakmák elérhetősége és korszerű kezelési lehetőségek is adottak. Számos kórkép gondozásában sok a megoldatlan kérdés, ezért a tapasztalatnak és külföldi kapcsolatoknak jelentősége nagy.

VI. AZ ELLÁTÁS MEGFELELŐSÉGÉNEK INDIKÁTORAI

Az ellátás legmegfelelőbb indikátora a gondozott betegek és betegségek száma.

VII. DOKUMENTÁCIÓ, BIZONYLAT:

- az első kivizsgáláskor, valamint súlyosabb relapsusok esetén a kórházi ápolás dokumentumai, zárójelentés, további diagnosztikus és terápiás tervvel;
- rendszeres további gondozás esetén ambuláns lap vezetése az aktuális fizikális vizsgálat eredményeiről, a vizsgálatokról és terápiáról.

VIII. MELLÉKLET

1. GYAKORI TÁRSBETEGSÉGEK

Megelőzően részletesen szerepel.

2. ÉRINTETT TÁRSSZAKMÁKKAL VALÓ KONSZENZUS

Megelőzően részletesen szerepel.

3. EGYÉB MEGJEGYZÉSEK

A gyermekgyógyászat speciális területe. Az alapkutató és a klinikai gyakorlat közel áll egymáshoz, és kölcsönösen segítik egymást.

4. IRODALOM

Genetic and metabolic hepatic disorders. In Pediatric Gastrointestinal Diseases, Edited by: W. Allan Walker, Peter R. Durie, J. Richard Hamilton, John A. Walker-Smith, MD, John B. Watkins. Third Edition, 2000. B.C. Decker Inc. 1064–1218.
Saudubray JN, Charpentier Ch. Clinical Phenotypes: Diagnosis/Algorithms in: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, by Charles R. Scriver (Editor), William S. Sly (Editor), Barton Childs, Arthur L. Beaudet, David Valle, Kenneth W. Kinzler, Bert Vogelstein. New York: McGraw-Hill. 8th edition, 2001, 1327–1403.
Fekete György: Anyagcsere-betegségek. In Oláh É (szerk.). Gyermekgyógyászati kézikönyv. Medicina, 2004, Budapest, IX. fejezet.

5. KAPCSOLÓDÓ INTERNETES OLDALAK

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

HBCS KÓD: 541A

A SZAKMAI PROTOKOLL ÉRVÉNYESSÉGE: 2008. december 31.