

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Öröklődő anyagcsere-betegségek diagnosztikájáról

Készítette: A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium

HBCs kód: 541A

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 betegségecsoportba 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-betegségekben jártas szakorvoshoz küldi. További feltétel az anyagcsere-betegségek diagnosztikájában jártas, speciális vizsgálatok elvégzésére is felkészült laboratórium. 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

3. Definíció

Kóros enzimműködésben vagy transzport folyamatban 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, mutagen expozíció.

1. táblázat.

Öröklődő anyagcsere-betegség tüneteit kiváltó leggyakoribb környezeti tényezők.

Kiváltó tényező	Betegség
Szoptatás elhagyása	Fructose intolerancia Fructose diphosphatase hiány Karbamid-ciklus zavarai Lysinuriás fehérje intolerancia Jávorfászörp betegség Organikus aciduriák
Fructose adás	Fructose intolerancia Fructose diphosphatase hiány
Galactose adás	Galactosaemia
Fehérje táplálás	Karbamid-ciklus zavarai Lysinuriás fehérje intolerancia Jávorfászörp betegség Organikus aciduriák Hiperinzulinizmus (hyperammonaemiával)
Szénhidrát táplálás	Pyruvat dehydrogenase hiány

	Légzési-lánc betegség Hiperinzulinizmus
Fertőzés, katabolizmus, láz, éhezés	Aminosav anyagcsere zavarai Organikus aciduriák Zsírsvoxidáció zavarai Karbamid-ciklus zavarai Gluconeogenesis zavarai Glikogenosisok
Anaesthesia, sebészeti beavatkozás	Homocystinuriában thromboemboliás szövődmény, malignus hyperthermia
Gyógyszer	Porphyria Glucose-6-phosphate dehydrogenase hiány

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, mitochondriális betegség) vagy egy szervet érint, de következményesen több szerv működése károsodik (Pl: hyperammonaemia a karbamid-ciklus betegségeiben, hypoglikaemia glikogenosisban). Jellemző a jelentkező tünetek sokszínűsége. Az idegrendszer rendszerint érintett. Patofiziológiai szempontból a betegségek a következő három csoportra oszthatók:

A. Komplex molekulák szintézisének vagy lebontásának zavarai. A tünetek állandósága, progresszivitása jellemző. Interkurrens események, táplálkozás nem befolyásolja. Ide tartoznak a lysosomák, a peroxisomák betegségei.

B. Az anyagcsere block 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 acidosis, ketosis, hyperammonaemia. Ebbe a csoportba tartoznak az aminosav anyagcsere zavarai, a karbamid-ciklus zavarai, a szénhidrát intoleranciák.

C. Az energia-termelés és/vagy felhasználás zavarai. Ezekben a kórképekben a máj, a szívizom, a harántcsíkt-izom és az agy érintett. Klinikailag az energiahányból származó és az intoxicatio okozta tünetek a jellemzőek: hypoglikaemia, hyperlactataemia, generalizált hypotonia, myopathia, cardiomyopathia, fejlődési elmaradás, bölcső halál. Ebben a csoportba tartoznak a glikogenosisok, a glikoneogenesis betegségei, a congenitalis lactacidosisok, a zsírsvoxidáció 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 mitochondriális 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 találkozunk a gyakorló orvos. Az incidencia és 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 gyakoriság 1:10000, míg a lysosomális öröklődő betegségeké 1:40000.

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, mely arra utal, hogy a folyamat már intrauterin elkezdődött (peroxisoma 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 (kisdéd kor), 5-15 év (gyermekkor), 15 év felett (serdülőkor).

Azonos kórképek különböző életkorban való manifesztációjának/megjelenésének oka a rezidualis enzim aktivitás 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 fiúkban jelentkeznek, de egyes kórképekben a hordozó lányok /nők is betegek lehetnek (Pl: Fábry-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 öröklődő anyagcsere-betegségek közül 3 betegség szűrése történik minden újszülöttnél: PKU, galactosaemia és biotidinase hiány.
2. A kóros működésű enzim aktivitásának vizsgálata. Speciálisan levett és tárolt mintából (vvt, fvs, fibroblast, stb) végezhető el. Például a légzési-lánc betegségeiben van jelentősége.
3. Genetikai vizsgálat: ahol erre lehetőség van, mutáció analízis, családfaelemzés. Bizonyos betegségekben a diagnózis legbiztosabb módja a mutáció analízis. Ezekre a kórképekre jellemző, hogy adott populációban döntően egy vagy csupán néhány mutáció-típus okozza. Ilyen kórkép pl. az I. típusú glikogenosis.

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 leírását tartalmazza, amelyekben az intermedier anyagcsere öröklődő 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 nagy csoportra oszthatók:

- 1.1. Újszülöttkori akut tünetek („metabolikus distress”)
- 1.2. Késői heveny és intermittáló tünetek.
- 1.3. Progresszív neurológiai tünetek
- 1.4. Szervspecifikus tünetek

1.1. Újszülöttkori akut tünetek („metabolikus distress”)

Az anyagcsere-betegségek tünetei újszülöttkorban nem specifikusak, számos más betegségben megfigyelhetők: légzészavar, hypotonia, evési nehézség, hányás, dehidráció, görcsök. A tünetek nem jellemzőek a betegségekre. Kóros anyagcsere-termék felhalmozódása mellett szól, ha, 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 energia hiányt okozó anyagcsere-betegségek. Utóbbi esetben a tünetek már születés után kezdődhetnek, de kóma ritkábban alakul ki. A peroxisomák betegségei közvetlen születés után okozhatnak neurológiai tüneteket, dysmorphia mellett. Görcsök előfordulhatnak. Generalizált hypotonia gyakrabban fordul elő egyéb ok miatt, de más idegrendszeri tünehez (kóma) társulása anyagcsere-betegségre figyelmeztethet. A hepatológiai eltérések három formája különböztethető meg: (1) hepatomegalia hypoglikémiával és görcssel glikogenozisra vagy hiperinzulinizmusra utal, (2) súlyos májkárosodás (hepatocellularis necrosis, hypoglikemia, ascites) esetén galactosaemiára, neonatalis haemochromatosisra, mitochondriális betegségekre, tyrosinaemiára gondoljunk, (3) kifejezett cholestasist okozak

az alfa-1-antitirpiszin hiány, progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis, az epesavak anyagcseréjének zavarai, Niemann-Pick C típusú betegség, a glycosylatio zavarai. Cardiomyopathia hypotoniával, izomgyengeséggel, gyarapodási elmaradással mitochondriális betegségre, Pompe-kórra és a zsírsavoxidáció 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 Transferázok Lactat/pyruvat Szabad zsírsav	Plazma, -20°C Szűrőpapír Teljes vér, EDTA
Egyéb vizsgálatok	Lumbálpunkció Mellkas rtg ECHOCARD, EKG Agyi UH, EEG	Bőrbiopszia (fibroblaszt tenyészethez) Liquor Post mortem: Máj, izom biopszia (- 70 °C-on tárolva)

1.2. 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 hipertensioval.
3. Hepaticus kóma, súlyos májműködési zavarral vagy hepatomegaliával.
4. Akut ataxia.

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

Metabolikus acidosis számos gyermekgyógyászati kórkép okoz, mint fertőzés, súlyos katabolikus állapot, szöveti hypoxia, súlyos dehidráció, intoxicáció. Mindezek kizárása után gondolni kell anyagcsere-betegségekre. További jellemző biokémia eltérés a ketosis vagy annak hiánya, a szérumban a laktat szint emelkedése, a hypoglikæmia. Fontos jel a szérumban a laktat/pyruvát arány kóros megváltozása.

Hypoketotikus hypoglikæmiával jár a zsírsav katabolizmus és ketogenesis eltérésein alapuló mintegy 20 kórképet magában foglaló zsírsavoxidáció zavar. A klinikai kép nagyon változatos: a veleszületett malformációtól a bölcsőhalálig, a felnőttek kóros fáradékonyságáig. Számos kórképben alakul ki cardiomyopathia.

Hyperammonæmia, szérumban a transzferáz emelkedés jellemző Reye szindrómára, mely egy akut, nem gyulladásos encephalopathiával, tudatzavarral járó állapot, melyhez a máj mikrovesicularis steatosisa társul. A betegség patofiziológiai alapja a mitochondriumok súlyos károsodása. Kialakulásában igazoltan szerepet játszik vírusfertőzés és szalicilát adása. Az utóbbi évek vizsgálata azt mutatja, hogy egyes öröklődő anyagcsere-betegségek is (pl. ornitin transzkarbamiláz hiány) okozhatnak Reye-szindróma-szerű kórképet. Klinikai tünetek alapján a két csoport nem különíthető el. A szindróma ismételt jelentkezése anyagcsere-betegsége utal. Reye-szindróma képében jelentkezhetnek az urea-ciklus, a mitochondriális zsírsavoxidáció és ketogenesis, az organikus aciduriák, egyes szénhidrát-anyagcsere betegségek és a peroxisomális betegségek.

Hirtelen csecsemőhalál szindróma hátterében ritkán öröklődő anyagcsere-betegség is állhat. A következő kórkép-csoportok szerepét feltételezzük hirtelen csecsemőhalál kialakulásában: karbamid-ciklus zavar, organikus aciduriák, congenitalis laktacidosis, a szénhidrát anyagcsere betegségei, zsírsavoxidáció zavarai.

Visszatérő, súlyos dehidráció. A különböző okból kialakult dehidráció gyakori gyermekkorban. Az esetek döntő többségében könnyen és sikeresen kezelhető állapot. Jelentősége, hogy provokálhatja a meglévő, 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, végtaggyengeség jellemző creatin phosphokináz emelkedéssel, a vizelet színének megváltozásával és esetenként veseelégtelenséggel. A zsírsavoxidáció zavarát, mitochondriális betegséget, a purin anyagcsere zavarát és myopathiákat diagnosztizálhatunk.

Visszatérő hasfájás. Általában egyéb tünetek is kísérik, mint neuropathia (porfiria 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 mitochondriális betegségek. A glycosylatio veleszületett zavara okozhat pericardialis effúziót, sokszervi elégtelenséget. Anyagcsere-betegség okozhat szívritmus zavart is.

1.3. Progresszív neurológiai kórképek

Az öröklődő anyagcsere-betegségek jelentős hányada jár neurológiai tünetekkel, fejlődési elmaradással, pszichiátriai betegségekkel, mentális károsodással. Amennyiben a neurológiai tünethez 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 öröklődő 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 az "nem neurológiai" tünetek és a neurológiai eltérés maga. A következő "nem neurológiai" tüneteknek lehet klinikai jelentősége: hepatosplenomegalia, haj és bőr eltérések, megaloblastos anaemia, szívbetegség, szemtünetek, makrocephalia.

1.4. Szervspecifikus tünetek

1.4.1. Szembetegségek

Katarakta

A congenitalis katarakták 90%-ának oka ismeretlen és feltételezhető, hogy ezek háttérében esetenként anyagcsere-betegség áll. Az újszülöttkorban jelentkező katarakta lehet X kromoszómához kötött öröklődésű Lowe szindróma, Zellweger szindróma, galactose 1-phosphat uridil transferase hiány. Csecsemőkorban az ok lehet galactokinase hiány, lysosomal betegség vagy mitochondriális betegség. A gyermekkori katarakta kialakulhat hypoparathyresosis és pseudohypoparathyresosis talaján. A felnőttkori katarakták háttérében a galactose anyagcsere-zavar heterozygota állapot állhat.

Kornea homály

Kornea homály lehet az első jele II. típusú tyrosinaemiának, cystinosisnak, IV. típusú mucopolipidosisnak, Tangier betegségnek és Fabry-kórnak.

Cseresznye piros folt

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

Retinitis pigmentosa

A retinitis pigmentosa (RP) a tapetoretinealis degeneráció és az öröklődő látászavar leggyakoribb formája. A látássérültek egy harmadában ez lehet a betegség oka. Lehet primer vagy szekunder. A primer RP csak a szem betegsége. Öröklődhet autoszozomális 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, peroxisomal, mitochondriális betegségekben.

Ectopia lentis

Négy öröklődő kórkép gyakori tünete. Ezek: Marfan szindróma, homocystinuria, sulfít oxidase és/vagy xantin oxidase 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 szövödménye lehet a társuló aorta aneurysma 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 sulfít oxidase és/vagy xantin oxidase hiány. A szemészeti eltérés minden esetben súlyos idegrendszeri tünetek mellett jelenik meg. A negyedik kórkép a Marchesani szindróma, amely alacsony növéssel, rövid ujjakkal, arccsont hypoplasiával, esetenként vaksággal, szívbetegséggel jár.

1.4. 2. Facialis dysmorphia (furcsa arc)

„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 lysosomal megbetegedésekre jellemző un. gargoyl arc. Gyakran társul csont eltéréshez, hepatoslenomegaliához, szembetegségekhez, neurológiai tünetekhez. Mucopolisaccharidosisok, lipidosisok tartoznak ebbe a csoportba.

1.4. 3. Bőrtünetek

Az acrodermatitis enteropathica 2-4 hetes korban vagy az elválás után jelentkezik. a biotidinase hiány, metilmalonsav és propion acidemia szintén bőrelváltozással járhatnak. Fényérzékenység a porfiriák különböző formáiban fordul elő. Hyperkeratosis, ichtiosis okozhat tyrosinaemia II. típusa valamint a glycosylatio öröklődő zavara. Angiokeratoma Fabry betegségben, fucosidosisban, mannosidosisban jelenhet meg. Kopaszágot, rendellenes haját okoz a Menkes szindróma, citrullinaemia sok egyéb kórkép mellett.

1.4. 4. Hematológiai eltérések

Nem regeneratív anaemiák (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 öröklődő hibája következtében is. Más betegségek is járhatnak macrocyter anaemiával, mint pl. a Pearson szindróma, a metilmalon- propionsav vagy isovaleriansav acidemia.

Nem macrocyter anaemiák (haemolyticus anaemiák)

3. táblázat

Regeneratív anaemia öröklődő anyagcsere-betegségekben

Vezető tünet	Jellemző életkor	Kórkép
Májbetegség	Újszülöttkor	Neonatalis haemochromatosis
	Gyermekkor	Erythropoetikus porphyria Wilson kór
	Felnőttkor	Wilson kór
Gyarapodási elmaradás, hányás, táplálási nehezítettség, hasmenés	Az élet első hete	Wolman betegség
	Egy hónapos kor	Abetalipoproteinaemia Organikus aciduria Mevalon aciduria
Haemolyticus urémiás szindróma	Csecsemőkor	Lecithin:cholesterin acyltransferase hiány

Pancytopenia, neutropenia, thrombocytopenia

Kevés öröklődő betegségben fordul elő. Gaucher kórra jellemző a perifériás pancytopenia. Krónikus neutropenia jellemző az I/b. típusú glikogenózisra. Lysinuriás protein intolerancia is jelentkezhet hematológiai eltéréssel. Thrombocytopenia két betegségben jelentkezhet: (1) atipikus haemolyticus urémiás szindróma ketoacidosis, cardiomyopathiával, hypotoniával, kómával, interstitialis pneumoniával a kobalamin anyagcsere-betegségére utal, (2) súlyos, perzisztáló thrombocytopenia metilmalon-, propion vagy isovaleriansav acidaemia esetén fordulhat elő.

1.4. 5. Gyomor-, béltraktus betegségei

Krónikus hasmenés

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

E kórképek patofiziológiai szempontból két csoportba oszthatók: (1) enterocytá membrán vagy a pancreas exocrin funkciójának betegségei, mint a congenitalis chlorid hasmenés, glucose-galactose malabsorptio, lactase-isomaltase hiány, abetalipoproteinaemia 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 chlorid hasmenés, glucose-galactose malabsorptio, lactase-isomaltase hiány és acrodermatitis enteropathica.

(2) krónikus hasmenés malabsorptióval, hypocholesterineamiával uralja a képet. Ha mindez májbetegséggel társul, epesav anyagcserezavar, infantilis Refsum betegség, abetalipoproteinaemia I. és II. típus. Mitochondriális betegség, Pearson szindróma szintén járhat ilyen tünetegyüttesel. Fehérjevesztő enteropathiát okozhat a glycosylatio veleszületett zavara.

(3) súlyos gyarapodási elmaradás, táplálási nehezítettség, gyakori fertőzéssel, hepatomegaliával. Glikogenosis I/b típus, Wolman betegség, X kromoszomához kötött krónikus granulomatosis, intrinsic faktor hiány, lysinuriás protein intolerancia lehetősége merül fel.

1.4.6. A máj betegségei

Hepatomegalia vagy hepato-splenomegalia

A kórképeket a táblázat tartalmazza.

4. táblázat

Hepatomegaliával vagy hepato-splenomegaliával járó öröklődő anyagcsere-betegségek

Vezető tünet	Társuló tünetek	Életkor	Kórképek
Hepatocellularis necrosis	Sárgaság (enyhe – súlyos) Ascites, oedema	Újszülöttkor, csecsemőkor	Galactosaemia Fructose intolerancia

	Vérzékenység Hepatocytá necrosis Hypoglikémia		Tyrosinémia I. típus Neonatalis haemochromatosis Mitochondriális betegség 3-hydroxi hosszú-láncú acyl-CoA dehydrogenase hiány 3-methylglutacon aciduria alfa-1-antitripszin hiány
	Haemolyticus anaemia	Gyermekkor	Wilson-kór
Cholestasis	Sötét színű vizelet Acholiás széklet viszketés	Ujszülöttkori	alfa-1-antitripszin hiány progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis epesav metabolizmus zavara Niemann-Pick C típus Zellweger szindróma Neonatalis haemochromatosis Galactosémia Tyrosinémia I. típus Mucoviscidosis
		Csecsemőkori	Infantilís Refsum kór 3-hydroxi hosszú-láncú acyl-CoA dehydrogenase hiány
Hepatomegalia kemény tapintatú májjal		< 1 év	Galactosémia Fructose intolerancia Tyrosinémia I. típus Neonatalis haemochromatosis
		1 – 6 év	alfa-1-antitripszin hiány
		> 6 év	Wilson-kór Mucoviscidosis Glikogenesis III típus
Hepatomegalia normális tapintatú májjal, splenomegáliával	Raktározási betegség jeleivel Furcsa arc Izületi merevség Vakuolizált lymphocyták Szemtünetek	Ujszülött és korai csecsemőkori	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 csecsemőkori	Niemann-Pick kór I/A Farber betegség Gaucher kór II típus
	Krónikus hasmenés Gyarapodási zavar Anorexia Hypotonia	Korai csecsemőkori	Wolman betegség Lysinúriás protein intolerancia Krónikus granulomatosis Glikogenesis I/b.
	Izolált	Késői csecsemőkori, gyermekkor	Niemann-Pick kór I/B Gaucher kór I típus
	Különböző idegrendszeri tünetekkel Ophthalmoplegia Neurológiai betegség	Késői csecsemőkori, gyermekkor	Niemann-Pick kór C Gaucher kór III típus

Hepatomegalia normális tapintatú májjal, splenomegalia nélkül	Éhezési hypoglikaemia Hyperlactataemia Növekedési visszamaradás	Csecsemőkor	Glikogenosis I., III. Glikogen szintetáz hiány
	Tubulopathia	Korai csecsemőkor	Bickel-Fanconi szindróma
	Súlyos hypotonia Cardiomyopathia Növekedési visszamaradás	Korai csecsemőkor	Pompe kór Mitochondriális betegség Glycosylatio zavara Zsírsavoxidáció zavara
	Többnyire izolált	Késői csecsemőkor, gyermekkor	Glikogenosis IV. Arginosuccinat lyase hiány Cholesterin észter raktározási betegség Neutális lipid raktározási betegség Tangier betegség

Májelégtelenség, ascites, oedema

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	Haemolyticus szindrómák	Bart haemoglobinopatia Pearson szindróma
Izolált májbetegség	Élet első napjai	E. coli sepsis Katarakta Tubulopathia	Galactosaemia
	Élet első napjai	Hányás Tubulopathia	Fructosaemia
	Élet első napjai	Haemolyticus anaemia	Neonatalis haemochromatosis
	Első hetek, hónapok	Tubulopathia, haemolyticus anaemia	Tyrosinaemia I. típus Mitochondriális betegség
	Első hónapok	Cholestasis	Mucoviscidosis Alfa-1-antitripszin hiány Hosszú-láncú acyl-CoA dehydrogenase hiány
	Első hónapok	Visszatérő cholangitis	Glycosylatio zavara
	Elválasztás után	Hypoglikaemia	Fructose intolerancia
	Gyermekkortól felnőttkorig	Haemolyticus anaemia	Wilson betegség
Májbetegség neurológiai tünetekkel	Újszülöttkor csecsemőkor	- Hypotonia Gyarapodási elmaradás	Mitochondriális betegség Glikogenosis IV. Glycosylatio zavara
	Csecsemőkor gyermekkor	- Mentális retardáció	s-adenosyl homocystein hydrolase hiány
	Csecsemőkor gyermekkor	- Profiria szerű krízisek tubulopathia	Tyrosinaemia I. típus
Raktározás betegség Hepatosplenomegalia Cseresznye piros folt Vakuolizált lymphocyták	Congenitalis	Furca arc Gyarapodási elmaradás	Mucopolisaccharidosis Niemann-Pick A, C.

	Congenitalis	Furcsa arc Spaszticitás Görcsök	Landing betegség Sialidosis II. Galactosialidosis
Hepatosplenomegalia Vakuolizált lymphocytak	Első hét	Gyarapodási elmaradás Hányás Hasmenés Mellékvese meszesedés	Wolman betegség

1.4. 7. Cardiomyopathiával járó betegségek

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

6. táblázat. Cardiomyopathiával járó anyagcsere-betegségek

Klinikai tünet	Életkor	Diagnózis
Hepatomegalia Hypoglikaemia Haspuffadás hypotonia	Késői csecsemő és gyermekkor	Glikogenosis III. Glikogenosis IV.
Raktározási betegségre utaló jelek Dysmorphias arc Multiplex dysostosis Hepatomegalia Cornea homály Inguinalis sérv Fejlődési elmaradás	Újszülöttkor, csecsemőkor	Mucolipidosis
	2 -6 éves kor	Mucopolisaccharidosis
	Késői csecsemőkor	Mucopolisaccharidosis VI. Fucosidosis
Neurológiai és izom tünetek	Késői csecsemő és gyermekkor	Friedreich ataxia Steinert betegség

Az öröklődő anyagcsere-betegségek másik részében a cardiomyopathia kezdeti vagy mellék tünet lehet. Ezeket a kórképeket tartalmazza a 6. táblázat.

7. táblázat Betegségek, melyekben a cardiomyopathia kezdeti vagy melléktünet

Klinikai tünet	Életkor	Egyéb klinikai tünet	Diagnózis
Hypotonia Izomgyengeség Gyarapodási zavar	korai csecsemőkor	Ketoacidosis Hyperlactataemia Fejlődési zavar	Mitochondriális betegség Ketoglutarat dehydrogenase hiány
	csecsemőkor	Sorszervi érintettség Fejlődési zavar Szívtamponád Pericardialis bevérzések	Glycosylatio zavara
	korai csecsemőkor	Macroglossia Hepatomegalia Vakuolizált lymphocytak EKG eltérések	Pompe betegség
	Újszülöttkor, csecsemőkor	Myopathia Hypoglikaemia Visszatérő myoglobinuria	Zsírsvav oxidáció zavar Phosphoriláz b kináz hiány
	Csecsemő és gyermekkor		Zsírsvav oxidáció zavar

Hypoketotikus hypoglikaemia májbetegség	Csecsemőkor		Zsírsvav oxidáció zavar
Szívritmus zavar Kardiovascularis kollapsus	korai csecsemőkor		Zsírsvav oxidáció zavar
Megakariocytas megaloblastos anaemia	korai csecsemőkor		Cobalamin anyagcsere zavara
	Gyermekkor	Diabetes Siketség Thiamin érzékenység	Thiamin érzékeny megaloblasztos anaemia
Izolált cardiomyopathia	Korai csecsemőkor és gyermekkor		Mitochondriális betegség Phosphoriláz b kináz Thiamin érzékeny cardiomyopathia

Izolált cardiomyopathia korai csecsemő és gyermekkorban jelentkező mitochondriális betegségben, phosphorilase b kinase hiányban és thiamin adására jól reagáló esetben jelenik meg.

1.4. 8. A tüdő betegsége: Interstitialis tüdő infiltráció

Az interstitialis tüdő infiltráció ritka de fontos klinikai jele lehet számos öröklődő anyagcsere-betegségnek. Az érintettekben évekig nem alakul ki tüdőbetegség. A radiológiai kép könnyen összetéveszthető vírus pneumoniával, különösen akkor, ha a vizsgálat idején interkurrens infekció zajlik. A kórképeket a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat Betegségek, melyek interstitialis tüdő infiltrációval járnak

Klinikai tünet	Életkor	Egyéb klinikai tünet	Diagnózis
Haemolyticus uremiás szindróma	Újszülöttkor, korai csecsemőkor	Ketoacidosis Hypotonia Cardiomyopathia	Cobalamin anyagcsere zavar
Raktározási betegségekre utaló jel (hepatosplenomegalia)	Korai csecsemőkor (az élet első 3 hónapja)	Rekedtség Ízületi merevség Bőr csomók Gyarapodási zavar	Farber betegség
		Neurológiai tünetek Gyarapodási zavar Cseresznye piros folt Vakuolák lymphocytákban	Niemann - Pick betegség A típus
	Csecsemő és gyermekkor	Haspuffadás Neurológiai tünet hiánya	Niemann - Pick betegség B típus
		Jelentős hepatosplenomegalia ± neurológiai tünet csont betegség	Gaucher kór, I. típus Gaucher kór, II. típus
Izolált vagy legfontosabb tünet	Csecsemő és gyermekkor	Gyarapodási zavar Leukopenia Hyperammonaemia Osteoporosis	Lysinuriás protein intolerancia

1.4. 9. A vese betegségei

Tubulopathia

Renális Fanconi szindróma gyakran társul öröklődő anyagcsere-betegségekhez. A szindróma poliuriával, magas szabad víz clearance-szel, normális vagy alacsony glikémiás glucosuriával, generalizált aminoaciduriával, tubularis proteinuriával (jelentős béta2-microglobulin és lysosim ürítés), hypophosphataemias phosphaturiával, hypokalaemiához, hyponatraemiához, acidosishoz vezető jelentős kálium és nátriumbikarbonátvesztéssel jár. A

leggyakoribb Fanconi szindrómával járó anyagcsere-betegségek: fructosaemia, galactosaemia, tyrosinaemia I. típus, Lowe szindróma, cystinosis, mitochondriális 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 hypotonia Dysmorphia Katarakta	Lowe szindróma
	Csecsemőkor	Hepatomegalia Glikogenosis Hypoglikaemia Gyarapodási zavar Rachitis	Bickel-Fanconi szindróma (glikogenosis tubulopathiával GLOT II mutációval)
	3 - 12 hónap	Anorexia Hányás Súlyos gyarapodási zavar Photophobia Cornea lerakódás	Cystinosis
	Congenitalis és az élet első hónapjai	Súlyos myopathia Macroglossia Lactát acidosis	Mitochondriális betegség
	6 hónapos kortól korai gyermekkorig	Súlyos rachitis	Tyrosinaemia I. típus (szubakut, krónikus forma) Mitochondriális betegség
Renalis tubularis acidosis	Korai csecsemőkor	Anorexia Gyarapodási zavar Poliuria, polidipsia Nephrocalcinosis Hypokalaemia Metabolikus acidosis Alkalikus vizelet pH	Renalis tubularis acidosis I típus
	Korai csecsemőkor	Metabolikus acidosis Bikarbonat veszteség Savas vizelet Ph súlyos acidosisban Ketosis Lactátacidosis Neurológiai tünetek Hyperuricaemia	Renalis tubularis acidosis II típus
	6 – 18 hónapos kor	Metabolikus acidosis Ketosis hiány Visszatérő hypoglikaemiás rohamok	Renalis tubularis acidosis kombinált forma Carnitin-palmytoil transferase hiány II. típus
Sóvesztés			Carnitin-palmytoil transferase hiány 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 uremiás szindróma	Kora csecsemőkor	Cobalamin anyagcsere zavar
Tubulointerstitialis nephropathia Glomerulosclerosis	Csecsemő és kisdedkor	Metilmalonsav acidemia Glikogenosis I. típus
Heveny veseelégtelenség myoglobinuriával	Gyermekek, felnőttkor	Glycosilatio zavara, Carnitin-palmytoil transferase hiány Zsírsvoxidáció zavara
Vesekövesség	Csecsemőkor, gyermekkor	Cystinuria (cystin) Hyperoxaluria I., II. típus (oxálsav) Xantin oxidáz hiány (xantin) Hereditär renalis hypouricemia (húgysav) Lesh-Nyhan szindróma (húgysav) Glikogenosis I. típus (húgysav) Organikus aciduria (húgysav) Molibden kofaktor metabolizmus hiány (xantin)
Nephrosis szindróma	Congenitalis, csecsemőkor	Mitochondriális betegség Glutársav aciduria I.
Vese cysta	congenitalis	Zellweger szindróma Multiplex acyl-CoA dehydrogenase hiány Carnitin-palmytoil transferase hiány II.
Furcsa szag	Intermittálóan, csak a betegség aktív fázisában érezhető és az elfogyasztott táplálék befolyásolja	Methylcrotonyl glycinuria (macska vizelet) Glutársav aciduria II. (izzadt lábszag) Isovaleriánsav acidaemia (izzadt lábszag) Trimethylaminuria (halszag) Dimethylglycinuria (halszag) Jávorfászörp betegség (jávorfászörp, curry) Tyrosinaemia I. típus (főtt káposzta) Phenilketonuria (dohos szag)
Kóros szín	Intermittálóan, csak a betegség aktív fázisában észlelhető	Alkaptonuria (fekete) Myoglobinuria (vörös) Porphyria (cserezsnye piros) Indicanuria (kék)

1.5. Endokrinológiai tünetek

Diabetes mellitus

Mitochondriális betegség, Wolfram szindróma, organikus acidurák járhatnak diabetes mellitus képében.

Hypoparathyreosis

Mitochondriális betegség, hosszú-láncú acyl-CoA dehydrogenase hiány (LCHAD), mitochondrialis trifunkcionális protein hiány okozhatja.

Primer mellékvese elégtelenség

Peroxisomális kórképek, mitochondriális betegség állhat a háttérben.

Növekedési hormon hiány

Mitochondriális betegség, glycosylatio veleszületett zavara okozhat növekedési hormon hiányt.

IV. Rehabilitáció

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.

1. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Az ellátás legmegfelelőbb indikátora a gondozott betegek és betegségek száma.

2. Dokumentáció, bizonylat

- Az első kivizsgáláskor, valamint súlyosabb relapszusok 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

VI. Irodalomjegyzék

1. Genetic and metabolic hepatic disorders. In Pediatric Gastrointestinal Diseases, Edited by: W. Allan Walker, Peter R. Durie, J. Richard Hamilton, John A. Walker-Smith, M.D., John B. Watkins. Third Edition, 2000. B.C. Decker Inc. P:1064-1218.
2. Saudubray J.N., 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, p: 1327-1403.
3. Fekete György: Anyagserebetegségek In: Oláh É.(szerk.) Gyermekgyógyászati kézikönyv . Medicina, 2004, Budapest IX. fejezet

Kapcsolódó internetes oldalak

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

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet

1. Gyakori társsbetegségek

Megelőzően részletesen szerepel.

2. Érintett társszakmákkal való konszenzus.

Megelőzően részletesen szerepel.

3. Egyéb megjegyzések

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