

# Vyšetřovací metody u DMP

**Vyšetřovací metody** dědičných metabolických poruch jsou sada biochemických, genetických, fyzikálně-vyšetřovacích, anamnestických a jiných postupů k určení konkrétní vrozené enzymatické poruchy, deficitu transportního či jiného proteinu.

## Význam diagnózy

Stanovení diagnózy má vliv zejména na volbu způsobu léčby, která se zásadně liší od chorob spadajících do diferenciální diagnostiky některých dědičných metabolických poruch (onkologická onemocnění, neurodegenerativní onemocnění atd.). Je ale důležité i v případě, kdy pro dané onemocnění neexistuje jiná než symptomatická léčba, kterou je možné provádět i bez znalosti diagnózy. Její význam spočívá mimo upravení léčby také ve zlepšení psychického stavu nemocného po vysvětlení příčin onemocnění a zmírnění úzkosti a nejistoty, dále pak také v umožnění prevence ještě neprojevených příznaků, zbytečných dalších vyšetření a stanovení rizika pro příbuzného probanda.

## Stanovení diagnózy u DMP

### ▪ Stanovení diagnózy u konkrétního pacienta

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Stanovení diagnózy*.

Na základě problémů, s kterými pacient přichází, anamnézy a fyzikálního vyšetření jsou indikována vyšetření, která potvrdí či vyvrátí prvotní **hypotézu**. V prvním případě je stanovena diagnóza, v druhém případě je vyslovena nová hypotéza a proces se opakuje.

### ▪ Selektivní screening

U vybrané skupiny lidí, u níž jsou manifestovány některé projevy dědičných metabolických poruch, jsou provedena laboratorní vyšetření některých onemocnění.

### ▪ Celopopulační screening

Jedná se o aktivní vyhledávání nemocí v celé populaci, umožňuje presymptomatickou diagnostiku.

 Podrobnější informace naleznete na stránce *Novorozenecký screening*.

Laboratorní vyšetření na markery onemocnění s velkou incidencí jsou prováděna u všech novorozenců. Musí převažovat benefit (vysoká incidence, závažná onemocnění) nad cenou (finanční náklady, zatížení pacienta a jeho rodiny v případě falešně pozitivního výsledku).

## Úrovně diagnostiky

Dědičnou metabolickou poruchu je možné diagnostikovat u pacienta na několika úrovních, které vyplývají z patogeneze DMP: příčinou je mutace genu, která se projeví enzymovým deficitem; ten způsobí hromadění substrátu a chybění produktu dané metabolické dráhy, což se pak manifestuje jako tkáňové, orgánové či celkové poškození organismu.

## Používaná vyšetření

Postup: úroveň organismu → úroveň metabolitů → enzymatická úroveň → úroveň nukleových kyselin.

- **úroveň genetická** (DNA, mRNA): určení konkrétní mutace metodami DNA diagnostiky – polymerázová řetězová reakce s primery specifickými pro danou mutaci; sekvenace (běžné metody sekvenace, next generation sequencing)
- **úroveň enzymatická**: stanovení přítomnosti či lépe aktivity daného enzymu – biochemické stanovení aktivity enzymu: v čase měřen fotometricky, radiometricky, fluorimetricky či hmotnostní spektrometrií úbytek substrátu či kofaktoru nebo vznik produktu stanovené či spážené reakce. (Pozn. ELISA neměří aktivitu, ale koncentraci enzymu.)
- **úroveň metabolitů**: stanovení hromadění substrátu a chybění produktu, někdy i nepřímo (např. hromadění  $\text{NADH} + \text{H}^+$  u poruch oxidativní fosforylace pomocí stanovení laktátu a 3-hydroxybutyrátu) – biochemicky, imunochemicky, metodami chemické analýzy:
  - u **malých molekul** vysokoúčinná kapalinová chromatografie, plynová chromatografie, u screeningu hojně využívaná tandemová hmotnostní spektrofotometrie
  - u **komplexních molekul** elektroforéza, imunochemie
- **úroveň organismu**: fyzikální vyšetření, anamnéza, zobrazovací metody (např. MRI u nemocí komplexních molekul kopírujících neurodegenerativní onemocnění příklad!) – nezastupitelné místo. Velkou roli hraje lékař a jeho možnost a schopnost indikovat selektivní screening.

Dostupné laboratorní vyšetření mají různou sensitivitu danou povahou laboratorní metody a analytu.

Výstupem je komplexní obraz výsledků, které jsou složité na interpretaci a vyžadují specializaci.

## Indicie vedoucí k podezření na DMP

Důvod k provedení laboratorních vyšetření na genetické, enzymatické úrovni a úrovni metabolitů získá lékař zejména pokud:

- dědičné poruše nasvědčuje **rodinná anamnéza** — konsanguinita, podobné projevy u příbuzných, neobjasněná úmrtí v rodině,
- onemocnění považované za běžné **nereaguje** na obvyklou léčbu,
- onemocnění je **multisystémové**,
- onemocnění ovlivňují faktory typické pro DMP — katabolické stavy (horečka, svalová zátěž), hladovění, příjem proteinů nebo sacharidů,
- jsou zjištěny nevysvětlitelné odchylky běžných laboratorních vyšetření,
- manifestované projevy onemocnění jsou vzácné a zároveň typické pro DMP — zápach, barva moči, konkrétní dysmorfie (gargolizmus) atd.

Projevy se liší u DMP malých molekul a DMP komplexních molekul.