proLékaře.cz | 12.7.2025

Poruchy metabolizmu biogenních aminů v dětském věku a možnosti jejich diagnostiky

Neurotransmitter Disorders in Childhood and Differential Diagnosis

Souhrn

Neurotransmiterová onemocnění patří mezi vzácné neurometabolické poruchy s manifestací zejména v dětském věku. Jsou způsobena poruchami v metabolických dráhách neurotransmiterů aminokyselinové povahy. V současné době je známo deset poruch syntézy a katabolizmu biogenních aminů. Klinické projevy jsou variabilní, ale mezi dominantní příznaky patří dětský parkinsonizmus, dystonie, myoklonická epilepsie a spastická paraparéza. Diagnostika poruch metabolizmu serotoninu a katecholaminů je založena především na vyšetření neurotransmiterových metabolitů v mozkomíšním moku. V léčbě se převážně uplatňuje perorální podávání prekurzorů neurotransmiterů dopaminu (L-DOPA) a serotoninu (5-hydroxytryptofan), ale odpověď na terapii se u jednotlivých pacientů může lišit. Úspěch léčby se také odvíjí od včasnosti zahájení terapie. Cílem práce je shrnout současné poznatky o poruchách metabolizmu biogenních aminů v dětském věku a přiblížit tuto skupinu onemocnění odborné veřejnosti jako další součást diferenciálně-diagnostické rozvahy nad dítětem s podezřením na neurometabolické onemocnění.

Abstract

Neurotransmitter disorders constitute a group of rare neurometabolic diseases with heterogeneous symptomatology, mostly manifesting in early childhood. To date, ten enzyme deficiencies in the pathway of the biogenic amines have been described. The major clinical features are parkinsonism, dystonia, myoclonic epilepsy and spastic paraparesis. The diagnosis of neurotransmitter disorders is based almost exclusively on the quantitative determination of the neurotransmitters and/or their metabolites in the cerebrospinal fluid. Treatment options include administration of neurotransmitter precursors, including L-DOPA and 5-hydroxytryptophan, but the effects of treatment appear highly variable. The aim of this paper is to review the current state of knowledge of disorders of biogenic amine metabolism in infancy and childhood. We would like to present this to the professional community to encourage the inclusion of neurotransmitter disorders in the differential diagnosis of infants suspected of suffering from neurometabolic disease.

Seznam zkratek

A	adrenalin
AADC	dekarboxyláza aromatických L-aminokyselin
alcd	**alkoholdehydrogenáza**
ALD	3-methoxy-4-hydroxyfenyl-hydroxyacetát-aldehyd
aldd	**aldehyddehydrogenáza**
BH4	tetrahydrobiopterin
CNS	centrální nervová soustava
COMT	katechol-O-metyltransferáza
CSF	mozkomíšní mok
D	dopamin
DHPR	dihydropteridinreduktáza
DβH	dopamin-β-hydroxyláza
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GTP	guanosintrifosfát
GTPCH	GTP-cyklohydroláza
5-HIAA	5-hydroxy-indolacetát
5-HT	5-hydroxy-tryptamin (serotonin)
5-HTP	5-hydroxy-tryptofan
HVA	kyselina homovanilová
M	metanefrin
MAO	monoaminooxidáza
MHPG	3-methoxy-4-OH-fenylglykol
MR	zobrazení magnetickou rezonancí
MRS	MR spektroskopie
3MT	3-metoxytyramin
NA	noradrenalin
Neo	neopterin
NH2TP	dihydroneopterintrifosfát
NM	normetanefrin
PCD	pterin-4α-karbinolamindehydratáza
6-PT	6-pyruvoyltetrahydropterin
PTPS	6-pyruvoyltetrahydropterinsyntáza
qBH2	quinoid-dihydrobiopterin
SR	sepiapterinreduktáza
TH	tyrosinhydroxyláza
TPH	tryptofanhydroxyláza
VMA	vanilmandlová kyselina

K. Szentiványi[1], H. Hansíková[1], J. Krijt[2], P. Ješina[1], M. Magner[1], J. Zeman[1], T. Honzík[1]

1. LF UK a VFN v Praze:
[1]Klinika dětského a dorostového lékařství
[2]Ústav dědičných metabolických poruch

✉ MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.
Klinika dětského a dorostového lékařství
1. LF UK a VFN v Praze
Ke Karlovu 2
128 08 Praha 2
e-mail: honzikt@seznam.cz

Přijato k recenzi: 28. 1. 2010
Přijato do tisku: 22. 6. 2010

Klíčová slova

neurotransmiterová onemocnění – biogenní aminy – dětský parkinsonizmus – epilepsie – autonomní dysfunkce – mozkomíšní mok

Key words

neurotransmitter disorders – biogenic amines – parkinsonism – epilepsy – autonomic dysfunction – cerebrospinal fluid

Práce byla podpořena grantovým projektem: IGA MZ NS 10561-3/2009 a MZ0VFN2005.

Szenti.indd 656 18.11.2010 10:48:45

proLékaře.cz | 12.7.2025

Úvod

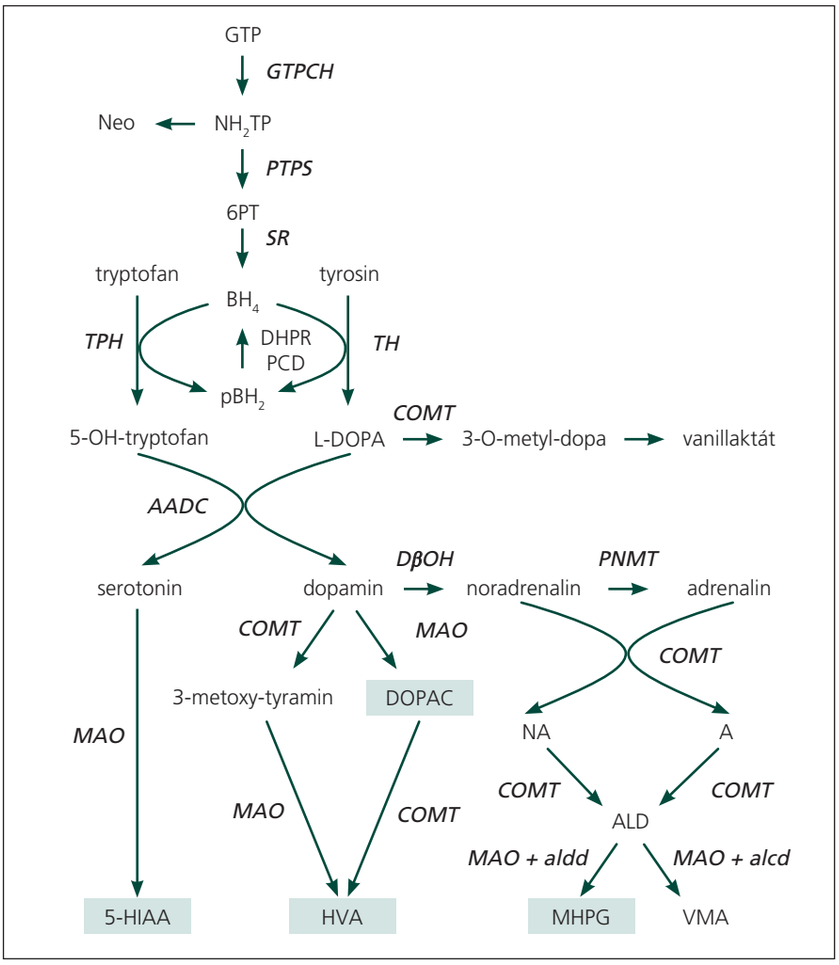
Neurotransmitery představují chemicky různorodou skupinu poslů nervového systému. Jde o neuroaktivní substance, které mají neuronální původ a na cílové buňce vyvolávají postsynaptický efekt. Jejich působení je ukončeno inaktivací přenašeče přímo v synaptické štěrbině nebo jeho odstraněním ze synaptické štěrbiny zpětným vychytáváním [1].

Mezi nízkomolekulární neurotransmitery patří acetylcholin, aminokyseliny – γ-aminomáselná kyselina (GABA), glycin – a biogenní aminy (monoaminy: katecholaminy a serotonin). Neurotransmitery jsou produkovány v relativně krátkých enzymatických dráhách z prekurzorů vznikajících v intermediárním metabolizmu [2].

Neurotransmiterová onemocnění se většinou manifestují v dětském věku neurologickou dysfunkcí. Pro variabilní klinické projevy a nutnost speciálních vyšetřovacích metod je jejich diagnostika obtížná [3]. Dětská neurotransmiterová onemocnění jsou klasicky reprezentována poruchami v metabolických drahách neurotransmiterů aminokyselinové povahy – GABA, glycin a biogenních aminů. Poruchy glycinového metabolizmu jsou asociovány s těžkou formou epilepsie v raném věku, zatímco poruchy přeměny GABA zahrnují širší klinické spektrum od epilepsie po expresivní poruchu řeči a psychiatrické poruchy. Manifestace poruchy metabolizmu monoaminů je různorodá, častým dominujícím projevem jsou motorické dysfunkce [4].

Laboratorní diagnostika poruch metabolizmu GABA a glycinu vychází z vyšetření aminokyselin v krvi a v mozkomíšním moku (CSF). Diagnosticky doplňující jsou zobrazovací metody mozku pomocí MR spektroskopie (MRS).

V naší práci shrnujeme poznatky o poruchách metabolizmu biogenních aminů v dětském věku a jejich diagnostice stanovením hladin metabolitů dopaminu a serotoninu v mozkomíšním moku pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie.



Obr. 1. Biosyntéza a degradace monoaminů [15].

Černě a kurzivou jsou zvýrazněny enzymy, u kterých již byla popsána enzymatická porucha.

GTP: guanosintrifosfát; NH2TP: dihydroneopterintrifosfát; Neo: neopterin; 6-PT: 6-pyruvoyltetrahydropterin; BH4: tetrahydrobiopterin; qBH2 : quinoid dihydrobiopterin; GTPCH: GTP-cyklohydroláza I; PTPS: 6-pyruvoyltetrahydropterinsyntáza; SR: sepiapterin-reduktáza; DHPR: dihydropteridinreduktáza; PCD: pterin-4α-karbinolamindehydratáza TPH: tryptofanhydroxyláza; TH: tyrosinhydroxyláza; AADC: dekarboxyláza aromatických aminokyselin; DβH: dopamin-beta-hydroxyláza; PNMT: fenyletanolamin-N-metyltransferáza; COMT: katechol-ortho-metyltransferáza; MAO: monoaminoxidáza; L-DOPA: 3,4-dihydroxyfenylalanin; DOPAC: 3,4-dihydroxyfenylacetát; 3MT: 3-metoxytyramin; HVA: kyselina homovanilová; 5-HIAA: 5-hydroxyindolacetát; NM: normetanefrin; M: metanefrin; ALD: intermediární aldehyd (3-methoxy-4-hydroxyfenyl-hydroxyacetát-aldehyd); MHPG: 3-metoxy-4-hydroxy-fenylglycol; VMA: vanilmandlová kyselina; aldd: aldehyd dehydrogenáza (CNS); alcd: alkohol dehydrogenáza (periferie). Světle zeleným polem jsou označeny ty metabolity, které lze v naší laboratoři stanovit.

Biochemie a fyziologie biogenních aminů

Metabolizmus biogenních aminů zahrnuje syntézu, uvolňování, působení a degradaci katecholaminů dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu a indolaminu serotoninu. Katecholaminy a serotonin jsou syntetizovány z aminokyselinových prekurzorů: indolamin serotonin z aromatické aminokyseliny tryptofanu, katecholaminy pak z tyrosinu (obr. 1) [5,6].

Protože ani neurotransmitery, ani jejich degradační produkty nepřecházejí do CSF přes hematolikvorovou bariéru, odráží jejich koncentrace v CSF vlastní obrat biogenních aminů v centrální nervové soustavě (CNS) [5].

Poruchy metabolizmu biogenních aminů

V metabolické dráze biogenních aminů bylo popsáno deset enzymových poruch (obr. 1). Postižena může být jak jejich syntéza, tak i katabolizmus, navíc může poruchu biogenních aminů způsobit i nedostatek tetrahydrobiopterinu (BH4), který se podílí na řadě enzymatických reakcí

Szenti.indd 657 18.11.2010 10:48:45

proLékaře.cz | 12.7.2025

jako kofaktor. Všechny poruchy již byly objasněny i na molekulárně-genetické úrovni. V jednotlivých genech nebyly nalezeny prevalentní mutace, v postižených rodinách se obvykle jedná o tzv. privátní mutace [4,5,7]. Dědičnost jednotlivých onemocnění je uvedena v tab. 1.

Patobiochemické aspekty

Kterýkoliv enzymový defekt metabolické cesty syntézy a degradace biogenních aminů vede ke změnám jejich koncentrace a ovlivnění hladin jejich metabolitů v CSF. Poruchy metabolizmu BH4 mají za následek změnu koncentrace pterinů, kterou je možné rovněž stanovit v CSF nebo také v moči [8]. Navíc, jelikož je BH4 kofaktorem fenylalaninhydroxylázy, vyšetření koncentrace aminokyselin v séru může u většiny poruch metabolizmu BH4 prokázat hyperfenylalaninemii. Hlavní změny koncentrace neurotransmiterových metabolitů v CSF u jednotlivých neurotransmiterových chorob jsou shrnuty v tab. 1 a 2.

Patofyziologie poruch metabolizmu neurotransmiterů

Poruchy biosyntézy biogenních aminů a metabolizmu BH4 vedou ke snížené syntéze specifických neurotransmiterů. Z konkrétní deficience neurotransmiteru/ů v mozku a/nebo periferním nervovém systému následně vyplývá klinická manifestace. V závislosti na tom, zda je defektní počátek syntetické dráhy biogenních aminů, nebo jsou zasaženy až pozdější fáze, dochází ke změně v hladinách všech neuropřenašečů dané dráhy, nebo jen ke změnám v produkci neurotransmiteru konkrétního. Deficit tyrosinhydroxylázy (TH) vede ke snížené syntéze všech katecholaminů, zatímco snížená aktivita dopamin-β-hydroxylázy (DβH) působí sníženou tvorbu noradrenalinu a adrenalinu. Deficit dekarboxylázy aromatických L-aminokyselin (AADC) a poruchy metabolizmu BH4 vedou ke snížení syntézy všech biogenních aminů. U dominantně dědičného deficitu guanosintrifosfátcyklohydrolázy (GTPCH) je postižený jen metabolizmus dopaminu a u mírných forem poruch metabolizmu BH4 jsou koncentrace neurotransmiterů v normě [5]. Primární deficit tryptofanhydroxylázy (TPH) u člověka doposud nebyl popsán [9].

Funkce monoaminů v mozku, účinek léků ovlivňujících monoaminoergní transmisi a vývoj zvířecích modelů s deficitem biogenních aminů [10] pomohly pochopit patofyziologickou podstatu poruch syntézy monoaminů. Snížená hladina dopaminu podmiňuje motorickou symptomatologii charakteru parkinsonizmu a dystonie. Deficit noradrenalinu a adrenalinu vede k autonomním projevům charakteru sympatických dysfunkcí. Snížená tvorba serotoninu se spojuje s poruchami spánku a chování. Nicméně některé projevy není možné připsat deficitu jednoho specifického neurotransmiteru. Jelikož monoaminy zastávají rovněž roli hormonů, přítomnost endokrinních dysfunkcí je charakteristickým příznakem neurotransmiterových chorob [11].

Tab. 1. Poruchy metabolizmu monoaminových neurotrasmiterů a jejich dědičnost [12].

Enzymatická porucha	Neurotransmitery v CNS	Dědičnost
Poruchy syntézy		
BH4		
GTPCH	↓ D	AD
GTPCH	↓ D, NA, A, 5-HT	AR
PTPS	↓ D, NA, A, 5-HT	AR
SR	↓ D, NA, A, 5-HT	AR
Regenerace BH4		
PCD	žádný	AR
DHPR	↓ D, NA, A, 5-HT	AR
tyrosinhydroxyláza	↓ D, NA, A	AR
AADC	↓ D, NA, A, 5-HT	AR
dopamin-β-hydroxyláza	↓ NA, A, ↑D	AR
Poruchy katabolizmu		
MAO A	↑NA, ↑5-HT	X-vázaná
MAO A a MAO B	↑NA, ↑5-HT	X-vázaná

BH4: tetrahydrobiopterin; GTPCH: guanosintrifosfátcyklohydroláza; PTPS: 6-pyruvoyltetrahydropterinsyntáza; SR: sepiapterinreduktáza; PCD: pterin-4a-karbinolamindehydratáza; DHPR: dihydropteridinreduktáza; AADC: dekarboxyláza aromatických aminokyselin; MAO: monoaminoxidáza; D: dopamin; NA: noradrenalin; A: adrenalin; 5-HT: serotonin. ↓/↑: snížení/zvýšení koncentrace neurotransmiterů

Klinická charakteristika neurotransmiterových poruch

Projevy poruch syntézy monoaminů jsou multisystémové. Postižení motoriky bývá dominantním příznakem. Další symptomy vyplývají z dysfunkce autonomního systému, poruch spánku nebo endokrinních dysfunkcí. Tíha postižení je různá. Onemocnění se u pacientů s poruchou GTPCH může projevit těžkým postižením se začátkem v novorozeneckém nebo kojeneckém věku a praktickou zástavou psychomotorického vývoje. Existují však i intermediární fenotypy s opožděným nebo dokonce normálním časným vývojem a s variabilním začátkem onemocnění v kojeneckém, předškolním nebo pozdějším věku. Nástup v časném dětství, ale jen s mírnou manifestací je rovněž možný. Přitom nebyla nalezena žádná konzistentní korelace mezi genotypem a fenotypem či mezi fenotypem a reziduální enzymovou aktivitou [5].

Porucha motoriky

Motorické dysfunkce u poruch metabolizmu biogenních aminů souvisí do značné míry s deficitem dopaminu. Projevují se různým stupněm opoždění vývoje motoriky, axiální hypotonií, parkinsonizmem a dystonií.

Parkinsonizmus je charakterizován bradykinezí, rigiditou, klidovým třesem, ztrátou posturálních reflexů a výskytem náhlé ztuhlosti (freezing). Diagnózu parkinsonizmu je možné stanovit na základě přítomnosti nejméně dvou z uvedených

Szenti.indd 658 18.11.2010 10:48:45

proLékaře.cz | 12.7.2025

Tab. 2. Profil metabolitů neurotransmiterů v mozkomíšním moku při neurotransmiterových poruchách [12].

	Deficitní enzymy									
	GTPCH (dominantní)	GTPCH (recesivní)	PTPS	SR	PCD	DHPR	TH	AADC	DβH	MAO
Metabolity dopaminu										
HVA	↓	↓	↓	↓	N	↓	↓	↓	↑	↓
3-O-metyldopa	N	N	N	N	N	N	N	↑	N	N
Metabolity serotoninu										
5-HIAA	↓	±↓	↓	↓	N	↓	N	↓	↓	↓
Metabolity NA a A										
MHPG	↓	N	↓	↓	N	↓	↓	↓	↓	↓
Metabolity BH4										
neopterin	↓	↓	↑	↑	N	N/↑	N	N	NR	N‡
biopterin	↓	↓	↓	↑	N†	↑	N	N	NR	N‡

GTPCH: guanosintrifosfátcyklohydroláza; PTPS: 6-pyruvoyltetrahydropterinsyntáza; SR: sepiapterinreduktáza; PCD: pterin-4a-karbinolamindehydratáza; DHPR: dihydropteridinreduktáza; TH: tyrosinhydroxyláza; AADC: dekarboxyláza aromatických aminokyselin; DβH: dopamin-β-hydroxyláza; MAO: monoaminoxidáza; HVA: kyselina homovanilová; 5-HIAA: 5-hydroxy-indolacetát; MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykol; NA: noradrenalin; A: adrenalin; N: normální; NR: zatím nepopsán (not reported); †: peak 7-biopterinu je diagnostický pro deficit PCD; ‡: předpokládaný profil; ↓/↑: snížená/zvýšená koncentrace metabolitu; ±: hraniční

symptomů, přičemž jeden z nich musí být bradykineze nebo klidový tremor. Na rozdíl od klasické, idiopatické Parkinsonovy choroby, primární neurotransmiterové poruchy nejsou asociovány s nigrostriatální degenerací. Kromě toho parkinsonizmus se v tomto případě odlišuje manifestací v časném dětství, bradykineze může být natolik těžká, že motorika dítěte zůstane bez vývoje. Časté je i postižení mimického svalstva (hypomimie). Svalový tonus u dětských pacientů často fluktuuje od rigidity k hypotonii. Zatímco dystonie u Parkinsonovy choroby není dominantní příznakem, u dětí s poruchou biosyntézy biogenních aminů je dystonie často velice výrazný symptom. Nejčastěji postihuje končetiny nebo trup. Segmentální dystonie charakteru okulogyrických krizí je také charakteristická [12]. U mírnějších forem nastupuje parkinsonizmus až v předškolním věku. U dominantně dědičného deficitu GTPCH se tremor objevuje kolem desátého roku života. Na rozdíl od dospělých pacientů s Parkinsonovou chorobou, dětští pacienti dlouhodobě odpovídají na léčbu nízkými dávkami L-DOPA. Zvláštní pozornost zasluhuje obraz autozomálně dominantně dědičného deficitu GTPCH, tzv. Segawa disease, jelikož svou stereotypní klinickou prezentací vyčnívá ze skupiny neurotransmiterových poruch. Posturální dystonie bývá prvním motorickým příznakem ve věku asi šesti let, obvykle je postižena jedna končetina, většinou dolní, přičemž tíha dystonie s věkem roste a šíří se na další svalové skupiny. Posturální třes se objevuje asi v deseti letech. Symptomy mají diurnální fluktuaci, která postupně mizí a ve třetí dekádě je klinicky velice diskrétní. V léčbě se uplatňují nízké dávky L-DOPA [13].

Mezi další příznaky patří chorea, choreoatetóza, myoklonus, výrazné úlekové reakce a spazmy flexorů [5]. Fokální a paroxyzmální dystonie, spastická paraparéza a mírné opoždění motorického vývoje bylo rovněž popsáno u fenotypů s mírnějším postižením [13].

Kognitivní a behaviorální manifestace

U pacientů s těžkým fenotypem nacházíme poruchu kognitivních funkcí. Nicméně u pacientů s těžkým postižením motoriky může být hodnocení kognitivní poruchy obtížné. U dominantně dědičné formy deficitu GTPCH je kognice intaktní. Pacienti s mírnějším fenotypem mohou mít kognitivní procesy na hraniční nebo normální úrovni. Zdá se, že časně vzniklý deficit syntézy monoaminů ve vyvíjejícím se mozku může ovlivnit kognitivní vývoj [14–16].

Ve skupině čtyř dětí s TH deficitem, těžkým fenotypem (parkinsonizmus) a příznivou odpovědí na léčbu, měly všechny pouze lehkou mentální retardaci [17]. Ve skupině pacientů s deficitem AADC nebyla většina pacientů schopna verbální komunikace, nicméně byli schopni interagovat s okolím. Pacienti s příznivou odpovědí na léčbu dokázali odpovídat na edukační intervence a měli projevy lehké až středně těžké mentální retardace. Nejstarší pacient s deficitem na úrovni AADC jevil známky specifických poruch v oblasti řeči a komunikačních dovedností. Další pacient dosáhl ve věku čtyř a půl roku normální slovní zásobu a chápavost, avšak jeho jazyk byl výrazově limitovaný a časem se u něj rozvinula pervazivní vývojová porucha [12].

Dysforická nálada s iritabilitou a emocionální labilitou je přítomna u poruch metabolizmu BH4 a u deficitu AADC a zřejmě souvisí s deficitem serotoninu. Iritabilita je rovněž zaznamenána u deficitu TH, u kterého je hladina serotoninu normální. Na druhé straně agresivita a násilnické chování jsou charakteristické pro deficit monoaminooxidázy A (MAO A), což je připisováno zvýšené hladině serotoninu [5].

Další neurologická manifestace

U poruch metabolizmu BH4, kromě dominantně dědičného deficitu GTPCH, se

Szenti.indd 659 18.11.2010 10:48:45

proLékaře.cz | 12.7.2025

mohou vyskytnout tonické a myoklonické křeče. Byly popisovány rovněž u pacientů s deficitem aktivity AADC a TH. U deficitu AADC byly popsány paroxyzmy apnoických pauz, ataxie, dysartrie a okulární apraxie [16,18]. Mikrocefalie se vyskytuje u těžkých forem poruch metabolizmu BH4 a deficitu AADC [5,16].

Zobrazení CNS bývá s normálním nálezem nebo s různým stupněm atrofie [14,16]. U deficitu DHPR jsou při zobrazení CNS magnetickou rezonancí patrné demyelinizační změny a kalcifikace v oblasti bazálních ganglií v důsledku poruchy metabolizmu folátu. Suplementace kyselinou folinovou vede ke zlepšení [5].

Autonomní dysfunkce

Příznaky autonomní dysfunkce vyvolané deficitem katecholaminů zahrnují ptózu, miózu, excesivní pocení, nestabilní tělesnou teplotu s intermitentní hypotermií, profuzní nosní a orofaryngeální sekreci, gastrointestinální dysmotilitu, hypotenzi, bradyarytmii, tendenci k rekurentním epizodám kardiorespiračního selhání po bolestivých podnětech [5,14,16].

V případě deficitu DβH se jedná o izolovanou poruchu sympatického systému s normální cholinergní funkcí. První příznaky se u pacientů mohou objevit již v novorozeneckém věku v podobě hypotenze, hypotermie a hypoglykemie. Byly popsány také ptóza a zvracení. V důsledku poruchy regulace krevního tlaku vykazují dětští pacienti horší toleranci cvičení s výskytem synkopy. Symptomy se u starších adolescentů a mladých dospělých jedinců progresivně zhoršují do podoby těžké ortostatické hypotenze, ptózy, nazální kongesce a sexuálních poruch [19].

Poruchy spánku

Pacienti s poruchou metabolizmu BH4 anebo deficitem AADC mohou trpět poruchami spánku ve smyslu jak nadměrného, tak i přerušovaného spánku. Tato manifestace je vztahována k deficitu serotoninu, prekurzoru melatoninu, který snižuje bdělost a usnadňuje spánek [5,20]. Nicméně poruchy spánku byly popsány i u deficitu TH [21] (tab. 1, 2).

Hormonální poruchy

Hormonální manifestace související s deficitem katecholaminů zahrnují hyperprolaktinemii, rekurentní epizody hypoglykemie, nedostatečnou stresovou odpověď, růstovou retardaci a opožděný kostní věk [14]. V případě dominantně dědičné formy deficitu GTPCH se spolu s nástupem motorických projevů objevuje růstová retardace, která odpovídá na podávání L-DOPA [13]. Jelikož dopamin se uplatňuje v inhibici sekrece prolaktinu, hyperprolaktinemie je pro dopamin-deficitní stavy charakteristická a může být využita k monitorování účinku léčby [22].

Manifestace poruch degradace biogenních aminů

Deficit MAO A je vzácná X-vázaná porucha, která u mužů podmiňuje mírnou mentální retardaci a násilnické chování. Kombinovaná porucha MAO A a MAO B je asociována s tzv. Norrie disease (syndrom vrozené slepoty, hluchoty, mentální retardace s poruchou chování s autistickými rysy, autonomní dysfunkcí a atonickými křečemi) [5,8,23].

Diagnostika neurotransmiterových poruch

Stěžejní význam v diagnostice neurotransmiterových poruch má vyšetření CSF. Spolehlivost výsledků specializovaných vyšetření je možné dosáhnout jen při striktním dodržování doporučovaných protokolů: Samotný odběr mozkomíšního moku je potřebné provést v dopoledních hodinách pro známou diurnální fluktuaci hladin neurotransmiterů v CSF. Vzhledem k existenci rostrokaudálního koncentračního gradientu neurotransmiterových metabolitů doporučujeme k vyšetření použít u dětí do dvou let věku mozkomíšní mok z druhého mililitru, u starších dětí ze čtvrtého mililitru. Arteficiální oxidaci metabolitů neurotransmiterů hemolyzovanými erytrocyty lze zabránit bezprostřední centrifugací CSF. Po odběru je nezbytné okamžité zmražení vzorku na suchém ledě nebo přímo v tekutém dusíku a skladování při teplotě –80 °C. Stabilita takto zamrazeného a uskladněného vzorku se prodlužuje na několik měsíců až let [24]. Při transportu do laboratoře musíme zabránit rozmrazení vzorku.

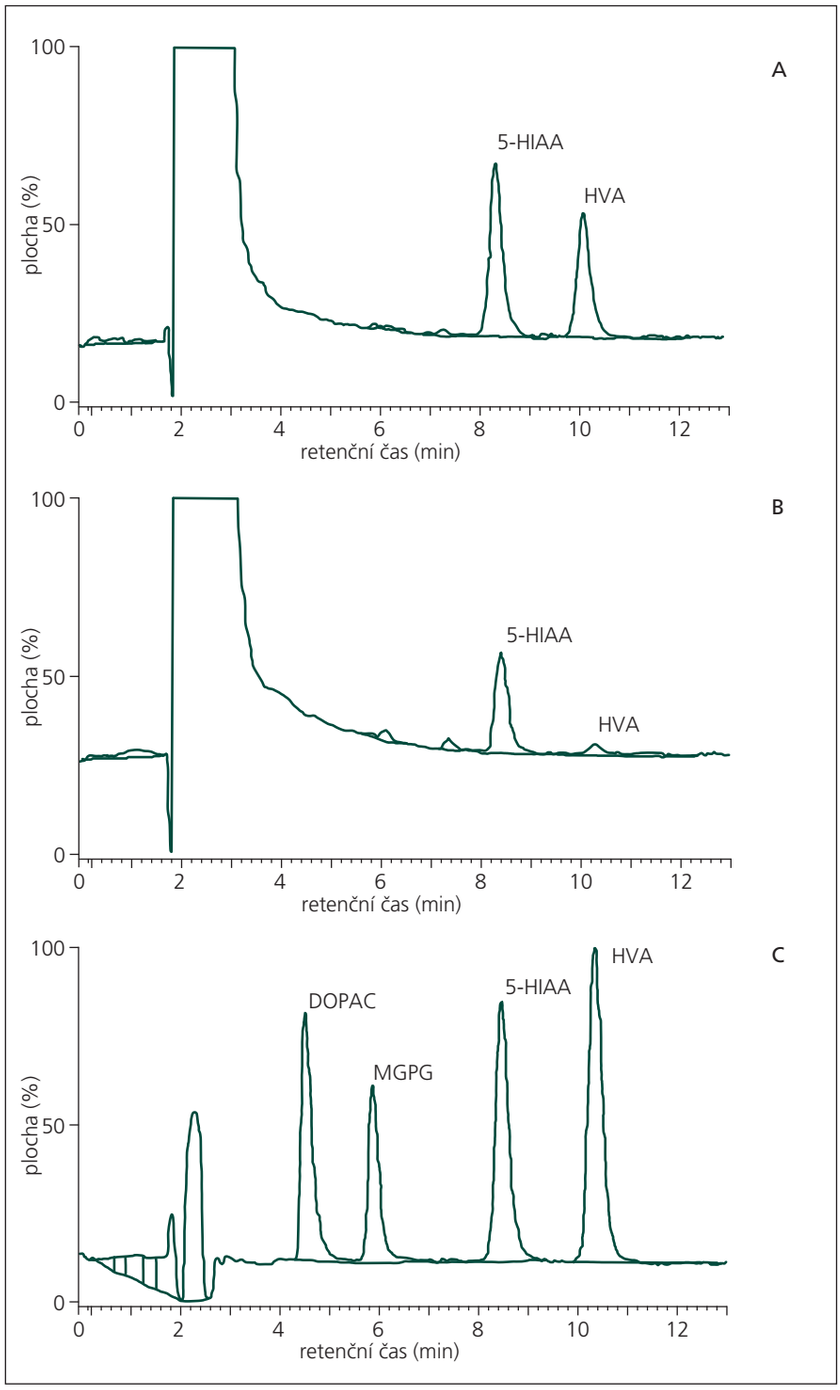
Standardní metodou k vyšetření hladiny neurotransmiterů v CSF je vysoce účinná kapalinová chromatografie s elektrochemickou detekcí. Chromatogram fyziologického CSF s vyznačenými konečnými produkty metabolizmu dopaminu a serotoninu je uveden v grafu 1a. Chromatogram dokládající deficit dopaminu (primární vs sekundární) uvádíme v grafu 1b. Diagnózu je nutno potvrdit na enzymatické a/nebo molekulární úrovni [25].

Léčba

V léčbě těžkých případů poruch metabolizmu BH4 se uplatňuje suplementace BH4 a neurotransmiterových prekurzorů L-DOPA a 5-HTP. L-DOPA se podává v kombinaci s inhibitorem periferní dekarboxylázy (CARBIDOPA), který blokuje přeměnu L-DOPA na dopamin v periferních tkáních. Tento postup snižuje vedlejší účinky a zvyšuje koncentraci L-DOPA v CNS. U některých pacientů je nutná i dietoterapie se sníženým obsahem fenylalaninu. U pacientů s deficitem DHPR se uplatňuje i kyselina folinová. U pacientů s mírnější formou onemocnění je možné podávat pouze BH4, u pacientů s dominantně dědičnou poruchou GTPCH stačí monoterapie L-DOPA [5]. Také u pacientů s poruchou TH je základem léčby L-DOPA, v případě nedostatečné odpovědi je možno terapii rozšířit o dopaminergní agonisty a inhibitory MAO [14]. V léčbě pacientů s deficitem AADC se používají vitamin B6, dopaminergní agonisté a inhibitory MAO [12]. Byl však popsán i pacient s poruchou AADC, který příznivě reagoval na podávání L-DOPA. Předpokládá se, že některé změny ve vazebním místě enzymu mohou být léčitelné pomocí L-DOPA [26]. Lékem volby u pacientů s poruchou DβH je L-threo-3,4-dihydroxyfenylserin – syntetický prekurzor noradrenalinu [19]. U pacientů s poruchou MAO je léčba založena na omezení příjmu aminů ve stravě [5]. Odpověď na léčbu je variabilní. Někteří pacienti s těžkým fenotypem profitují z léčby minimálně [12,14]. Opožděný začátek léčby zhoršuje prognózu onemocnění [5], ale ani u včas léčených pacientů nemusí být výsledky léčby uspokojivé. Např. až u poloviny pacientů s poruchou AADC byly pozorovány dyskinézy navozené léky [12]. Příznivá odpověď na léčbu se dá očekávat především u mírnějšího až středně těžkého fenotypu a zejména u dominantně dědičného deficitu GTPCH, kde nízké dávky L-DOPA vyvolávají výrazně pozitivní odezvu [13,15]. U deficitu DβH vede aplikace L-threo-3 ,4-dihydroxyfenylserinu k dramatickému zvýšení krevního tlaku a k odeznění posturálních symptomů [19].

Szenti.indd 660 18.11.2010 10:48:45

proLékaře.cz | 12.7.2025



Graf 1. Chromatogramy analýzy neurotransmiterů v mozkomíšním moku pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie.
1a. Kontrola – normální profil neurotransmiterových metabolitů.
1b. Pacient s poruchou v syntéze dopaminu.
1c. Standardní směs metabolitů: DOPAC, MHPG, 5-HIAA, HVA.

Podmínky analýzy: mobilní fáze: citrát-acetátový pufr, pH 5,1; EDTA 0,1 mmol/l, 15% metanol; průtok 0,3 ml/min.; potenciál 0,85 V; ampérometrický detektor (Gilson 141); kolona Phenomenex: EZ faast 250 mm × 2 mm, průměr částic 4 µm; dávkovaný objem 50 µl. DOPAC: dihydroxyfenylacetát; MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykol; 5-HIAA: 5-hydroxyindolacetát; HVA: kyselina homovanilová.

Závěr

Poruchy metabolizmu neurotransmiterů patří mezi neurometabolická onemocnění, která se obvykle manifestují v dětském věku. Mezi nejčastější klinické projevy patří axiální hypotonie s opožděním motorického vývoje dítěte, projevy dystonie a parkinsonizmu. Přítomna může být i myoklonická epilepsie, porucha kognitivních funkcí, porucha spánku, autistické projevy a autonomní dysfunkce. Incidence není známa, ale soudí se, že se jedná o vysoce poddiagnostikovanou skupinu onemocnění.

Klinické projevy však mohou být natolik variabilní, že nelze zcela definovat standardní soubor příznaků, které by jednoznačně svědčily pro poruchu metabolizmu biogenních aminů či proti ní. Ale jelikož se jedná o léčbou ovlivnitelná onemocnění, indikace vyšetření neurotransmiterových metabolitů v likvoru je zcela na místě již v prvním sledu vyšetření u dítěte s podezřením na neurometabolické onemocnění. Tato analýza tak může sloužit jako skríningová metoda s možností potvrzení diagnózy na enzymatické a/nebo molekulárně-genetické úrovni na našem pracovišti. Pouze včasné stanovení diagnózy a adekvátní léčba mohou zlepšit prognózu u postiženého dítěte.

Literatura

1. von Bohlen und Halbach O, Dermietzel R. Introduction. In: von Bohlen und Halbach O, Dermietzel R (eds). Neurotransmitters and neuromodulators. 1st ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag 2002: 1–8.

2. Kandel ER. Elementary interactions between neurons: synaptic transmission. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill 2000: 123–134.

3. Blackbaud Internet Solutions. [online]. Dostupné z: http://www.pndassoc.org/site/c.iuLWJdMRKpH/b.810295/k.8FC3/What_Are_PNDs.htm ke13.1.2009.

4. Pearl PL, Taylor JL, Trzcinski S, Sokohl A. The Pediatric Neurotransmitter Disorders. J Child Neurol 2007; 22(5): 606–616.

5. Blau N, Thöny B, Cotton RGH, Hyland K. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001: 1725–1776.

6. Hyland K. Biochemistry and physiology of biogenic amines. In: Hoffmann GF (ed). Diseases of Neurotransmission from Bench to Bed. 1st ed. Heilbronn: SPS Publications 2006: 11–28.

7. Haavik J, Blau N, Thöny B. Mutations in human monoamine-related neurotransmitter pathway genes. Hum Mutat 2008; 29(7): 891–902.

8. Hyland K. Clinical utility of monoamine neurotransmitter metabolite analysis in cerebrospinal fluid. Clin Chem 2008; 54(4): 633–641.

9. Hyland K. Inherited disorders affecting dopamine and serotonin: critical neurotransmitters derived from

Szenti.indd 661 18.11.2010 10:48:46

proLékaře.cz | 12.7.2025

aromatic amino acids. J Nutr 2007; 137 (Suppl 1): 1568–1575.
10. Chen L, Zhuang X. Transgenic mouse models of dopamine deficiency. Ann Neurol 2003; 54 (Suppl 6): S91–S102.
11. Pons R. The phenotypic spectrum of paediatric neurotransmitter diseases and infantile parkinsonism. J Inherit Metab Dis 2009; 32(3): 321–332.
12. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, Clayton PT, Hinton V, Hyland K et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. Neurology 2004; 62(7): 1058–1065.
13. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). Ann Neurol 2003; 54 (Suppl 6): S32–S45.
14. Hoffmann GF, Assmann B, Bräutigam C, Dionisi-Vici C, Häussler M, de Klerk JB et al. Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. Ann Neurol 2003; 54 (Suppl 6): S56–S65.
15. Horvath GA, Stockler-Ipsiroglu SG, Salvarinova-Zivkovic R, Lillquist YP, Connolly M, Hyland K et al. Autosomal recessive GTP cyclohydrolase I deficiency without hyperphenylalaninemia: evidence of a phenotypic continuum between dominant and recessive forms. Mol Genet Metab 2008; 94(1): 127–131.
16. Swoboda KJ, Hyland K, Goldstein DS, Kuban KC, Arnold LA, Holmes CS et al. Clinical and therapeutic observations in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology 1999; 53(3): 1205–1211.
17. de Rijk-van Andel JF, Gabreëls FJ, Geurtz B, Steenbergen-Spanjers GC, van Den Heuvel LP, Smeitink JA et al. L-Dopa-responsive infantile hypokinetic rigid parkinsonism due to tyrosine hydroxylase deficiency. Neurology 2000; 55(12): 1926–1928.
18. Giovanniello T, Leuzzi V, Carducci C, Carducci C, Sabato ML, Artiola C et al. Tyrosine hydroxylase deficiency presenting with a biphasic clinical course. Neuropediatrics 2007; 38(4): 213–215.
19. Senard JM, Rouet P. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 7.
20. Bezard E, Brotchie JM, Gross CE. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia: potential for new therapies. Nat Rev Neurosci 2001; 2(8): 577–588.
21. Diepold K, Schütz B, Rostasy K, Wilken B, Hougaard P, Güttler F et al. Levodopa-responsive infantile parkinsonism due to a novel mutation in the tyrosine hydroxylase gene and exacerbation by viral infections. Mov Disord 2005; 20(6): 764–767.
22. Spada M, Ferraris S, Ferrero GB, Sartore M, Lanza C, Perfetto F et al. Monitoring treatment in tetrahydrobiopterin deficiency by serum prolactin. J Inherit Metab Dis 1996; 19(2): 231–233.
23. Collins FA, Murphy DL, Reiss AL, Sims KB, Lewis JG, Freund L et al. Clinical, biochemical, and neuropsychiatric evaluation of a patient with a contiguous gene syndrome due to a microdeletion Xp11.3 including the Norrie disease locus and monoamine oxidase (MAOA and MAOB) genes. Am J Med Genet 1992; 42(1): 127–134.
24. Assmann B, Surtees R, Hoffmann GF. Approach to the diagnosis of neurotransmitter diseases exemplified by the differential diagnosis of childhood-onset dystonia. Ann Neurol 2003; 54 (Suppl 6): S18–S24.
25. Hyland K. The lumbar puncture for diagnosis of pediatric neurotransmitter diseases. Ann Neurol 2003; 54(6): 13–17.
26. Chang YT, Sharma R, Marsh JL, McPherson JD, Bedell JA, Knust A et al. Levodopa-responsive aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Ann Neurol 2004; 55(3): 435–438.

Vážení členové České neurologické společnosti,

vzhledem k tomu, že pro Vás chystáme elektronické zasílání informací a zpráv o akcích a aktivitách České neurologické společnosti, velice Vás tímto prosíme o uvedení Vaší e-mailové adresy. Tento údaj je velmi POTŘEBNÝ pro zlepšení vzájemné spolupráce.

Děkujeme za Vaši spolupráci a přejeme mnoho profesních úspěchů

Dita Králová
sekretariát České neurologické společnosti
GUARANT International, spol. s r.o.
Opletalova 22, 110 00 Praha 1
Tel: 284 001 444, e-mail: kralova@guarant.cz

Formulář

Titul:	Příjmení:	Jméno:
E-mail:		Telefon:
Kontaktní adresa: ulice + č.p.	Město:	PSČ:

Pracoviště (hodící se označte křížkem): ☐ lůžkové ☐ nelůžkové

Adresa pracoviště:

Člen sekce (prosíme o název sekce):

Přednosta oddělení (hodící se označte křížkem): ☐ ano ☐ ne

Jedná se o nahlášení změny v adrese (hodící se označte křížkem): ☐ ano ☐ ne

☐ Souhlasím s použitím osobních údajů pro Českou neurologickou společnost o.s. dle zákona č. 01/2000 Sb., o ochraně osobních údajů.

☐ Souhlasím s tím, aby mi byly na uvedené údaje zasílány informace o společnosti, o konání odborných akcí, upoutávky a pozvánky.

Vyplněný lístek prosím zašlete na adresu sekretariátu:
Dita Králová, sekretariát České neurologické společnosti, GUARANT International, spol. s r.o., Opletalova 22, 110 00 Praha 1
Nebo zašlete svůj e-mail s kontaktními údaji na e-mail: kralova@guarant.cz

Szenti.indd 662 18.11.2010 10:48:46