

# Postępowanie diagnostyczne we wrodzonych wadach metabolicznych u noworodków

Aditi I. Dagli, MD,\*  
Roberto T. Zori, MD,\*  
Bryce A. Heese, MD\*

Doktorzy Dagli, Zori i Heese deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnicy powinni umieć:

1. Wymienić odpowiednie wstępne testy przesiewowe wykonywane w przypadku podejrzenia wrodzonej wady metabolizmu u noworodka.
2. Opisać powszechne objawy wrodzonych wad metabolizmu u noworodków.
3. Przeprowadzić rozpoznanie różnicowe na podstawie wyników badań przesiewowych.
4. Rozpoznać potencjalne pułapki, jakich należy unikać przy zlecaniu testów metabolicznych.

## STRESZCZENIE

W przypadku wrodzonych wad metabolizmu (WWM) wczesne wykrycie i postępowanie mogą poprawić rokowanie u chorego noworodka. Wstępne badania przesiewowe mogą dostarczyć danych na temat ogólnego statusu metabolicznego noworodka i wskazać na obecność potencjalnych WWM. W obrazie klinicznym stwierdzanym w wielu WWM występują encefalopatia, hipoglikemia, żółtaczka i choroba wątroby, zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia, hipotonia, cechy dysmorficzne oraz nieimmunologiczny obrzęk płodu. Do ustalenia rozpoznania konieczne są testy potwierdzające (badanie enzymatyczne lub analiza DNA). Klinicyści powinni być świadomi specyficznych warunków dotyczących badań metabolicznych niezbędnych dla uzyskania wiarygodnych wyników.

## Wprowadzenie

Wiele WWM występuje w okresie noworodkowym, a ich wczesne wykrycie i podjęcie leczenia może istotnie poprawić rokowanie. Badania przesiewowe noworodków umożliwiają ustalenie rozpoznania WWM jeszcze w fazie przedobjawowej choroby. Niemniej jednak nie wszystkie WWM są wykrywane metodą skriningu noworodkowego, a w niektórych przypadkach u dziecka obciążonego mogą wystąpić objawy kliniczne zanim znane będą wyniki badań przesiewowych. Dlatego ważne jest, aby neonatolog rozważył WWM w diagnostyce różnicowej ciężko chorego noworodka, zlecając właściwe badania.

Nagle pogorszenie kliniczne po tzw. interwale bezobjawowym wyraźnie sugeruje chorobę metaboliczną. U noworodka z WWM mogą występować objawy przypisywane często spotykanym innym stanom, takich jak posocznica czy patologia układu pokarmowego, co może prowadzić do opóźnionego lub błędnego rozpoznania. Objawy takie jak: nietypowy zapach (jak w chorobie syropu klonowego), dyskinezje (jak w kwasicy glutarowej typu 1) czy bezdech (jak w hiperglicynemii nieketotycznej) mogą wskazywać na WWM. Spokrewnienie rodziców lub zgony noworodków w wywiadzie rodzinnym również powinny skłonić lekarza do rozważenia prawdopodobieństwa choroby uwarunkowanej genetycznie.

W niniejszej pracy przedstawiamy strategię zlecenia testów laboratoryjnych, które powinny być rozważane przy wstępnym podejrzeniu WWM. Omówienie leczenia chorób metabolicznych przekracza zakres tej pracy.

## Strategia badań wstępnych

U noworodków podejrzewanych o WWM należy wykonać wszystkie testy wymienione w tabeli 1. Wiadomo, że ciężko chory noworodek w stanie kryzy metabolicznej wymaga natychmiastowego leczenia, ale kluczowe jest, aby przed podjęciem próby skorygowania zaburzeń metabolicznych pobrać próbki do analizy (co najmniej 5 ml osocza i 5 ml moczu). Jest to ważne w przypadku określonych chorób, w których nieprawidłowe metabolity, krytyczne dla ustalenia rozpoznania, mogą być wykryte jedynie w fazie ostrej dekomensacji

\*Division of Genetics and Metabolism,  
Department of Pediatrics,  
University of Florida, Gainesville, FL

choroby. Wyniki wstępnych testów mogą dostarczyć ogólnej wiedzy na temat statusu metabolicznego noworodka i wskazać na WWM, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej (tab. 2).

Niektórym WWM towarzyszą charakterystyczne objawy kliniczne, a wyniki wstępnych testów mogą być prawidłowe. Takie objawy kliniczne oraz właściwy dobór badań omówione są w odpowiednich częściach tego artykułu.

### Encefalopatia

U dziecka z encefalopatią mogą występować drgawki, senność lub niechęć do jedzenia, co może być związane z takimi zaburzeniami metabolicznymi, jak hiperamonemia i kwasica metaboliczna. W niektórych przypadkach noworodek z encefalopatią i WWM może nie wykazywać żadnych innych zaburzeń wykrywanych testami laboratoryjnymi.

Encefalopatia z towarzyszącą hiperamonemią może być związana z wieloma wrodzonymi wadami metabolizmu, które należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej wstępnych wyników testów (ryc. 1). Wzrost stężenia amoniaku

## TABELA 1. Wstępne testy oceny w kierunku możliwych wrodzonych wad metabolicznych

### Ogólne badania laboratoryjne

- Gazometria
- Elektrolity w surowicy
- Mocznik i kreatynina we krwi
- Glukoza we krwi
- Badania czynności wątroby
- Kinaza kreatyny
- Amoniak
- Kwas moczowy w surowicy
- Mleczany w surowicy
- Ketony w moczu
- Analiza moczu

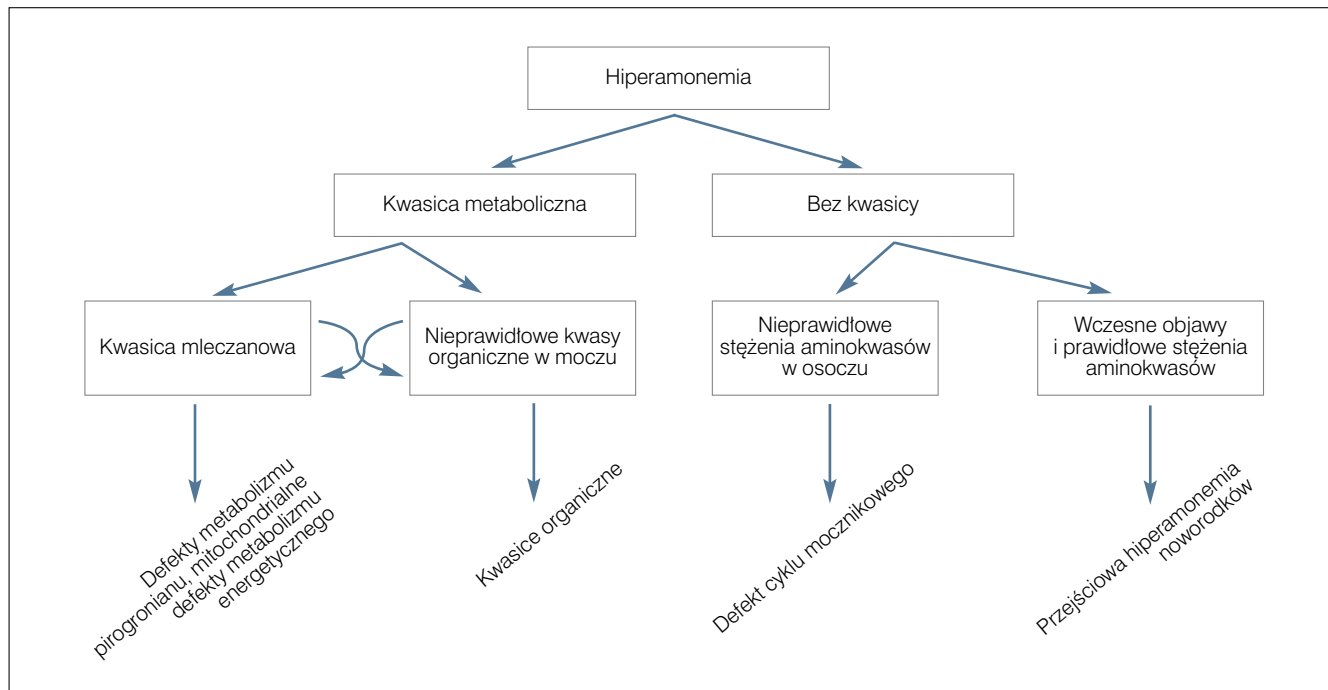
### Przesiewowe testy metaboliczne

- Aminokwasy w osoczu
- Profil acylokarnityn w osoczu
- Profil kwasów organicznych w moczu

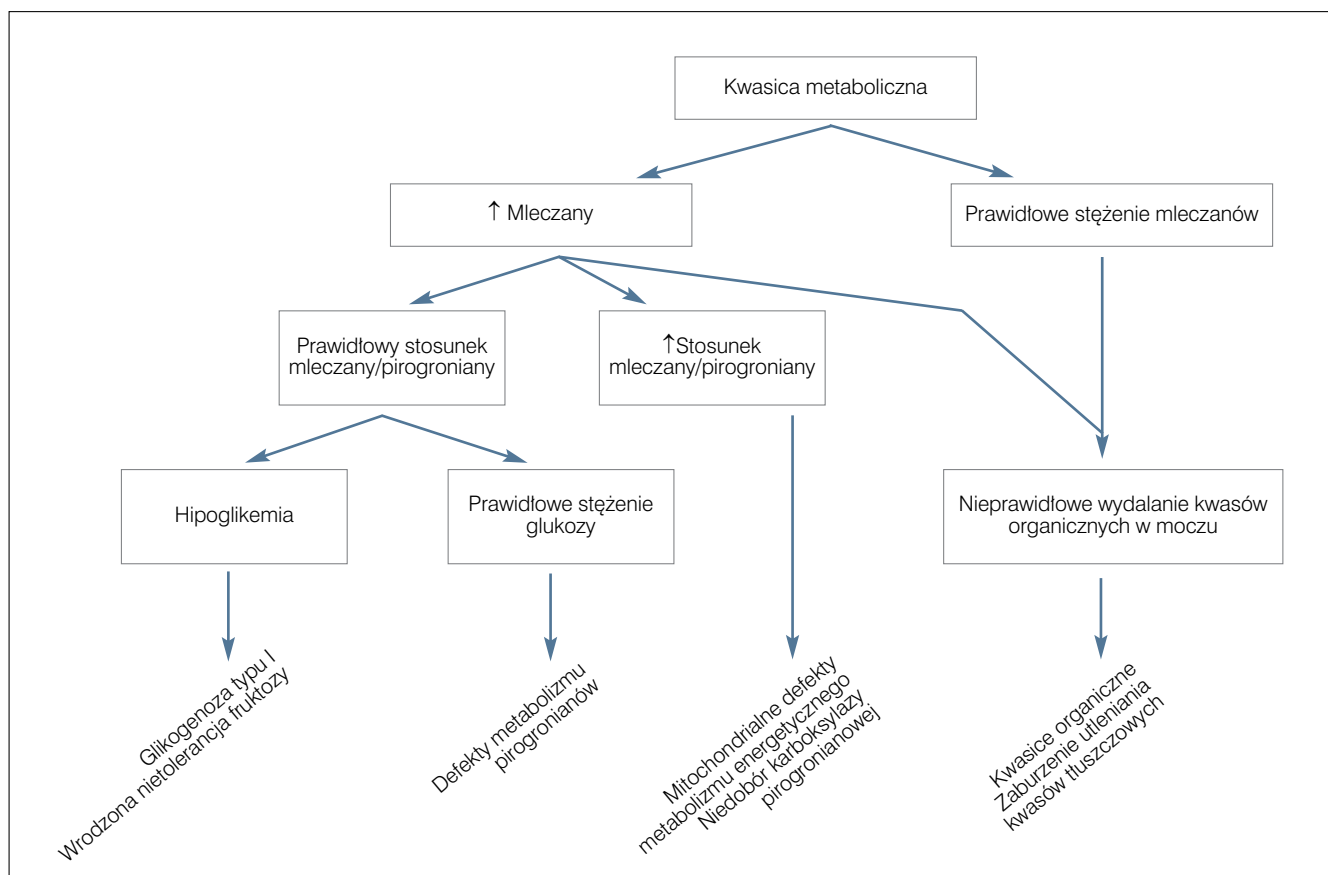
## TABELA 2. Kluczowe odchylenia w badaniach laboratoryjnych u noworodków z wrodzonymi wadami metabolizmu

Badanie	Kluczowy wynik	Możliwa WWM
Pełna morfologia krwi z rozmazem	Neutropenia Niedokrwistość hemolityczna	OA, GSD I Niedobór G6PD, deficyt kinazy pirogronianowej
Gazometria	Kwasica metaboliczna Zasadowica oddechowa	OA, Mito, PDH, PC, FAO UCD
Glukoza we krwi	↓	FAO, GSD I, Galac, OA, HFI, Tyr 1
Mocznik we krwi	↓	UCD
Mleczany w surowicy	↑	Mito, PDH, PC, FAO, GSD I
Amoniak we krwi	↑	UCD, OA, FAO, PDH, PC
Kwas moczowy w surowicy	↑ ↓	GSD I Deficyt kofaktora molibdenowego
Kinaza kreatyny	↑	FAO
Ketony	↓(z hipoglikemią) ↑	FAO OA
Profil acylokarnityn w osoczu		FAO, OA
Karnityna (wolna i całkowita) w osoczu		FAO, OA
Aminokwasy w osoczu		UCD, OA
Kwasy organiczne w moczu		OA, FAO, Mito, PDH, PC
Substancje redukujące w moczu		Galac, HFI, Tyr 1
Bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe		Zaburzenia peroksyzomalne
Mukopolisacharydy w moczu		Choroby lizosomalne
Oligosacharydy w moczu		Choroby lizosomalne
7-dehydrocholesterol		Zespół Smitha-Lemliego-Opitza
Glikozylowane izoformy transferyny w surowicy		CDG

CDG – wrodzone zaburzenie glikozylacji, FAO – defekt utleniania kwasów tłuszczowych, Galac – galaktozemia, GSD I – glikogenoza typu 1, G6PD – dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, HFI – wrodzona nietolerancja fruktozy, Mito – defekty mitochondrialnego metabolizmu energetycznego, OA – kwasica organiczna, PC – niedobór karboksylazy pirogronianowej, PDH – niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, Tyr 1 – tyrozynemia typu 1, UCD – zaburzenia cyklu mocznikowego



RYCINA 1. Algorytm badań w hiperamonemii u noworodka z podejrzeniem wrodzonej wady metabolizmu.



RYCINA 2. Algorytm badań w kwasicy metabolicznej u noworodka z podejrzeniem wrodzonej wady metabolizmu.

w ciągu 24 h po urodzeniu, przy prawidłowym stężeniu aminokwasów w osoczu, wskazuje na przejściową hiperamonemię noworodków, stan słabo poznany, prawdopodobnie bez podłoża genetycznego.

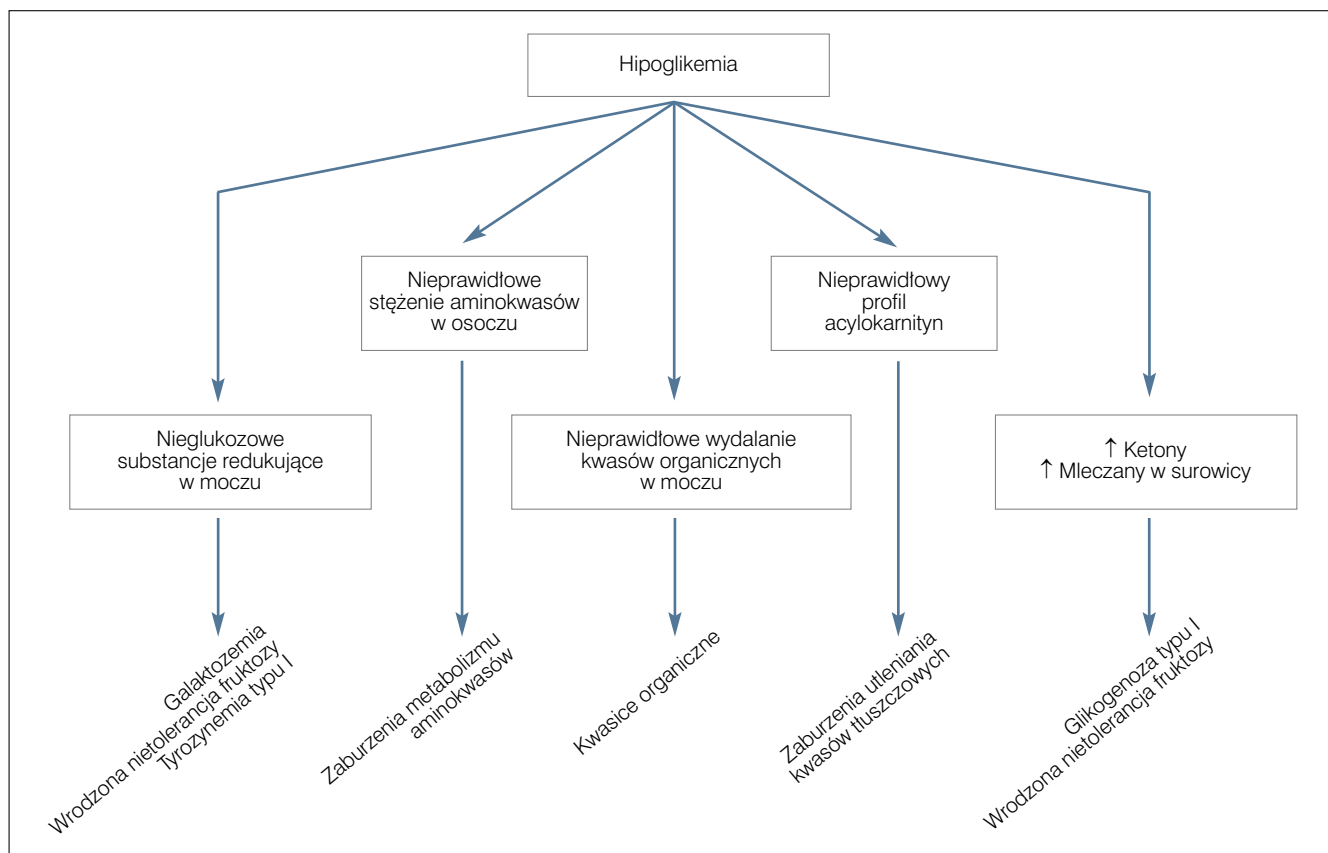
Encefalopatię z występującą kwasicą metaboliczną w przebiegu wrodzonych wad metabolizmu na ogół charakteryzuje zwiększenie luki anionowej. Ważne jest wykrycie przyczyny tego wzrostu. Kwasica mleczanowa jest często obserwowana i jeśli jest nieznaczna, zwykle jej przyczyną są zaburzenia w układzie sercowo-naczyniowym. Niewyjaśniony wzrost stężenia kwasu mlekowego nasuwa podejrzenie choroby metabolicznej (ryc. 2). Ponadto profil acylokarnityn może pomóc w rozpoznaniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych i kwasic organicznych.

Niektóre WWM mogą przebiegać z obrazem encefalopatii bez hiperamonemii czy kwasicy metabolicznej. W chorobie syropu klonowego (maple syrup urine disease, MSUD) wywołanej brakiem zdolności rozkładu aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach, takich jak leucyna, izoleucyna czy walina, diagnostyczny jest profil aminokwasów osocza. W MSUD ketokwasica jest obserwowana, ale może nie występować we wstępnej fazie choroby. Hiperglicynemia nieketotyczna spowodowana jest defektem odszczepiania glicyny w wątrobie i charakteryzuje się ciężką encefalopatią bez innych objawów towarzyszących. Profil aminokwasów w osoczu wskazuje na wzrost stężenia glicyny, a dodatkowe testy laboratoryjne mogą nie być rozstrzygające. W takim scenariuszu klinicznym konieczne jest pozyskanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu oznaczenia stężenia glicyny, które może być diagnostyczne.

Drgawki pirydoksynozałe ujawniają się jako ciężkie, niepoddające się leczeniu napady, które występują w ciągu pierwszych godzin życia. Choroba charakteryzuje się zdecydowaną odpowiedzią na podanie witaminy B<sub>6</sub>. Ciężkie napady drgawkowe i encefalopatia zwykle obserwowane w pierwszym tygodniu życia mogą też wskazywać na niedobór kofaktora molibdenowego. Jest on związany z deficytem aktywności dwóch enzymów zależnych od molibdenu: oksydazy ksantynowej i oksydazy siarczynowej. W przypadku niedoboru oksydazy ksantynowej stwierdza się znacznie zmniejszone stężenie kwasu moczowego (zjawisko nieobserwowane w izolowanym deficycie oksydazy siarczynowej). Obecność siarczynu w świeżej próbce moczu, wykryta specjalnym testem paskowym, może sugerować tę chorobę. Definitywnie potwierdza ją jednak podwyższone stężenie S-sulfocysteiny w moczu.

## Hipoglikemia

Hipoglikemia jest względnie często obserwowana u noworodków. Hipoglikemia o niejasnym podłożu może być wywołana przez WWM związane z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów czy utleniania kwasów tłuszczowych. Niekiedy hipoglikemia może towarzyszyć zaburzeniom metabolizmu białek, ale wtedy dominują inne zaburzenia metaboliczne.



RYCINA 3. Algorytm badań w hipoglikemii u noworodka z podejrzeniem wrodzonej wady metabolizmu.

Należy zlecić wykonanie testów wymienionych w tabeli 1, dodając do listy badanie moczu na obecność substancji redukujących (ryc. 3). Jeśli w moczu wykrywa się substancje redukujące, należy brać pod uwagę galaktozemię, wrodzoną nietolerancję fruktozy lub tyrozynemię. Nieprawidłowo niskie stężenie ketonów, towarzyszące hipoglikemii, może wskazywać na zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych, co jest ważne ze względu na ich stosunkowo częste występowanie i możliwość identyfikacji na podstawie nieprawidłowego profilu acylokarnityn. U chorych niemowląt występuje zaburzenie zdolności zużycia zapasów tłuszczu w okresach przedłużonego głodzenia. Objawy mogą przypominać zespół Reye'a, z kwasicą metaboliczną, hiperamonemią i podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych, szczególnie transaminaz.

Wątrobowe postaci glikogenoz (glycogen storage diseases, GSD), szczególnie typu I, powodują hipoglikemię podczas okresów głodzenia. Rozpoznanie GSD typu I tuż po urodzeniu może być przeoczone, ponieważ przy regularnym karmieniu hipoglikemia ustępuje. Wątroba jest nieznacznie powiększona w pierwszych 2 dniach po urodzeniu, ale może się znacznie powiększyć pod koniec pierwszego tygodnia życia. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych sugerujące rozpoznanie GSD typu I to: kwasica mleczanowa, hiperurikemia i hipoglikemia.

### Żółtaczka i choroba wątroby

Hiperbilirubinemia niezwiązana może być obserwowana we wrodzonych zaburzeniach metabolizmu krwinek czerwonych i bilirubiny. Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) i niedobór kinazy pirogronianowej mogą ujawniać się w okresie noworodkowym hiperbilirubinemią niezwiązaną wskutek hemolizy. Niesferocytowa niedokrwistość hemolityczna, wykazana w rozmazie krwi obwodowej, pomaga w rozpoznaniu, które można potwierdzić analizą enzymatyczną. Zaburzenia metabolizmu bilirubiny, takie jak zespoły: Gilberta, Criglera-Najjara, Dubina-Johnsona czy Lucey Driscoll, charakteryzują się występowaniem niezwiązanej hiperbilirubinemii i prawidłowymi wynikami pozostałych testów czynnościowych wątroby. Większość z tych zaburzeń ma charakter łagodny. Hiperbilirubinemia w zespole Criglera-Najjara typu I może być tak ciężka, że wywołuje żółtaczkę jąder podkorowych mózgu.

Większość programów skriningu noworodkowego, obejmuje klasyczną galaktozemię. Ujawnia się ona w okresie noworodkowym hiperbilirubinemią, niezwiązaną w początkowej fazie i głównie związaną w późniejszej fazie choroby. Jeśli noworodek nadal jest karmiony mieszanką zawierającą laktozę lub mlekiem matki, dochodzi do nasilenia żółtaczki, pojawia się hepatomegalia, zwiększenie aktywności transaminaz, koagulopatia i może wystąpić hypoalbumi-

TABELA 3. Wrodzone wady metabolizmu związane z obrzękiem płodowym

Zaburzenie	Badanie
<b>Zaburzenia hematologiczne</b>	
Niedobór G6PD	Pełna morfologia krwi z rozmazem w kierunku niedokrwistości hemolitycznej
Niedobór kinazy pirogronianowej	
<b>Choroby lizosomalne</b>	
Mukopolisacharydozy, sfingolipidozy, mukolipidozy	Badanie moczu na obecność mukopolisacharydów i oligosacharydów Badania enzymów lizosomalnych
<b>Zaburzenia metabolizmu steroidów</b>	
Zespół Smitha-Lemliego-Opitza	7-dehydrocholesterol
Kwasica miewalonowa	Kwasy organiczne w moczu
<b>Inne</b>	
Zespół Zellwegera	Bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe w osoczu
Wrodzone zaburzenia glikozylacji	Izoformy transferyny w surowicy
Choroby mitochondrialne	Mleczany w surowicy
Glikogenoza typu IV	Badania enzymatyczne, biopsja wątroby

G6PD = dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa

nia. Jeśli podejrzewa się klasyczną galaktozemię, dziecko powinno być przestawione na mieszankę sojową niezawierającą galaktozy i należy zachować próbki moczu i krwi w celu przeprowadzenia badań potwierdzających. Zebrane próbki moczu należy jednocześnie zbadać z użyciem roztworu Benedicta i metodą oksydazową (test paskowy moczu). Ujemny wynik badania metodą oksydazową i dodatni wynik badania z użyciem roztworu Benedicta wskazują na obecność nieglukozowych substancji redukujących i wtedy należy wykonać badania potwierdzające.

Aminoacidopatie, takie jak tyrozynemia typu I i cytrulinemia typu 2 mogą ujawniać się jako ciężka choroba wątroby z nieprawidłowym profilem aminokwasów w osoczu. Wydalanie bursztynyloacetonu w moczu jest kryterium diagnostycznym dla tyrozynemii typu I. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych także mogą objawiać się dysfunkcją wątroby i są rozpoznawane na podstawie nieprawidłowego profilu acylokarnityn.

Zwykle wrodzona nietolerancja fruktozy nie ujawnia się klinicznie w okresie noworodkowym. U dotkniętych nią niemowląt, w diecie których znajdują się pokarmy zawierające fruktozę (np. zawierające sacharozę mieszanki sojowe), mogą wystąpić cechy ostrej niewydolności wątroby, kwasica mleczanowa, hiperurikemia, hiperchloremia, hipofosfatemia i kwasica metaboliczna.

Dla niedoboru  $\alpha$ -1-antytrypsyny charakterystyczna jest żółtaczka i cholestaza, które mogą samoistnie ustąpić około drugiego miesiąca życia, później może jednak wystąpić marskość wątroby. Chorobę rozpoznaje się na podstawie niskiego stężenia  $\alpha$ -1-antytrypsyny w osoczu, potwierdzonego fenotypowaniem białka i analizą molekularną. Postać GSD typu IV ujawnia się w okresie okołoporodowym obrzękiem płodowym i ciężką hipotonią. Często prowadzi szybko do zgonu i jest rozpoznawana na podstawie biop-

sji wątroby. Choroba Niemann-Picka typu C jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, która w okresie noworodkowym może przebiegać z samoustępującą żółtaczką i hepatomegalią. Rozpoznanie często wymaga specjalistycznych badań hodowli fibroblastów. Hemochromatoza noworodków może prowadzić do gwałtownie postępującej niewydolności wątroby, a rozpoznanie ustala się na podstawie wyników biopsji wątroby.

### Objawy kardiologiczne

W okresie noworodkowym kliniczne objawy kardiologiczne WWM obejmują zaburzenia rytmu serca i kardiomiopatię. U noworodków z zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych mogą występować zaburzenia rytmu serca lub kardiomiopatia. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie nieprawidłowego profilu acylokarnityn w osoczu. Pierwotny i wtórny niedobór karnityny może prowadzić do kardiomiopatii, wtedy diagnostyczne jest stężenie wolnej i całkowitej karnityny. W rzadkich przypadkach nieprawidłowo niskie stężenie wolnej karnityny prowadzi do uzyskania fałszywie ujemnych wyników profilu acylokarnityn. Kardiomiopatia z podwyższonym stężeniem mleczanów w osoczu i nieprawidłowym stosunkiem mleczany/pirogro-niany wskazuje na mitochondrialne zaburzenia transportu elektronów w mitochondriach. Choroba Pompego może ujawniać się w okresie noworodkowym w postaci znacznej hipotonii i kardiomiopatii. Wstępne testy wykazują charakterystyczny obraz w elektrokardiografii, nieprawidłowy profil oligosacharydów w moczu oraz wakuolizację limfocytów. Rozpoznanie potwierdza analiza enzymatyczna.

### Hipotonia

U noworodków z zaburzeniami metabolicznymi mogą występować hipotonia i takie objawy kliniczne, jak encefala-



## TABELA 4. Próbkę, które należy pobrać od umierającego noworodka z niezdiagnozowaną wrodzoną wadą metabolizmu

### Próbki zachowane do przyszłych badań

- Osocze (co najmniej 5 ml), zamrożone
- Mocz (co najmniej 5 ml), zamrożony
- Wysuszona kropla krwi na bibule filtracyjnej
- Biopiat skóry w sterylnym roztworze izotonicznym NaCl lub w pożywce w temperaturze pokojowej (Uwaga: jodyna jest toksyczna dla wzrostu komórek)

### Próbki pobrane po śmierci, po uzyskaniu odpowiedniej zgody

- Tkanka wątroby, nieutrwalona, natychmiast zamrożona w temperaturze poniżej -20°C
- Biopiat mięśni, natychmiast zamrożony poniżej -20°C
- Biopiat skóry, jeśli nie został pobrany wcześniej

lopatia, kwasica metaboliczna, kardiomiopatia lub cechy dysmorficzne. Oprócz wstępnych testów odpowiednie dodatkowe badania metaboliczne obejmują oznaczenie bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kierunku zaburzeń peroksyzomalnych, oznaczenie profilu oligosacharydów w moczu w kierunku choroby Pompego oraz oznaczenie izoform transferyny w kierunku wrodzonych zaburzeń glikozylacji. Podwyższone stężenia mleczanów wskazują na chorobę mitochondrialną lub zaburzenia metabolizmu pirogronianów.

### Cechy dysmorficzne

W wielu chorobach metabolicznych występują subtelne lub wyraźne cechy dysmorficzne. W niektórych z nich obserwuje się pewne konstelacje objawów, co może być pomocne w ustaleniu rozpoznania.

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza jest zaburzeniem syntezy cholesterolu związanym z cechami dysmorficznymi, rozszczepem podniebienia, wrodzoną wadą serca, spodziectwem, polidaktylią i syndaktylią drugiego i trzeciego palca stopy. Stężenia cholesterolu w surowicy mogą być niskie lub prawidłowe. Rozpoznanie potwierdza podwyższone stężenie 7-dehydrocholesterolu w osoczu.

Zespół Zellwegera jest zaburzeniem peroksyzomalnym. Noworodki mają spłaszczony i pozbawiony wyrazu twarz, zmarszczki nakątne i początkowo mogą być podejrzewane o zespół Downa. Występują u nich: hipotonia, zaćma, kamptodaktylia, dysplazja nasad kości i rzepek. Zespół Zellwegera, noworodkową adrenoleukodystrofię i inne zaburzenia peroksyzomalne rozpoznaje się na podstawie nieprawidłowego stężenia w osoczu bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Wrodzone zaburzenia glikozylacji są rzadkimi chorobami wywołanymi przez nieprawidłową syntezę glikoprotein. Opisano wiele różnych typów tych zaburzeń, różniących się cechami klinicznymi i obejmujących zajęcie wielu różnych narządów. Typ 1a charakteryzuje szerokie siodelko nosa, wydatna szczęka i czoło, duże uszy oraz nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, szczególnie w okolicach pośladków i ud. Rozpoznanie ustala się na podstawie elektroogniskowania izoform transferyny.

Chorobę Menkesa sprzężoną z chromosomem X powinno się podejrzewać u noworodka z hipotermią, hipotonią, żółtaczką i charakterystycznymi cechami twarzy. U niemowląt występuje makrocefalia z wysokim czołem i dużym ciemiączkiem przednim. Włosy są rzadkie, sztywne i kręcone. Zdjęcia RTG układu kostnego wykazują kostki Worma (kości wstawne w obrębie szwów czaszkowych – przyp. tłumacza), osteopenię oraz poszerzenie okolicy przynasad. Obniżone są stężenia miedzi i ceruloplazminy.

Pewne kwasice organiczne mogą występować z licznymi cechami dysmorficznymi. U noworodków z kwasicą glutarową typu II obserwuje się cechy dysmorficzne, malformacje mózgowia oraz torbielowatość nerek. U noworodków z niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej mogą występować cechy twarzy podobne do obserwowanych w płodowym zespole alkoholowym, agenezja ciała modzelowatego oraz zanik mózgu. Ze względu na występujące we WWM zaburzenia dotyczące narządu wzroku, zaleca się wykonanie badań okulistycznych.

### Obrzęk nieimmunologiczny

Wiele zaburzeń, w tym WWM wiąże się z obrzękiem nieimmunologicznym (tab. 3). Należy zauważyć, że mimo dokładnej oceny przyczyna obrzęku często pozostaje nieznaną.

### Badania potwierdzające

Choć przesiewowe badania metaboliczne są bardzo czułe i swoiste dla określonych rozpoznań, konieczne może być wykonanie testów potwierdzających. Często obejmują one analizę enzymatyczną lub molekularne badania DNA. Analizę enzymatyczną można przeprowadzić w różnych tkankach, takich jak leukocyty, fibroblasty skóry, mięśnie czy wątroba. Przed pobraniem i wysłaniem próbek do analizy należy dokładnie zapoznać się ze specjalnymi warunkami ich pobierania i transportu. Dla określonych zaburzeń mogą być dostępne testy molekularne służące identyfikacji mutacji w genach kodujących dany enzym. Do rozpoznania nie zawsze niezbędne są badania molekularne, ale uzyskana w wyniku tych badań informacja może być pomocna w identyfikacji mutacji patogennych i może pomóc w ustaleniu korelacji klinicznej. Analizy molekularne są też użyteczne w poradnictwie genetycznym dla członków rodziny obarczonych ryzykiem wystąpienia danej choroby oraz w badaniach prenatalnych.

## Możliwe pułapki badań testowych

1. Choć ciężko chore noworodki w stanie kryzy metabolicznej potrzebują natychmiastowej opieki, należy pamiętać, że taka sytuacja stwarza okazję dla optymalnego wykorzystania testów metabolicznych. Przed korektą zaburzeń metabolicznych należy pobrać i zachować co najmniej 5 ml osocza i 5 ml moczu. Dla dalszej analizy można też zachować krew noworodka, nakropioną na specjalną bibułę filtracyjną, całkowicie wysuszoną i przechowywaną w obecności substancji wiążącej wilgoć.
2. Poszerzone badania przesiewowe noworodka dostarczają cennych informacji, ale wciąż są jedynie badaniami przesiewowymi. W sytuacji, gdy podejrzewa się wady metabolizmu, wyniki takich badań nie powinny stać się wyłączną podstawą dla ustalenia diagnozy. Należy wykonać badania rozstrzygające.
3. W sytuacji, gdy konieczne jest wysłanie próbek do badań aminokwasów w osoczu, analizy profilu acylokarnityn w osoczu i oznaczenia kwasów organicznych w moczu do specjalistycznego laboratorium, należy je wysłać natychmiast, pocztą kurierską. Opóźnienia mogą wpłynąć na uzyskane wyniki.
4. Zlecając wykonanie pomiaru stężenia aminokwasów w osoczu, należy poprosić o analizę ilościową. Analiza aminokwasów w osoczu na ogół dostarcza więcej informacji niż w moczu. Dlatego należy zwrócić uwagę, aby taka właśnie została wykonana.
5. Pomiar stężenia wolnej i całkowitej karnityny często jest błędnie zlecany zamiast profilu acylokarnityn w osoczu. Ten profil dostarcza niezbędnych informacji dotyczących różnych pochodnych acylokarnityn, co może pomóc w rozpoznaniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych.
6. Stężenia amoniaku mogą być znacznie podwyższone, jeśli próbki nie zostaną natychmiast umieszczone w lodzie i wysłane do laboratorium do analizy. Dokładność wyników zależy od pobrania wolno płynącej krwi i unikania użycia opaski uciskowej.
7. Krew w celu oznaczenia stężenia mleczanów i pirogronianów musi być, w celach porównawczych, pobrana jednocześnie. Należy przestrzegać takich samych zaleceń, jak przy pobraniu krwi na amoniak.

8. Jeśli stan kliniczny noworodka, u którego podejrzewa się występowanie wady metabolizmu, gwałtownie się pogarsza i zgon jest nieunikniony, należy pobrać szereg próbek do przyszłych badań (tab. 4). To może stanowić sytuację stresową dla członków rodziny dziecka i dla personelu medycznego. Powinien zostać opracowany protokół, który pozwoli na prawidłowy przebieg takiego procesu. Jeśli pobranie próbek nie jest możliwe, należy zachować kroplę krwi na bibule filtracyjnej, jak opisano wcześniej, w celu ewentualnego wykorzystania jej do badań metabolicznych i genetycznych. Konieczne jest podjęcie wszelkich wysiłków w celu ustalenia rozpoznania u umierającego noworodka, ponieważ takie dane są bardzo istotne dla rodziny przy podejmowaniu decyzji o kolejnych ciążach.

## Podsumowanie

Rozpoznanie WWM może stanowić wyzwanie. Celem przedstawionej w niniejszej pracy strategii badań jest uproszczenie wstępnego postępowania klinicznego w diagnostyce tych zaburzeń. Jeśli wstępne wyniki wskazują na występowanie określonej WWM, o konsultację należy poprosić genetyka klinicznego, który pomoże w doborze badań potwierdzających oraz w ustaleniu postępowania.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 9, No. 7, July 2008, p. e291: Testing Strategy for Inborn Errors of Metabolism in the Neonate, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

## Zalecane piśmiennictwo

- Clark JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. 3rd ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2006
- Scriber CR, Beaudet AL, Sly S, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Publications; 1996



## Komentarz

Doc. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska,  
Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii,  
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



W prezentowanym artykule poruszane jest bardzo istotne zagadnienie strategii badań diagnostycznych, którą należy wdrożyć w celu rozpoznania u noworodka wrodzonej wady metabolizmu.

Wrodzone wady metabolizmu (WWM) są to genetycznie uwarunkowane defekty na różnych etapach licznych skomplikowanych szlaków metabolicznych, z których znaczna część ujawnia się u noworodka lub w okresie wczesniomowlęcym. W większości z nich nie obserwuje się swoistych objawów klinicznych ani biochemicznych, a ich przebieg nierzadko jest szybko postępujący, dlatego rozpoznanie WWM może być trudne, szczególnie u noworodka. Jednocześnie ważne jest wczesne ustalenie właściwego rozpoznania (i podjęcie skutecznego leczenia), bo tylko takie pozwala na dobre rokowanie u chorego, a często przeżycie czy zapobieganie nieodwracalnemu uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego w celu wykrycia WWM od wielu lat przeprowadzane są na świecie noworodkowe badania przesiewowe. W Polsce badania w zakresie WWM ograniczone są do fenylketonurii i ostatnio mukowiscydozy (a także obejmują wrodzoną niedoczynność tarczycy i głuchotę). Nawet w krajach, w których skrining noworodkowy obejmuje kilkadziesiąt różnych WWM (jak w Stanach Zjednoczonych), niektóre choroby ujawniają się klinicznie zanim dostępne są wyniki badań przesiewowych, a inne w ogóle nie są możliwe do zidentyfikowania metodami stosowanymi w skriningu populacyjnym. W związku z tym wczesna diagnostyka i szybkie zastosowanie właściwego postępowania terapeutycznego mają znaczenie kluczowe. Niestety w większości WWM nie istnieją swoiste objawy kliniczne, które z jednej strony byłyby patognomoniczne, a z drugiej wykluczałyby metaboliczne podłoże zaburzeń obserwowanych u noworodka. Wrodzone wady metabolizmu często ujawniają się klinicznie u noworodków i małych niemowląt w postaci m. in. różnych zespołów dysmorficznych, encefalopatii, drgawek, bezdechów, wiotkości, obrzęku płodowego czy przedłużonej żółtaczki. Wśród nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stwierdza się nierzadko cechy kwasicy metabolicznej, hipoglikemii czy hiperamonemii. W okresie noworodkowym choroby metaboliczne bywają mylnie rozpoznawane jako zakażenie wewnątrzmaciczne, posocznica lub niedotlenienie okołoporodowe. Ich szybkie wykrycie wymaga poza czujnością lekarza dostępu do specjalistycznych badań (jak profil kwasów organicznych w moczu, aminokwasów i acylokarnityn we krwi,

miar amoniaku itp.), których wyniki wymagają właściwej interpretacji, co w ostatecznym rozrachunku warunkuje przeżycie i prawidłowy rozwój niemowlęcia.

Autorzy artykułu przedstawiając kolejno różne prezentacje kliniczne wrodzonych wad metabolizmu ujawniających się w okresie noworodkowym, nie używają określenia zespół intoksykacji, wspominając wyłącznie we wstępie, że nagłe pogorszenie stanu klinicznego po okresie bezobjawowym sugeruje podejrzenie choroby metabolicznej. Moim zdaniem należałoby podkreślić obraz zespołu intoksykacji (używając tej nazwy, ponieważ dobrze ilustruje ona stan noworodka przypominający zatrucie, choć w przypadku WWM jest to zatrucie endogenne). Donoszony noworodek rodzi się o czasie z prawidłową masą ciała i oceną w punktacji w skali Apgar, a zwykle po kilku dniach (czasem kilku godzinach czy kilkunastu dniach) – tzw. interwał bezobjawowy – wykazuje objawy intoksykacji, takie jak: niechęć do jedzenia, senność lub pobudzenie, wiotkość uogólnioną lub w osi głowa-tułów ze spastycznością kończyn, zaburzenia termoregulacji, bezdechy, drżenia lub drgawki. Jeśli szybko nie zostanie ustalone właściwe rozpoznanie i leczenie, powyższe objawy nasilają się, dochodzi do śpiączki, niewydolności wielonarządowej, co kończy się zgonem lub nieodwracalnymi zmianami neurologicznymi. Aby zapobiec takiej sekwencji zdarzeń, nie należy kierować się zasadą stosowanej powszechnie diagnostyki różnicowej – tj. najpierw wyklucz częste, a potem ewentualnie rzadsze przyczyny obserwowanych objawów – ale filozofią skriningu, tzn. od razu pomyśl o rzadko występujących chorobach, tak aby wcześniej wdrożyć postępowanie, które pozwoli uratować życie noworodka i zapewni mu dobre rokowanie.

W artykule kilkakrotnie autorzy odwołują się do noworodkowych badań przesiewowych. Do wiadomości czytelników: obecnie w Polsce poza obowiązującym skriningiem populacyjnym od kilku lat prowadzony jest w Instytucie Matki i Dziecka (Zakład Badań Przesiewowych i Hormonalnych, kierownik – dr n. biol. Mariusz Ołtarzewski) pilotażowy skrining noworodkowy metodą tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) wykorzystujący „suchą” kroplę krwi pobraną od wszystkich noworodków urodzonych w województwach: mazowieckim, warmińsko-mazurskim, podlaskim i lubelskim. Jak słusznie podkreślono w artykule, nawet rozszerzenie tych badań przesiewowych na skalę ogólnokrajową

nie zwalnia lekarza od czujności i rozważania możliwości wystąpienia WWM, która nie jest wykrywana metodą przesiewową lub może ujawnić się klinicznie jeszcze przed uzyskaniem wyników skriningu. Oddzielną kwestię stanowi właściwa interpretacja otrzymanych wyników badań przesiewowych. W artykule zwrócono uwagę na spotykane fałszywie ujemne wyniki profilu acylokarnityn we krwi metodą MS/MS u noworodków, wynikające z niskiego u nich stężenia wolnej karnityny. Doświadczenia własne i dane z piśmiennictwa wskazują, że analiza „suchej” kropli krwi metodą MS/MS może nie być wiarygodna dla rozpoznania takich WWM, jak: hiperglycynemia nieketotyczna, tyrozynemia typu I czy defekty cyklu mocznikowego. Autorzy piszą o badaniu metodą MS/MS z zastosowaniem osocza jako używanego materiału, jednak na świecie (również w Polsce) zdecydowanie częściej (a w badaniach przesiewowych wyłącznie) wykorzystuje się w tej metodzie kroplę krwi pobraną na filtracyjną bibułę przesiewową i wysuszoną w temperaturze pokojowej (tzw. „suchą” kroplę krwi). Podobna uwaga dotyczy stężenia mleczanów oznaczanych we krwi, a nie jak jest napisane w artykule – w surowicy.

Ważne, co podkreślono w pracy, że w wyniku badań przesiewowych można podejrzewać WWM, ale aby ją rozpoznać niezbędne są tzw. testy potwierdzające (w tym m. in.: profil kwasów organicznych w moczu oznaczony metodą GC/MS, stężenie aminokwasów w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz badania aktywności enzymów w krwinkach lub tkankach czy analiza DNA w poszukiwaniu patogennej mutacji odpowiedzialnej za chorobę).

We wstępie jednym zdaniem opisano rolę wywiadu rodzinnego w diagnostyce WWM. Jest to ważny element procesu diagnostycznego, ponieważ WWM są uwarunkowane genetycznie. Większość z nich dziedziczy się autosomalnie recesywnie, dlatego np. informacja o spokrewnieniu rodziców chorego jest kluczowa, gdyż wtedy ryzyko wystąpienia choroby o tym trybie przekazywania wynosi 25%. Czasem już sam szczegółowo zebrany wywiad rodzinny, np. wskazujący na sposób dziedziczenia sprzężony z chromosomem X (tj. zgony noworodków płci męskiej w rodzinie w linii matczynej) sugeruje określoną jednostkę chorobową (np. hiperamonemię typu II). Należy podkreślić, że każdy tryb dziedziczenia jest możliwy w przypadkach WWM, łącznie z niemendrowskim przekazywaniem cechy, jak w chorobach związanych z mutacjami DNA mitochondrialnego.

Autorzy artykułu wymieniają wiele WWM występujących w okresie noworodkowym, syntetycznie opisując najważniejsze cechy każdej z nich. Dlatego publikacja

może stanowić swoiste wademekum dla lekarza neonatologa i nie tylko, zwłaszcza że jest wzbogacona o praktyczne algorytmy przydatne w procesie diagnostycznym.

### Uzupełnienie informacji przedstawionych w artykule

1. W przypadku hiperamonemii nierzadko obserwuje się zasadowicę oddechową wskutek hiperwentylacji, a przytoczona przejściowa hiperamonemia noworodków może mieć przebieg łagodny lub ciężki, czasem z koniecznością pozaustrojowej detoksykacji.
2. Kwasica mleczanowa stwierdzana u noworodka wymaga różnicowania jej tła między pierwotnym (jak w mitochondrialnych zaburzeniach metabolizmu energetycznego, defektach glukoneogenezy czy deficycie biotynidazy) a wtórnym, wywołanym niedotlenieniem/hipoperfuzją tkanek czy warunkami pobrania (np. stazą). U noworodków z niewydolnością oddechową często trudno jest zróżnicować podłoże obserwowanej kwasicy mleczanowej. Wobec często wczesnego ich zgonu bardzo ważne jest zapewnienie materiału do badań, które mogą pomóc w przyszłości rozstrzygnąć charakter schorzenia, co umożliwi udzielenie rodzicom właściwej porady genetycznej. Dobrze, że w artykule zamieszczono informacje nt. sposobu pobrania i przechowywania próbek biologicznych w sytuacji dziecka umierającego z niezidentyfikowaną jeszcze WWM.
3. Poza przyczynami drgawek u noworodka przedstawionymi w artykule, takimi jak: hiperglycynemia nieketotyczna, drgawki pirydoksynozależne, z niedoboru kofaktora molibdenowego, należałoby przytoczyć jeszcze m. in. drgawki folinozależne, z niedoboru seryny, w defekcie transportera glukozowego GLUT1 czy w deficycie biotynidazy (choć te występują najczęściej później tj. w wieku kilku/kilkunastu miesięcy życia).
4. W przypadku galaktozemii, która jest w programach badań przesiewowych noworodków w wielu krajach, ale nie w Polsce, autorzy zalecają w diagnostyce test na obecność substancji redukujących w moczu (tzw. test Benedicta czy Fehlinga). Jest to metoda prosta, ale obecnie dość archaiczna, podczas gdy dysponujemy (również w naszym kraju) bezpośrednim oznaczeniem aktywności enzymu (metodą jakościową lub ilościową) urydylotransferazy galaktozo-1-fosforanu. Ograniczeniem tej metody jest, jako warunek konieczny, nieprzetaczenie masy czerwonych krwinek w ciągu co najmniej ostatnich trzech miesięcy. Alternatywnie można wykonać badanie wzoru izoform transferyny w surowicy (w kierunku tzw. wtórnego zespołu zaburzeń glikozylacji, CDG), o ile chory po-

zostaje jeszcze na zwykłej diecie, czyli bez eliminacji galaktozy. Podobnie w przypadku wrodzonej nietolerancji fruktozy – nierzadkiej przyczyny hepatopatii o różnym nasileniu łącznie ze stłuszczeniem lub włóknieniem wątroby (choć, jak wyjaśniono w publikacji, wyjątkowo ujawniającej się w wieku noworodkowym tylko wówczas, gdy stosowana jest podaż fruktozy w diecie) – badanie w kierunku wtórnego zespołu CDG może być diagnostyczne, jeśli nie ma eliminacji fruktozy z diety. Badaniem ostatecznie potwierdzającym wrodzoną nietolerancję fruktozy aktualnie powinna jednak być analiza molekularna w kierunku trzech powszechnych mutacji (dostępna również w Polsce).

5. Wśród przyczyn hipoglikemii hipoketotycznej w okresie noworodkowym zabrakło w artykule schorzenia ważnego, bo często występującego i wymagającego intensywnej diagnostyki z szybkim ustaleniem skutecznego leczenia (zachowawczego czy chirurgicznego

w postaci subtotalnej pankreatektomii), przetrwałej hipoglikemii hiperinsulinemicznej (z koniecznym różnicowaniem z hipoglikemią noworodka matki z cukrzycą ciążową).

Zgadzam się w pełni z konkluzją autorów, że rozpoznanie WWM u noworodka może być wyzwaniem dla lekarza, a strategie zawarte w artykule powinny mu pomóc we wstępnej diagnostyce tych rzadkich chorób. W warunkach naszego kraju najczęściej jednak nie genetyk kliniczny (jak w Ameryce), ale konsultant pediatrii metabolicznej, dysponujący wiedzą i instrumentami diagnostycznymi, musi uczestniczyć w rozpoznawaniu wrodzonych wad metabolizmu.

#### Zalecane piśmiennictwo

Blau N, Duran M, Gibson M. Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2008.

Sykut-Cegielska J. Wrodzone wady metabolizmu wymagające wczesnej diagnostyki i leczenia w okresie noworodkowo-niemowlęcym. Przegląd Chirurgii Dziecięcej. 2009, w druku.

# Objawy zespołu CHARGE i asocjacji VATER/VACTERL u noworodków

Julie Kaplan, MD,\*  
Louanne Hudgins, MD\*

Doktorzy Kaplan i Hudgins deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących tego artykułu. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

**Cele:** Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać różnice między zespołem a asocjacją.
2. Rozpoznać fenotyp zespołu CHARGE na podstawie obrazu klinicznego w okresie noworodkowym.
3. Rozpoznać fenotyp asocjacji VACTERL na podstawie obrazu klinicznego w okresie noworodkowym.
4. Przeprowadzić diagnostykę różnicową na podstawie cech charakterystycznych dla tych zaburzeń.
5. Zainicjować plan prowadzący do rozpoznania i postępowania w obu tych zaburzeniach.

## STRESZCZENIE

Neonatalodzy często mają pod opieką noworodki z mnogimi wadami wrodzonymi. Ustalenie rozpoznania niesie ze sobą implikacje dotyczące leczenia chorego noworodka. W niniejszej pracy analizujemy obraz kliniczny zespołu CHARGE i asocjacji VATER/VACTERL u noworodków. Odpowiednią diagnostykę można wdrożyć po klinicznym rozpoznaniu objawów tych jednostek chorobowych.

## Wprowadzenie

W ocenie niemowlęcia z mnogimi wadami wrodzonymi ustalenie rozpoznania wpływa na postępowanie i ocenę ryzyka powtórzenia się choroby w kolejnej ciąży. W 1982 r. International Group zdefiniowała asocjację jako „przypadkowe występowanie u dwóch lub więcej osób wielu wad wrodzonych które nie są kompleksami, czyli wadami obszarów rozwojowych (polytypic field defect) ani sekwencją czy zespołem”. Ogólnie mówiąc, asocjacje nie mają znanego podłoża genetycznego, nie są związane z zaburzeniami rozwoju i charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia w kolejnej ciąży zarówno w przypadku rodziców, jak i samego chorego. Z kolei zespół na ogół odnosi się do grupy wad wrodzonych, które można wytłumaczyć znanym czynnikiem rozwojowym lub genetycznym. Często towarzyszą mu zaburzenia rozwoju i może być związany ze znacznym ryzykiem powtórzenia się w kolejnej ciąży zarówno w przypadku rodziców, jak i chorego.

W ostatnim dziesięcioleciu w dziedzinie genetyki molekularnej dokonano ogromnych postępów, odkrywając podłoże genetyczne wielu zaburzeń. Zespół CHARGE stanowi przykład zaburzenia genetycznego, które do momentu odkrycia leżącej u jego podstaw przyczyny molekularnej uznawano za asocjację. VATER/VACTERL nadal uznawana jest za asocjację. Ten akronim opisuje zaburzenia, które częściej występują wspólnie niż osobno. Patogenna przyczyna tej asocjacji pozostaje nieznana.

## Zespół CHARGE

W 1979 r. Hall opisał 17 dzieci z licznymi wadami wrodzonymi. U wszystkich dzieci występowała atrezja nozdrzy tylnych. W tym samym roku Hittner i wsp. opisywali 10 dzieci z częściowym ubytkiem jednej ze struktur oka, wrodzoną wadą serca i utratą słuchu. Akronim CHARGE jako pierwszy utworzyli Pagon i wsp. w 1981 r. Obejmuje on częściowy ubytek jednej ze struktur oka (coloboma), wadę serca (heart defect), atrezję nozdrzy tylnych (atresia choanae), opóźnienie wzrastania i rozwoju (retarded growth and development), hipoplazję narządów płciowych (genital hypoplasia) oraz wady dotyczące uszu i głuchotę (ear anomalies/deafness). Ponieważ w 2004 r. odkryto przyczynę tej choroby, tę asocjację obecnie określa się mianem zespołu CHARGE. Zespół CHARGE występuje z częstością 1 na 10 000-15 000 urodzeń i choć jest to zaburzenie autosomalne dominujące, większość

\*Division of Medical Genetics,  
Stanford University,  
Stanford, Calif.



RYCINA 1. Szczelina siatkówki.

przypadków jest typu simplex (pierwszym wykrytym w rodzinie).

### Obraz kliniczny

Częściowy ubytek jednej ze struktur oka występuje u 80-90% chorych z zespołem CHARGE, przy czym szczelina siatkówki występuje częściej niż szczelina tęczówki (ryc. 1). Zażycie siatkówki może dotyczyć nerwu wzrokowego lub plamki, prowadząc do zaburzenia ostrości widzenia. Ciężkie ubytki w naczyniówce i siatkówce mogą wiązać się z małowidzeniem. Noworodki, u których podejrzewa się występowanie zespołu CHARGE, należy poddać badaniom okulistycznym w kierunku występowania szczelin siatkówki. Powinny być one monitorowane przez okulistę, z badaniem oczu przeprowadzanym co 6 miesięcy.

Wady serca często są złożone i występują u 75-85% osób z zespołem CHARGE. Choć wady serca mogą być różne, anomalie dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego (tetralogia Fallota, odejście obu tętnic z prawej komory, wspólny pień tętniczy, okołobłonisty ubytek przegrody międzykomorowej) oraz wady dotyczące łuku aorty (przerwanie łuku aorty, ring naczyniowy, wady tętnicy podobojczykowej) stanowią 38-40% zaburzeń występujących w zespole CHARGE. Inne często spotykane wady obejmują wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i przegrody międzykomorowej oraz przetrwały przewód tętniczy.

Atrezja nozdrzy tylnych jest niedrożnością połączeń między jamą nosową a nosogardłem. Chorzy z tymi zaburzeniami mogą mieć niedrożność całkowitą (atrezję nozdrzy tylnych) lub częściową (zwężenie nozdrzy tylnych). Niedrożność może być jedno- lub obustronna. Podczas gdy obustronna atrezja nozdrzy tylnych prowadzi u noworodka do istotnych zaburzeń oddechowych, jednostronna atrezja lub zwężenie nozdrzy tylnych mogą w okresie noworodkowym pozostać niewykryte. U starszego dziecka z atrezją jednostronną lub zwężeniem nozdrzy tylnych mogą

występować utrzymujące się wodniste wycieki z nosa lub zakażenia. Atrezja lub zwężenie nozdrzy tylnych występują u 50-60% chorych z zespołem CHARGE i powinny zwrócić uwagę lekarza na ewentualne zajęcie innych układów narządowych, takich jak oczy czy serce. Osoby z obustronną atrezją nozdrzy tylnych często w wywiadzie prenatalnym mają wielowodzie, prawdopodobnie wynikające z niewydolnego mechanizmu polykania. Niemożność wprowadzenia zgłębnika nosowo-żołądkowego powinna zwrócić uwagę lekarza na możliwość występowania atrezji nozdrzy tylnych. W celu uzyskania informacji na temat charakteru niedrożności konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) nosogardła i jamy nosowej. Obustronna atrezja nozdrzy tylnych jest stanem wymagającym natychmiastowej interwencji chirurgicznej, wykonanej tak szybko, jak to możliwe. Przewlekłe zapalenie ucha środkowego i głuchota stanowią możliwe powikłania atrezji nozdrzy tylnych.

Wzrost niemowlęcia z zespołem CHARGE w chwili narodzin na ogół jest prawidłowy, ale w późnym okresie niemowlęcym wykazuje tendencję do spowolnienia. U niektórych dzieci stwierdzono niedobór hormonu wzrostu, ale spowolnienie wzrostu często jest wynikiem problemów związanych z układem krążenia, oddychania lub odżywiania. W przypadku stwierdzenia problemów z odżywianiem ważna jest wczesna interwencja.

U większości dzieci z zespołem CHARGE występuje znaczne opóźnienie rozwoju motorycznego. Opóźnienie to może być wynikiem wydłużonej hospitalizacji, hipotonii tułowia z wiotkością więzadeł, zmniejszenia ostrości widzenia lub zaburzeń narządu przedsionkowego. Rozwój mowy także jest opóźniony, co ma związek z utratą słuchu. U innych chorych mogą występować zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, które mogą obejmować brak wężomózgowia, holoprosencefalię, hipoplazję mózdzku, dolnej części robaka mózdzku i pnia mózgu, heterotopię mózdzku oraz brak przegrody przezroczystej. Ze względu na różny charakter opóźnień w rozwoju stopień opóźnienia nie powinien być wykorzystywany jako czynnik predykcyjny w odniesieniu do funkcji poznawczych. Funkcje poznawcze mogą obejmować problemy w uczeniu się aż po głębokie opóźnienie umysłowe.

Hipoplazja narządów płciowych występuje u 50-60% chłopców z zespołem CHARGE i może się objawiać małym prąciem, spodnictwem, wnetrostwem, zakrzywieniem prącia oraz rozszczepem moszny. Hipoplazja narządów płciowych u dziewczynek jest trudniejsza do rozpoznania na podstawie cech zewnętrznych, ale stwierdzono hipoplazję warg sromowych i lechtaczki oraz atrezję macicy, szyjki macicy i pochwy. Wady nerek stwierdza się u 25-40% chorych. Obejmują one jednostronną agenezę nerki, wodonercze, hipoplazję nerek, nerki podwójne oraz refluks pęcherzowo-moczowodowy. U chorych obu płci może wystąpić hipogonadyzm hipogonadotropowy, co wiąże się z opóźnieniem dojrzewania i niskimi stężeniami hormonu luteinizującego oraz hormonu folikulotropowego.



Zaburzenia w obrębie uszu występują u około 90% dzieci i obejmują ucho zewnętrzne, środkowe i wewnętrzne. Typowe ucho chorego z zespołem CHARGE jest odstające, krótkie i szerokie, z hipoplastycznym płatkami, wystającą grobelką i trójkątną małżowiną (ryc. 2). Wady ucha środkowego obejmują malformacje kosteczek słuchowych, nieprawidłowe lub brak okienka owalnego oraz brak mięśnia strzemiączkowego. Do wad ucha wewnętrznego zalicza się aplastyczne lub hipoplastyczne kanały półkoliste oraz dysplazję Mondiniego (zmniejszona liczba zakrętów ślimaka), obecną u 95% chorych. Te wady można wykryć za pomocą tomografii komputerowej kości skroniowych. Mogą też występować wady kości skroniowych. Współwystępowanie malformacji kosteczek słuchowych i wad ucha wewnętrznego często prowadzi do mieszanej (przewodzeniowo-czuciowej) utraty słuchu, która może być łagodna lub głęboka.

Choć zaburzeń tych nie ujęto w pierwotnym akronimie, często występują także wady dotyczące nerwów czaszkowych i zostały włączone do głównych kryteriów diagnostycznych (tabela). Zaburzenia te na ogół są asymetryczne i mogą dotyczyć nerwów czaszkowych: I – prowadząc do osłabienia lub utraty węchu (brak lub hipoplastyczność opuszki węchowej jest silną wskazówką występowania CHARGE), V – prowadząc do zaburzenia ssania, żucia i połykania, VII – prowadząc do na ogół jednostronnego paraliżu twarzy (ryc. 3), VIII – prowadząc do przewodzeniowej utraty słuchu i IX/X/XI – prowadząc do zaburzeń połykania, refluksu żołądkowo-przełykowego i aspiracji podniebienneo-gardłowej.

Zespół CHARGE można klinicznie rozpoznać, opierając się na dużych i małych kryteriach diagnostycznych (tabela), opisanych przez Blake'a i wsp. w 1998 r. Obecność wszystkich czterech dużych kryteriów (atrezja nozdrzy tylnych, częściowy ubytek jednej ze struktur oka, charakterystyczne uszy i wady nerwów czaszkowych) lub trzech dużych i trzech małych cech charakterystycznych jest równoznaczna z rozpoznaniem zespołu CHARGE. Występowanie tego zespołu należy rozważyć u każdego noworodka z jednym dużym kryterium diagnostycznym. W takim przypadku należy przeprowadzić badania w kierunku zaburzeń w narządach, w których występują anomalie w zespole CHARGE.

### Testy genetyczne

W 2004 r. Vissers i wsp. zidentyfikowali molekularne podstawy zespołu CHARGE. Za rozwój choroby odpowiedzialny jest gen *CHD7* (białko 7 z helikazą wiążącą DNA w domenach chromatynowych). Kodowane przez ten gen białko reguluje ekspresję genów przez zmiany struktury chromatyny i odgrywa kluczową rolę w embriogenezie. Obecnie dostępne są testy kliniczne; częstość wykrywania mutacji wynosi około 60-65%.

Mimo dostępności metod pozwalających na analizę mutacji zespół CHARGE przede wszystkim należy rozpoznać klinicznie. W okresie noworodkowym obecność szczeliny siatkówki lub tęczęwki, charakterystyczne wady uszu, utra-



RYCINA 2. Hipoplastyczny płatek, wydatna grobelka i trójkątna małżowina stanowią cechy charakterystyczne ucha w zespole CHARGE.

ta słuchu, porażenie nerwów twarzowych lub wrodzone wady serca powinny zwrócić uwagę lekarza na możliwe występowanie tego zespołu. Ocena podjęta jeszcze na oddziale intensywnej terapii noworodków powinna obejmować badanie oczu, echokardiografię, ocenę uszu, nosa i gardła, ultrasonografię nerek oraz badanie słuchu. Badaniem o największej czułości, mającym wpływ na dalsze postępowanie, jest tomografia komputerowa kości skroniowych. Około 95% chorych wykazuje zaburzenia ucha środkowego i wewnętrznego, w tym dysplazję Mondiniego, aplazję i hipoplazję kanałów półkolistych oraz wady kosteczek słuchowych. Należy zlecić wykonanie analizy kariotypu o wysokiej rozdzielczości w celu wykluczenia zaburzeń chromosomowych jako przyczyny licznych wad wrodzonych. Analiza *CHD7* może pomóc w przypadkach, w których rozpoznanie nie jest pewne, szczególnie jeśli rodzina jest zainteresowana przeprowadzeniem badań prenatalnych w kolejnych ciążach. W przypadkach typu simplex ryzyko ponownej ciąży z tym zespołem jest niskie, ale rodzinie, w której występuje znana mutacja, można zaoferować wykonanie badań prenatalnych pozwalających na wykluczenie mało prawdopodobnego przypadku występowania mozaikowatości komórek linii zarodkowej. Ryzyko posiadania w przyszłości przez pacjenta z CHARGE dziecka obciążonego tym zespołem wynosi 50%.

### Asocjacja VATER/VACTERL

W przeciwieństwie do zespołu CHARGE molekularna przyczyna asocjacji VATER (VACTERL) nie jest znana. Asocjację VATER po raz pierwszy opisali Quan i Smith w 1973 r. Akronim ten opisuje wady kręgow (vertebral defects), atrezie odbytu (anal atresia), przetokę tchawiczo-przełykową (tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia) oraz dysplazję kości promieniowej i nerek (radial and renal dysplasia). Kaufman (1973) oraz Nora i Nora (1975) dodali następnie dużą



TABELA. Kryteria rozpoznawania zespołu CHARGE

Cecha	Objawy	Częstość występowania
<b>Duże kryteria diagnostyczne</b>		
Częściowy ubytek jednej ze struktur oka	Szczelina siatkówki, tęczęwki, naczyniówki i tarczy nerwu wzrokowego, małocze	80-90%
Zwężenie/atrezja nozdrzy tylnych	Jednostronna lub obustronna, błoniasta lub kostna, zwężenie lub atrezja	50-60%
Zaburzenie czynności nerwów czaszkowych	Zaburzenia drogi węchowej, jednostronne lub obustronne porażenie twarzy, utrata słuchu czuciowo-nerwowego, brak koordynacji podniebieno-gardłowej	75-95%
Charakterystyczne wady uszu	<u>Ucho zewnętrzne</u> : krótkie, szerokie, hipoplastyczne płatki, wystająca grobelka, trójkątna małżowina <u>Ucho środkowe</u> : rozwojowa wada kosteczek <u>Ucho wewnętrzne</u> : aplastyczne lub hipoplastyczne przewody półkoliste, dysplazja Mondiniego Wady kości skroniowych	90%
<b>Małe kryteria diagnostyczne</b>		
Rozwojowe wady sercowo-naczyniowe	Najczęściej wady dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego, kanał przedsionkowo-komorowy oraz nieprawidłowości łuku aorty	75-85%
Hipoplazja narządów płciowych	<u>Chłopcy</u> : małe prącie, wnętrostwo <u>Dziewczynki</u> : hipoplazja warg sromowych <u>U obu płci</u> : hipogonadyzm hipogonadotropowy	50-60%
Opóźnienie w rozwoju	Opóźnienia etapów rozwoju ruchowego, opóźnienie mowy, hipotonia	~100%
Opóźnienie wzrastania	Niskorosłość (zwykle pourodzeniowa), w niektórych przypadkach niedobór hormonu wzrostu	70-80%
Rozszczep ustno-twarzowy	Rozszczep wargi, podniebienia	15-20%
Przetoka tchawiczo-przełykowa	Wszystkie typy	15-20%
Charakterystyczne cechy twarzy	Twarz kwadratowa z szerokim wydatnym czołem, wydatnym grzbietem nosa i wydatną kolumienką, płaska środkowa część twarzy	70-80%
<b>Rzadziej występujące zaburzenia</b>		
Wady nerek	Jednostronna ageneza nerek, nerka podkowiasta, wodonercze, hipoplazja nerek, podwójna nerka, refluks pęcherzowo-moczowodowy	
Wady kręgosłupa	Skolioza, kifoza, osteoporoza, kręgi połowicze	
Wady dłoni	Polidaktylia, nieprawidłowe bruzdy zgięciowe dłoni, ektrodaktylia, klinodaktylia, kamptodaktylia, skórna syndaktylia	
Wady szyi/ramion	Krótko/płetwista szyja, deformacja Sprengla	
Wady przewodu pokarmowego	Przepuklina pępowinowa, przepuklina pępkowa	

literę C dla wad serca (cardiac defects) i L dla zaburzeń dotyczących kończyn (limb defects), co rozszerzyło akronim do VACTERL.

### Cechy kliniczne

Opisane w asocjacji VACTERL wady obejmują kręgi połowicze, wrodzoną skoliozę, defekty hipersegmentacji oraz dysgenezę kości krzyżowej. Najczęściej opisywano występowanie kręgów połowicznych odcinka piersiowo-lędźwiowego. Atrezja i zwężenie odbytu wymagają szybkiej konsultacji i interwencji chirurgicznej. Asocjacji VACTERL towarzyszą różne wady serca, przy czym najczęściej są to wady przegród. Przetoka tchawiczo-przełykowa lub atre-

zja przełyku występują w 1 na 3500 urodzeń i w około 50% przypadków związane są z innymi zaburzeniami. Zaburzenia nerek obejmują agenezę nerki, niedrożność połączenia miedniczkowo-moczowodowego oraz znacznego stopnia refluks. Wady kończyn częściej obejmują kończyny górne niż dolne i częściej dotyczą kości promieniowych niż łokciowych. Opisano występowanie aplazji kości promieniowej, nieprawidłowego ustawienia dłoni, braku kciuka, kciuka hipoplastycznego lub szczątkowego oraz polidaktylii przedosiowej.

Chorzy z asocjacją VACTERL na ogół nie mają dysmorficznych cech twarzy, nie występują u nich zaburzenia wzrastania czy niepełnosprawność intelektualna. Zatem