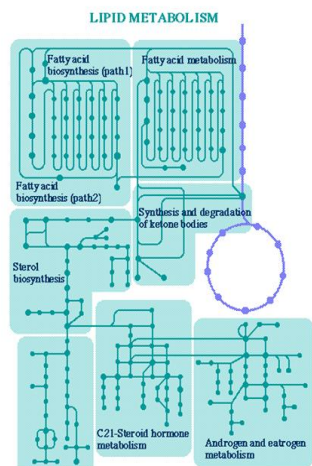




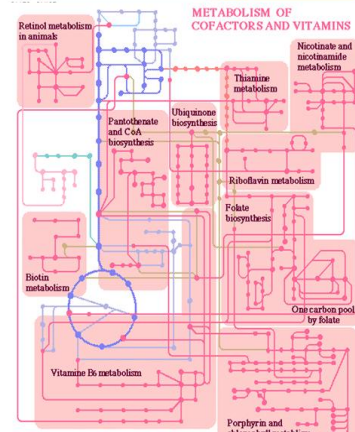
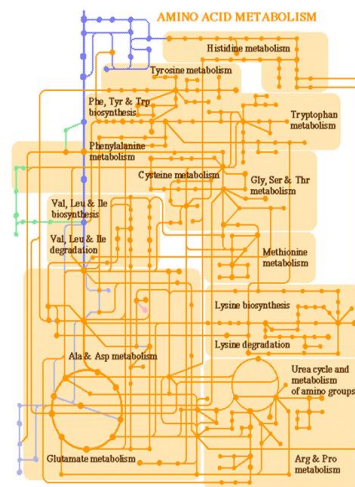
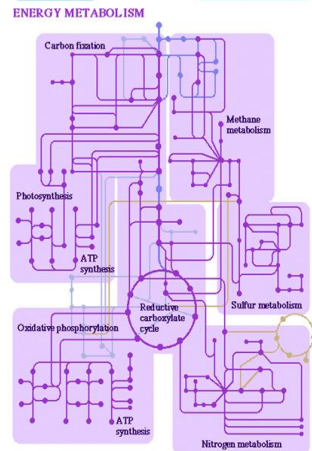
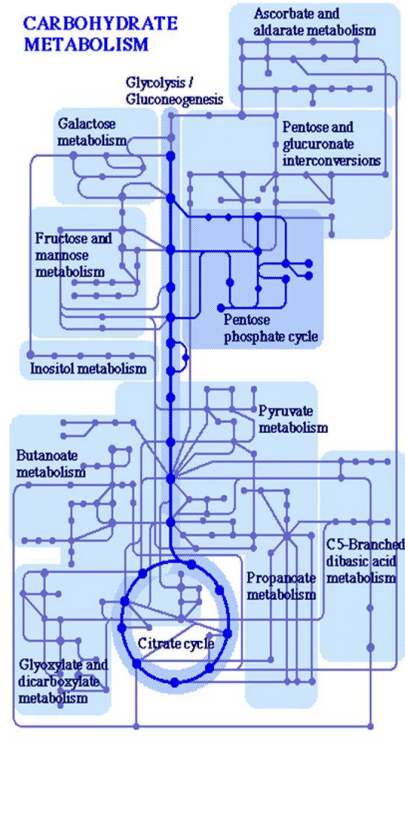
VFN PRAHA
VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE

Paediatric metabolic medicine

Tomáš Honzík



CARBOHYDRATE METABOLISM



.....

neonatal screening
 breast feeding (contraindication)
 jaundice dif. dg.,
 dis. of consciousness dif. dg.,
 epilepsy in children dif. dg.
 liver dis., hepatopathy dif. dg.
 hypoglycemia
 blood-gas and acid-base
 developm. delay dif. dg.
 hepatosplenomegaly dif. dg.
 myopathy, hypotonia, dif. dg.
 growth dis. dif. dg.
 genetics in paed.

Disorders of amino acids metabolism
 Disorders of lipid metabolism
 Disorders of carbohydrate metabolism
 Lysosomal disorders

Case report



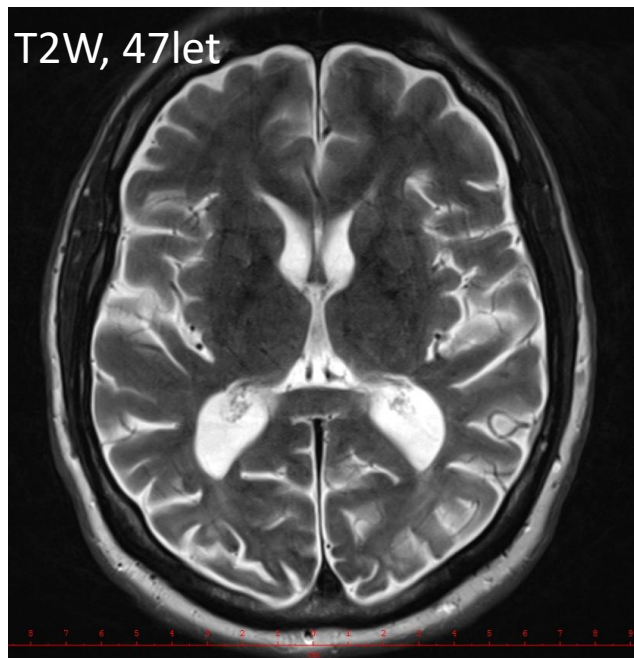
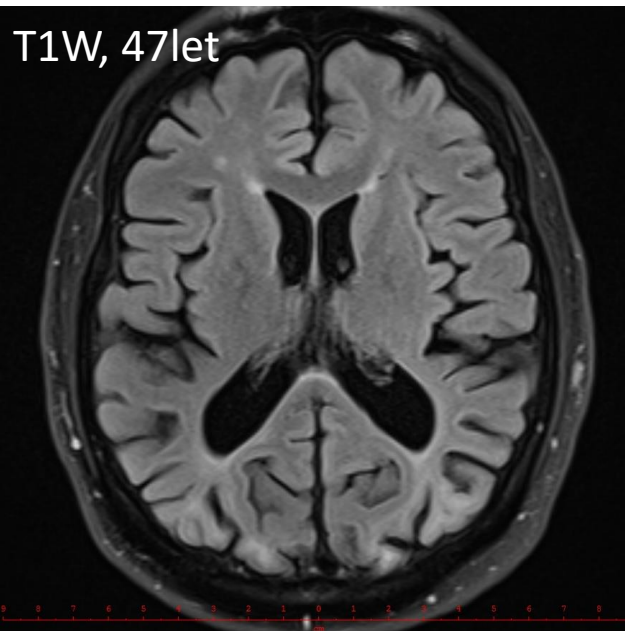
www.phedup.co.uk

- » progressive neurol. impairment
- » moderate ID (IQ 35-49)
- » microcephaly
- » spasticity, hyperreflexia
- » parkinsonism
- » gait disturbance

Case report



- » mousey odour
- » eczema
- » sparse and fair hair
- » ↓ iris pigmentation (photophobia)
- » stunted growth



Case report

- » oligophrenia
- » under legal guardianship
- » quadraparesis
- » only attempts to vocalize words
- » extrapyramidal symptoms
- » gait disturbance
- » cortical atrophy, leukoencephalopathy

Phenylalanine 1936 $\mu\text{mol/l}$
(ref. range 30-120 $\mu\text{mol/l}$),
Phenylalanine/tyrosin (Phe/Tyr) 32,8
(ref. range < 2,0)

Case report

- » FGR, microcephaly
- » HC 44.2cm /-4.15SD/, at birth 30cm
- » height 101 cm (0,9.p)
- » hypoplasia of corpus callosum
- » moderate ID

Phenylalanine 32 $\mu\text{mol/l}$
(ref. range 30-120 $\mu\text{mol/l}$)



age 5.5 years

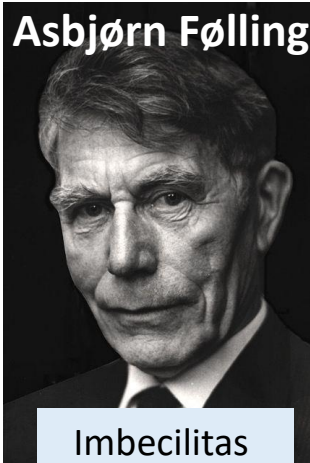
r.2015

RA: mother *1975, phenylketonuria (PKU), oligophrenia
Sibs: brother *1995, phenylalanin fetopatie, oligofrenie,
Sister *2002, oligofrenie, maternal PKU syndrome, attends a spec.-
need school, can count up to 6, unable to produce complex
sentences, develop. Corresponds to app 6 years of age. Epilepsy is
well controlled with Orfiril long.

Phenylketonuria (PKU), hyperphenylalaninémie (HPA)

1934

Asbjørn Følling

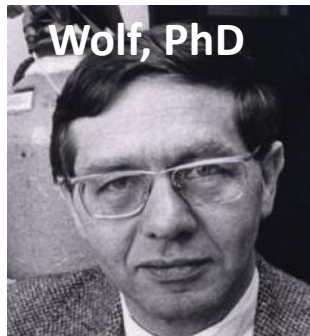


Imbecilitas
fenylpyruvica

1958



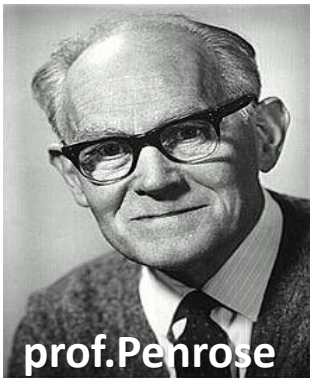
prof. Bickel



Wolf, PhD



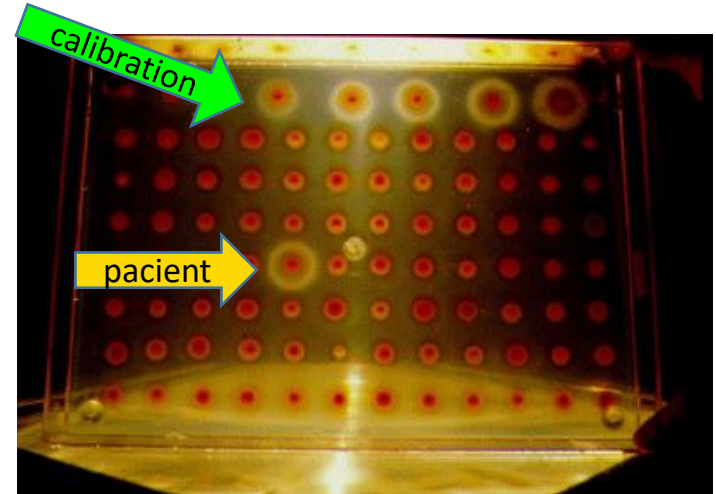
Protein hydrolyzát
– Charcoal



prof. Penrose



NS - 1963, 1975 Czechia



<http://pkuworld.org/home/docs/history/guthrie200.jpg>

- dry blood spot
- Beta-2-fenylalanin in growth inhibition *B. subtilis*
- ↑ Phe enables bacterial growth

Prof. Robert Guthrie 1916-1995

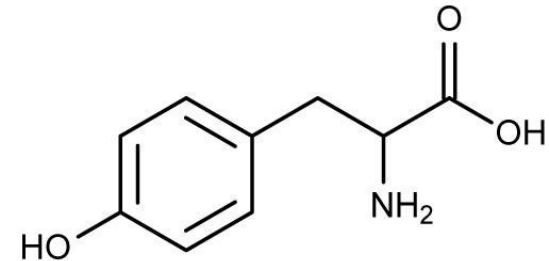
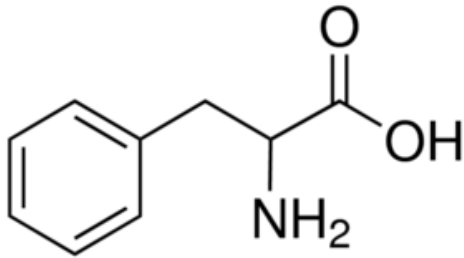
Pediatrics 1963

Phenylalanine hydroxylase deficiency - PKU

phenylalanine



**decrease of
tyrosine**



↓ **L-DOPA**

- Reduced skin, hair and iris pigmentation
- Photosensitivity
- Parkinsonisms
- Behaviour problems
- Disturbed myelination

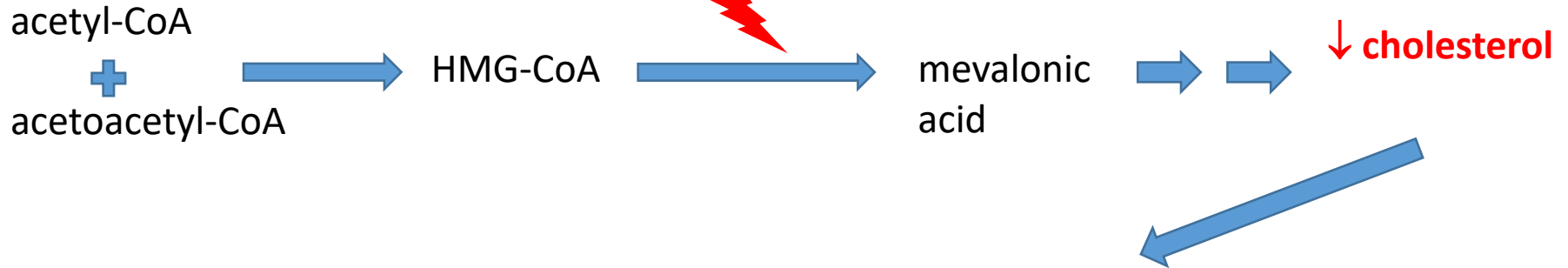
Phenylpyruvic acid - mousey odour

Phenyllactic acid

Phenylacetic acid - eczema

PKU - derangement

↑ blood Phenylalanine



www.msra.org.au

Impaired synaptogenesis, arborisation and disturbed myelination correlate with Phenylalanine levels

[illegible]

PKU – therapy

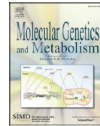
Molecular Genetics and Metabolism 145 (2025) 109125



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria:
First revision[☆]

A.M.J. van Wegberg^a, A. MacDonald^b, K. Ahring^c, A. Bélanger-Quintana^d, S. Beblo^e, N. Blau^f,
A.M. Bosch^g, A. Burlina^h, J. Campistolⁱ, T. Coşkun^j, F. Feillet^k, M. Giżewska^l,
S.C. Huijbregts^m, V. Leuzziⁿ, F. Maillot^o, A.C. Muntau^p, J.C. Rocha^{q,r,s,t}, C. Romani^u, F. Trefz^v,
F.J. van Spronsen^{a,*}

věk (roky)	doporučená hladina Phe (µmol/l)	frekvence monitorování hladin (min)
0–1	120–360	1x týdně
1-12	120–360	2x měsíčně
>12	120–600	1x měsíčně
gravidita	120–360	1x týdně

DIET FOR LIFE – restricted natural protein intake
Phe-free amino acid mixtures

Tolerance of Phe about one quarter

Phe 10-20mg/kg/day

Adults 600-900mg/day

Human milk has low Phe content (50mg/100ml)

Phe content in selected foods

Food	P g	F g	C g	Energy kcal	Phenylalanine mg	Methionine mg
100 g						
Eidam cheese (45% fat)	26	26	1,0	343	1370	614
lentil	24,3	1,2	60,3	319	1261	187
beef	22,3	1,3	-	101	912	613
chicken	20,5	6	-	136	852	573
pork	22,8	3,8	-	125	819	587
egg	12,5	11	0,9	151	728	403
croissant	11,4	1,4	73,1	351	518	163
rice	6,9	0,7	79,5	349	350	137
wafers/biscuit	5,4	15,0	75,5	449	220	40
cow milk	3,3	3,5	4,8	63	145	73
potatoes	2,8	0,2	20	98	86	25
human milk	1,2	3,1	7	67	47	22
grapefruit	0,6	0,2	10	40	16	6
apple	0,3	0,4	15	57	15	4
orange	0,7	0,2	20	84	12	3

Foods for special medical diets
Phe-free, various protein levels
With minimal Phe content

AntiFen
AMINOKYSELINOVÉ SMĚSI

AntiFen 1 COMPLETE (350 g)
100 g prášku = 30 g PE¹
NEUTRAL

AntiFen 2 COMPLETE (500 g)
100 g prášku = 30 g PE¹

AntiFen 3
100 g prášku = 30 g PE¹

GLYTACTIN
PRODUKTY NA BÁZI GMP²

GLYTACTIN 1
Glytactin 1

GLYTACTIN 2
Glytactin 2

GLYTACTIN 3
Glytactin 3

- 1) Protein ekvivalent, neobsahuje fenylalanin (Phe).
- 2) Protein ekvivalent, obsahuje fenylalanin (Phe) viz zadní strana.
- 3) Fenylalanin.
- 4) Protein Equivalent + bikerenný ekvivalent.
- 5) Produktů na bázi glykomarosepidů určité k dietě terapie PKU/NPKA.

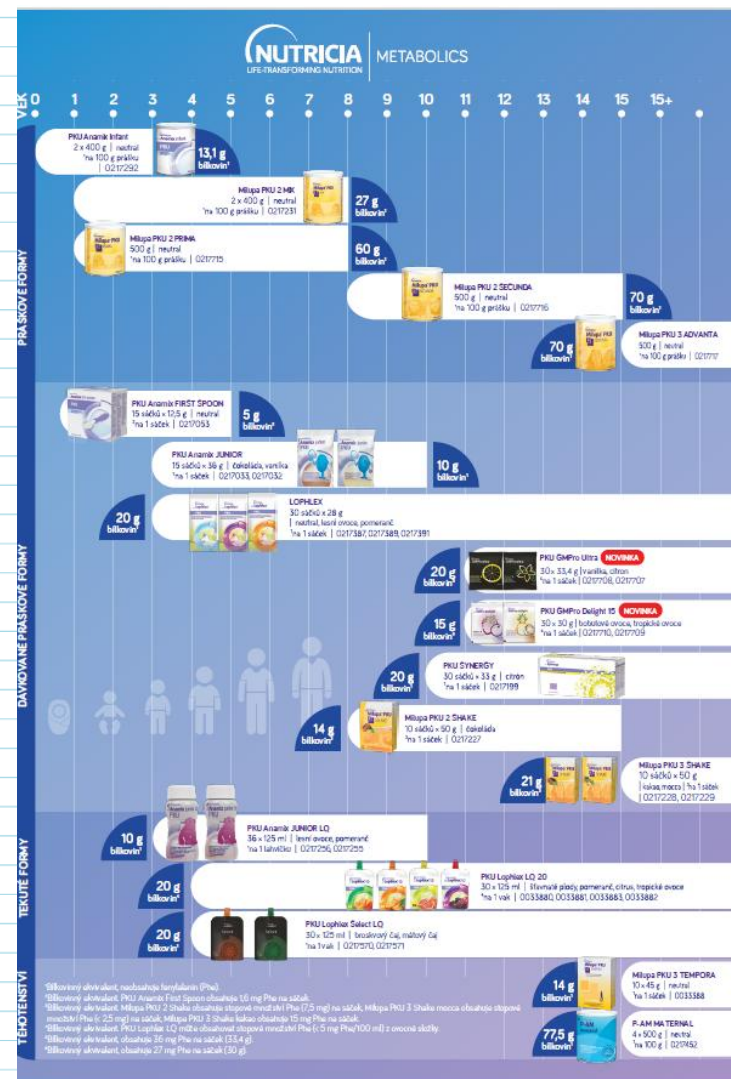
IEM Allergy s.r.o. • Padovská 696, 109 00 Praha 10 • e-mail: jiri.munk@iemallergy.com
Určené pro řízenou dietní výživu při fenylketonurii a hyperfenylalaninémii. Potravina pro

Do lékáren distribuuje Alliance Healthcare s.r.o.

Metaboli Med

NÁZEV POTRAVINY	FOTOGRAFIE	CENA BEZ DPH
PKU EASY 2		4 220 Kč
PKU EASY 3		4 850 Kč
PKU EASY SHAKE&GO POMERANČ 30 X 34 g		6 370 Kč
PKU EASY SHAKE&GO NEUTRAL 30 X 34 g		6 370 Kč
PKU EASY MICROTABS 4 x 110 g		4 410 Kč
PKU EASY MICROTABS PLUS 6 x 100 g		4 590 Kč
PKU EASY TABLETY 6 x 77 tablet		5 950 Kč
L-CITRULIN EASY 300 x 1g		10 715 Kč
CARNITINE EASY LIQUID 60 x 10 ml		3 350 Kč

Metaboli Med s.r.o., Kaprova 42/14, 110 00 Praha 1 - Staré město, Česká republika
tel.: +420 602 100 802 | e-mail: info@metabolimed.cz | www.metabolimed.cz



Low-protein foods in PKU therapy



Price aspects

comparison of selected prices to illustrate the cost of dietary therapy for PKU

1 kg NB mouky Damin (PZLÚ) **250 Kč** x 1 kg hladké mouky **20 Kč** (v akci ale běžně **12,90 Kč**)

500 g těstoviny Mevalia (PZLÚ) **149 Kč** x 500 g běžné těstoviny **29,90 Kč**

500 g chléb Mevalia Pan Carré (PZLÚ) **292 Kč** x 500 g chléb konzumní **25 Kč**

500 g Loprofin NB rýže **195 Kč** x 500 g běžná rýže **39,90 Kč**



Ph
ric

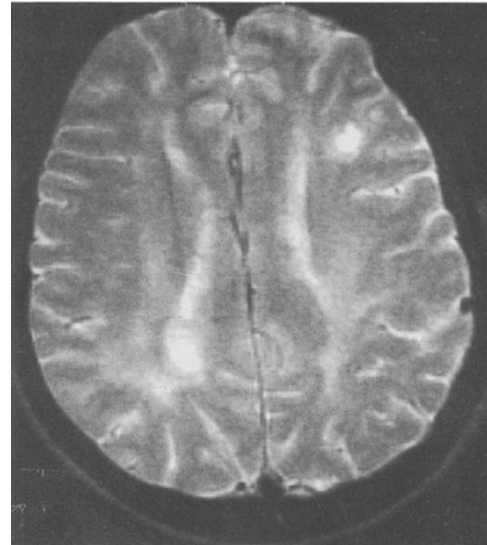
Phe 20mg/100g
flour Phe 630mg/100g

Outcome - PKU

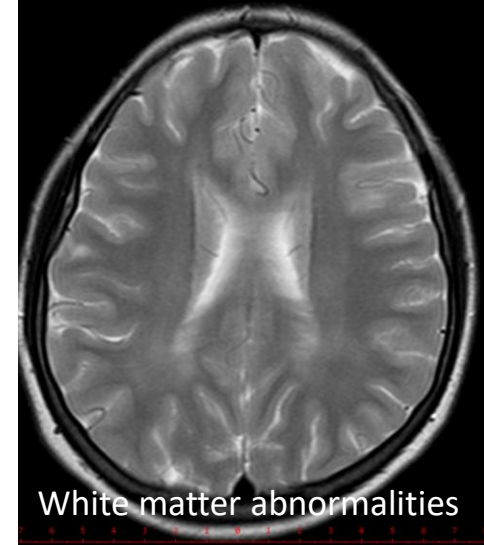
If poor compliance

- ↓DQ/IQ
- tremor, brisk reflexes
- hyperactivity, temper tantrums,
- ↑ anxiety
- depressive sympt, low self-esteem
- leukoencephalopathy

**Special PKU therapy,
def. syntesis of BH4 - malignant PKU**



Villasana et al., 1989



White matter abnormalities

Our patient



+ biosimilars
sapropterin



EMA marketing
authorisation issued
19/06/2025



Case report

- » rachitic rosary
- » Harrison groove
- » rickets on X-ray

Ca **1,88** mmol/l (2,0-2,75)

P **0,42** mmol/l (1,16-1,9)

ALP **22** ukat/l (do 6,2)

- » distended abdomen from 3 months
- » hepatomegaly
- » ascites

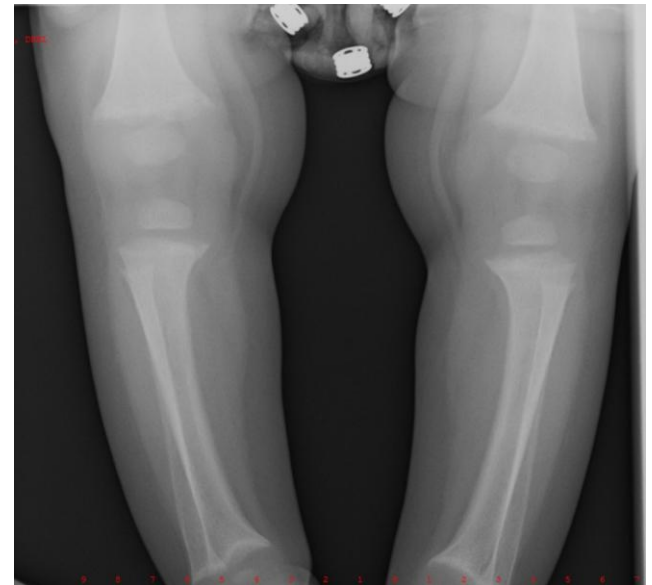
ALT **1,39** mmol/l (hor mez 0,66)

AST **4,63** mmol/l (do 0,6)

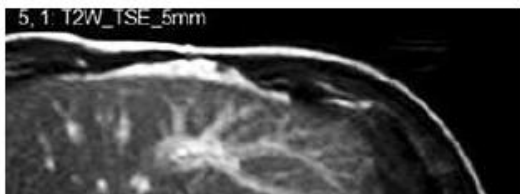
INR **3,6** (0,8-1,2)

AT III **40%** (90-130)

PC **<10%** (70-130)

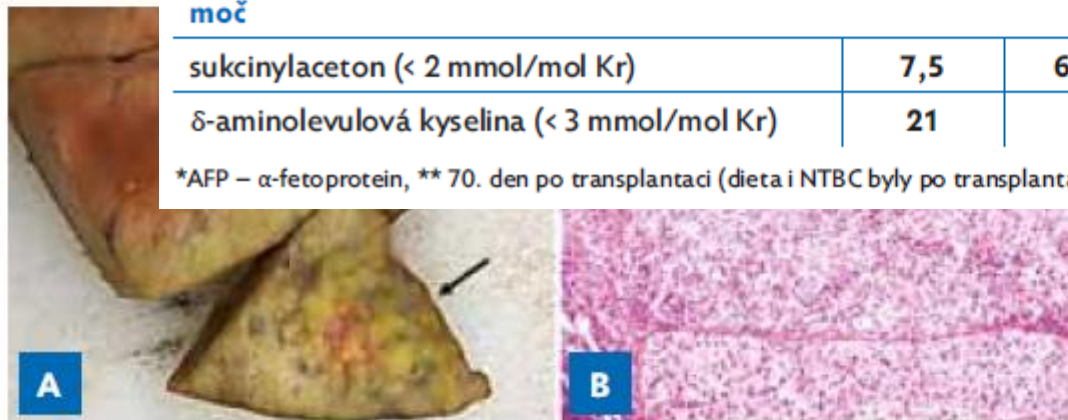


Case report

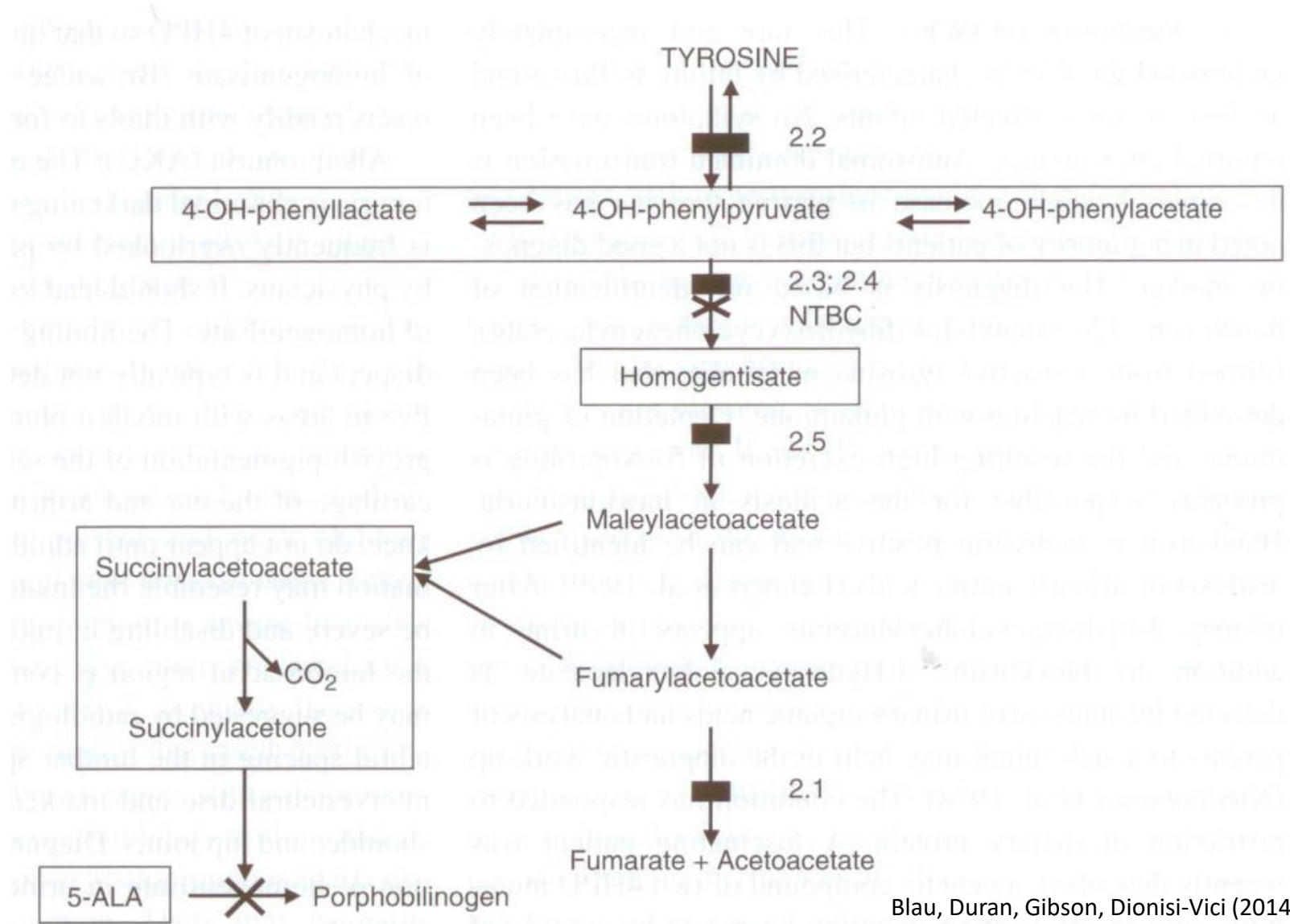


Léčba (dny)	před	2.	5.	14.	26.	71.
suchá kapka krve						
sukcinylaceton (< 0,1 µmol/l)	3	3,08	2,27		0,73	0,35
tyrosin (40–100 µmol/l)	247	214	169		108	62
metionin (5–50 µmol/l)	100	113	330		263	28
nitisinon (NTBC) (20–50 µmol/l)			40,9		54,9	44,2
sérum						
AFP *(0–8,1 µg/l)			275 06,1	12 338,5		783,8
moč						
sukcinylaceton (< 2 mmol/mol Kr)	7,5	6,87		0,52		
δ-aminolevulová kyselina (< 3 mmol/mol Kr)	21					

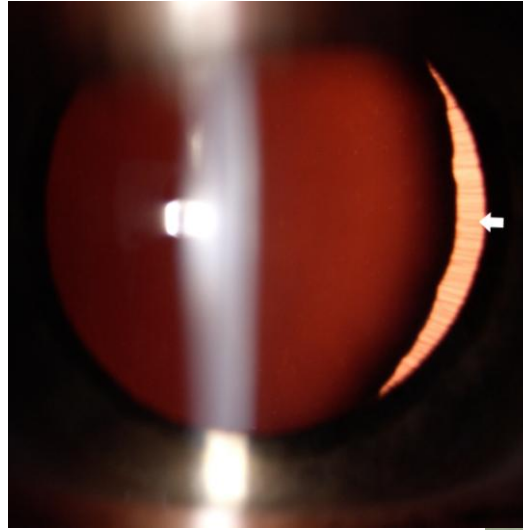
*AFP – α-fetoprotein, ** 70. den po transplantaci (dieta i NTBC byly po transplantaci vysazeny)



Tyrosinemie 1. typu



Case report

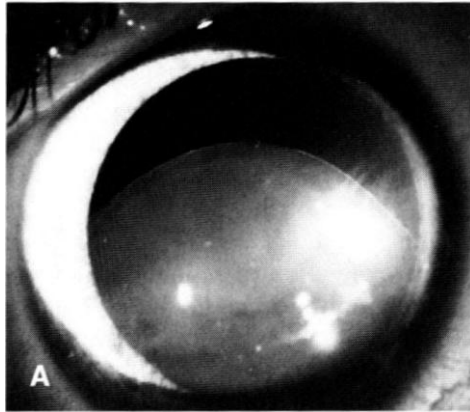


- » severe myopia
- » marfanoid habitus
- 177cm (90.P), 59kg, BMI18,8
- mother 163cm, father 170cm
- » kyphoscoliosis, pectus excavatus
- Hormonal contraception
- » headache, seizures
- Central venous sinus thrombosis



Case report

- » perinatal history unremarkable
- » always taller than peers
- » gradually worsening school performance
- » gradual decline in visual acuity



age 10 years

Case report

40+2

3530g, 50cm

AS 9-10-10

Breastfeeding

Breastfeeding

Breastfeeding

Breastfeeding

Mother omnivor

Refusal of compl.food

Refusal of compl.food

Refusal of compl.food

Refusal of compl.food

0m	6m	9m	12m	15m
Flattening of the weight curve Slowing of head growth		Arrested development Decline in social interaction	Developmental regression GP dg. M-CHAT-R Autismus Hb 113 g/l (105-135) MCV 105,3 fl (70-86) MCH 35 pg (23-31) Fe <2 umol/l (5,2-16,3) Ferritin <10 ug/l (20-200)	Neurology – hypotonia, delayed PM dev, mikrocephaly Hb 103 g/l (105-135) MCV 108,6 fl (70-86) ALT 3.36 ukat/l (<0,6) AST 3.16 ukat/l (<0,63) CK 5.22 ukat/l (<2,27)

Case report

Exclusive breastfeeding until 16 months
Introduction of complementary foods

Atrophic gastritis in mother

16m

17m

Moderate devel.
delay, post-
regression status,
apathy, hypotonia

Brain MRI – delayed
myelination (corr. to 12
months
Cortical atrophy

Hb 99 g/l (105-135)
MCV 102 fl (70-86)
Total.vit. B12 <109,2
pmol/l (138-652)

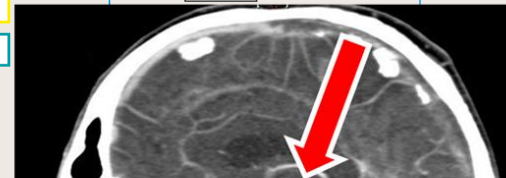
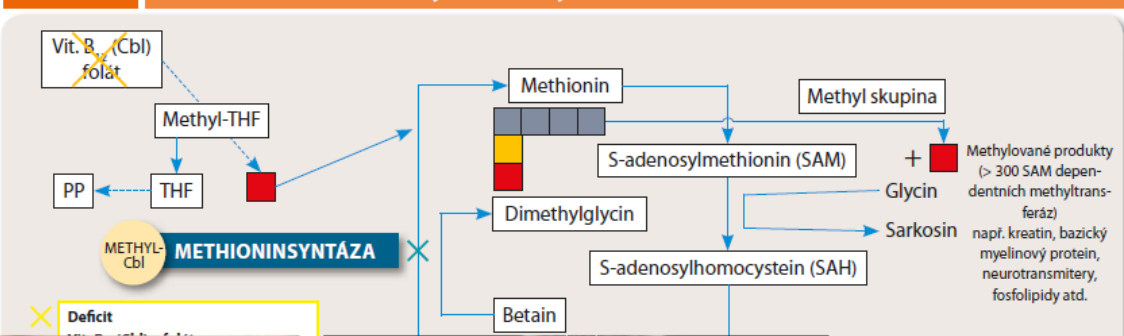
S-homocystein 136.8 umol/l (3,5-10)
U-kys.methylmalonová 1224 mg/g kr (<15)



Nutritional vit B12 deficiency

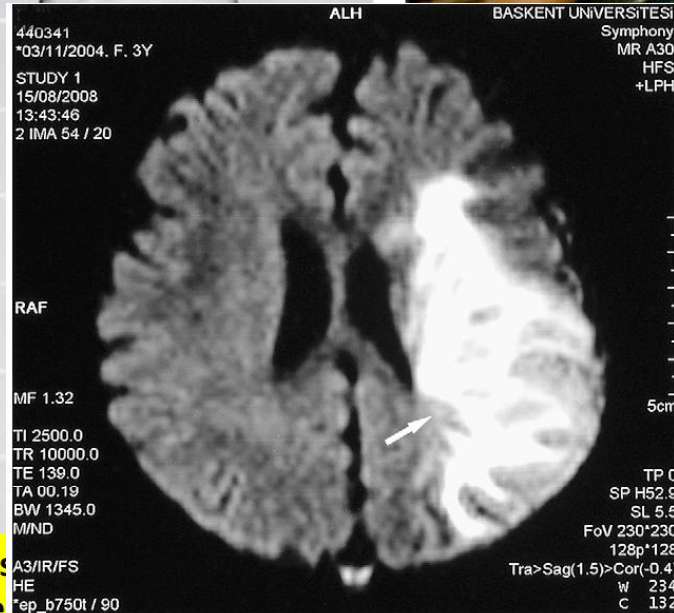
Sulfur amino acids

Obr. 116.3. Schéma metabolismu sirných aminokyselin



čká homocystinurie (def. CBS)

Vit. B₆



Tall
oste



thromboembolism

PATOFYZIOLOGIE

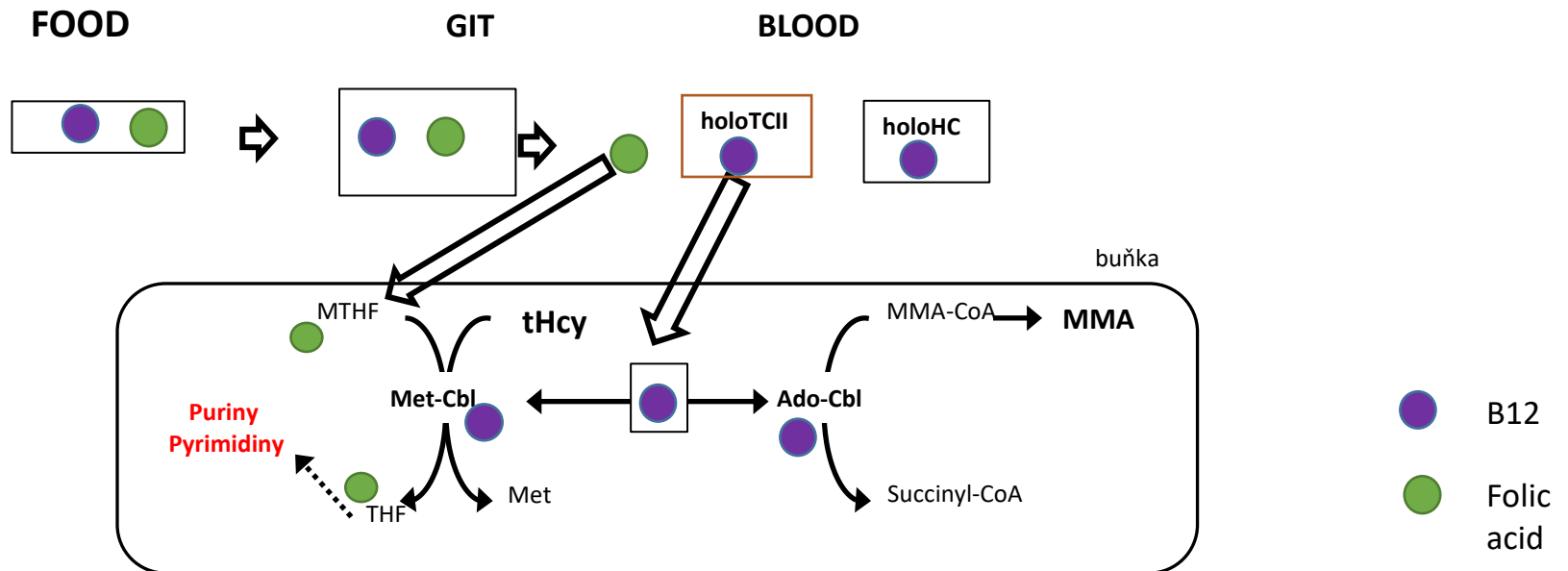
N > 100 μmol/l → TEN
ha sekrece k. f.
intracelulární signalizace
ismise (S-sulfohomocystein,
ucha metylačních reakcí
ein

Cognitive
mpairment,
behavioral
disturbances,
seizures

Methylfolátová past: metabolismus jedné z forem folátu. Reakce z methylenemethylfolátu je však nevratná a v případě genetického deficitu methioninsyntázy (nebo nedostatku jejího kofaktoru methylkobalamínu (Methyl-Cbl) nutričního či genetického původu) se methyl-THF hromadí, snižuje se množství volného THF, který je nezbytný pro akceptaci jednouhlíkatých zbytků a syntézu purinů a pyrimidinů. Fenomén methylfolátové pasti se považuje za hlavní mechanismus vzniku megaloblastové anémie.

TEN – tromboembolická nemoc; ROS – kyslíkové radikály (reactive oxygen species)

Cobalamin is a cofactor for two enzymes



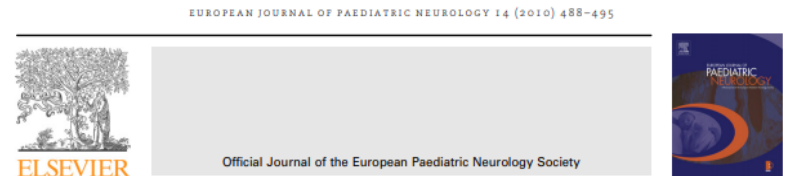
Nutritional vitamin B12 deficiencies in infants and toddlers

- 40 Cbl def. infants (2002-2006),
17 severe def.

- symptoms:

failure to thrive (48%), refusing breastfeeding (20%), vomiting (20%), hypotonia (40%), microcephaly (23%), delay PMDev (38%), regression of PMDev (28%), anemia 63% (megaloblastic 28%)

- Since then >30 infants



Original article

Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B₁₂ deficiency – What have we learned?

Tomas Honzik^{a,*}, Miriam Adamovicova^a, Vratislav Smolka^b, Martin Magner^a, Eva Hrubá^c, Jiri Zeman^a

^a Department of Paediatrics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic

^b Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

^c Institute of Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 June 2009
Received in revised form

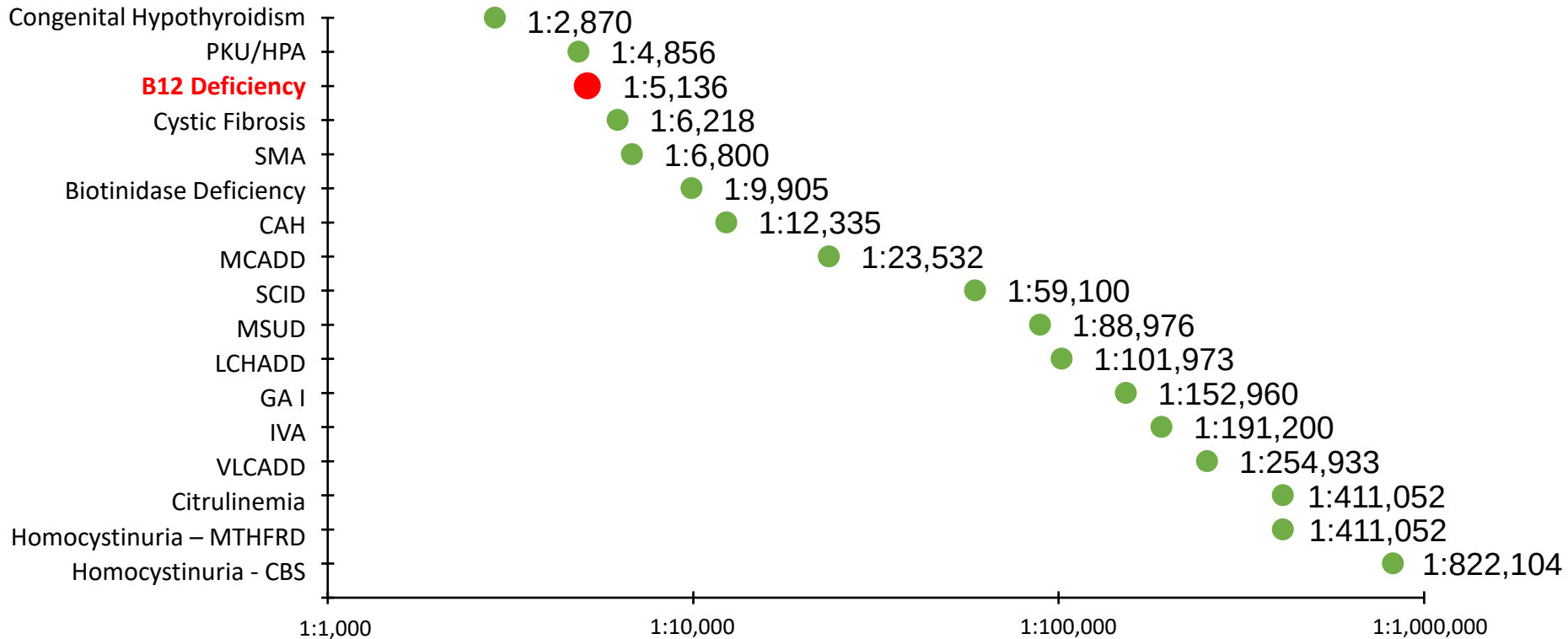
ABSTRACT

Background: Maternal vitamin B₁₂ (Cbl) deficiency causes nutritional Cbl deficiency in breastfed infants.

Aims: To analyse clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants

Every breastfed child with failure to thrive, delayed PMDev or hypotonia should have a B12 metabolism test as part of the dif. dg. process!

Incidence of Cbl deficiency: a pilot study in the Czech republic



Homocystinuria: therapy

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Cystathionine β -Synthase Deficiency in the E-HOD Registry—Part II: Dietary and Pharmacological Treatment

Andrew A. M. Morris¹ | Jitka Sokolová² | Markéta Pavlíková³ | Florian Gleich⁴ | Stefan Kölker⁴ | Carlo Dionisi-Vici⁵ | Matthias R. Baumgartner⁶ | Luciana Hannibal⁷ | Henk J. Blom⁸ | Martina Huemer^{4,9} |

Journal of Inherited Metabolic Disease, 2025; 48:e12844
<https://doi.org/10.1002/jimd.12844>

J Inherit Metab Dis (2017) 40:49–74
DOI 10.1007/s10545-016-9979-0

GUIDELINES

Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency

Andrew A. M. Morris^{1,2} · Viktor Kožich³ · Saikat Santra⁴ · Generoso Andria⁵ · Tawfeg I. M. Ben-Omran⁶ · Anupam B. Chakrapani⁷ · Ellen Crushell⁸ · Mick J. Henderson^{2,9} · Michel Hochuli¹⁰ · Martina Huemer^{11,12,13} · Miriam C. H. Janssen¹⁴ · Francois Maillot¹⁵ · Philip D. Mayne¹⁶ · Jenny McNulty⁸ · Tara M. Morrison¹⁷ · Helene Ogier¹⁸ · Siobhan O’Sullivan¹⁹ · Markéta Pavlíková³ · Isabel Tavares de Almeida²⁰ · Allyson Terry^{1,21} · Sufin Yap²² · Henk J. Blom²³ · Kimberly A. Chapman²⁴

Methionin <50 μ mol/l
Tolerance of Met per day 30mg/kg/den
In adults 500mg/den

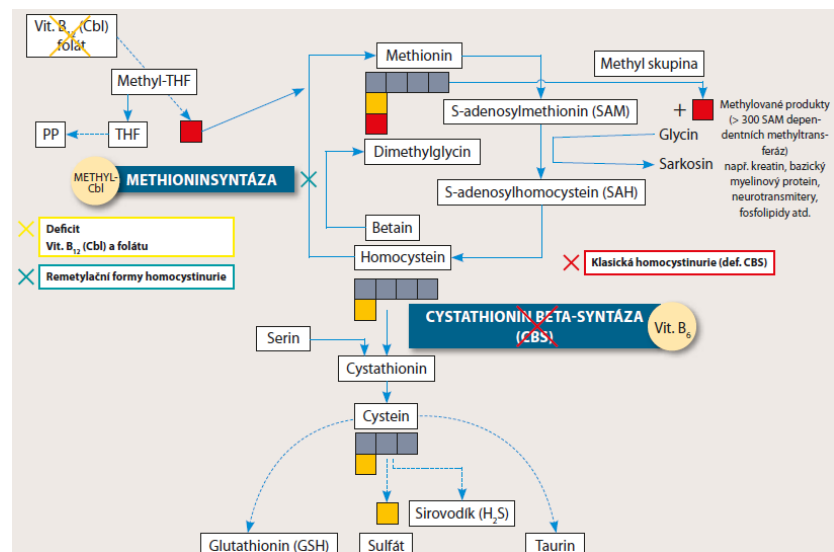
100mg methioninu per 4,0 g of protein

Methionin content in selected foods

Food	P	F	C	Energy	Phenylalanine	Methionine
100 g	g	g	g	kcal	mg	mg
Eidam cheese (45% fat)	26	26	1,0	343	1370	614
lentil	24,3	1,2	60,3	319	1261	187
beef	22,3	1,3	-	101	912	613
chicken	20,5	6	-	136	852	573
pork	22,8	3,8	-	125	819	587
egg	12,5	11	0,9	151	728	403
croissant	11,4	1,4	73,1	351	518	163
rice	6,9	0,7	79,5	349	350	137
wafers/biscuit	5,4	15,0	75,5	449	220	40
cow milk	3,3	3,5	4,8	63	145	73
potatoes	2,8	0,2	20	98	86	25
human milk	1,2	3,1	7	67	47	22
grapefruit	0,6	0,2	10	40	16	6
apple	0,3	0,4	15	57	15	4
orange	0,7	0,2	20	84	12	3

Homocystinuria: therapy

Pyridoxine 10mg/kg/day (max 500mg/day)
low-protein/methionin diet
Cystein supplementation
Betain 100mg/kg/day



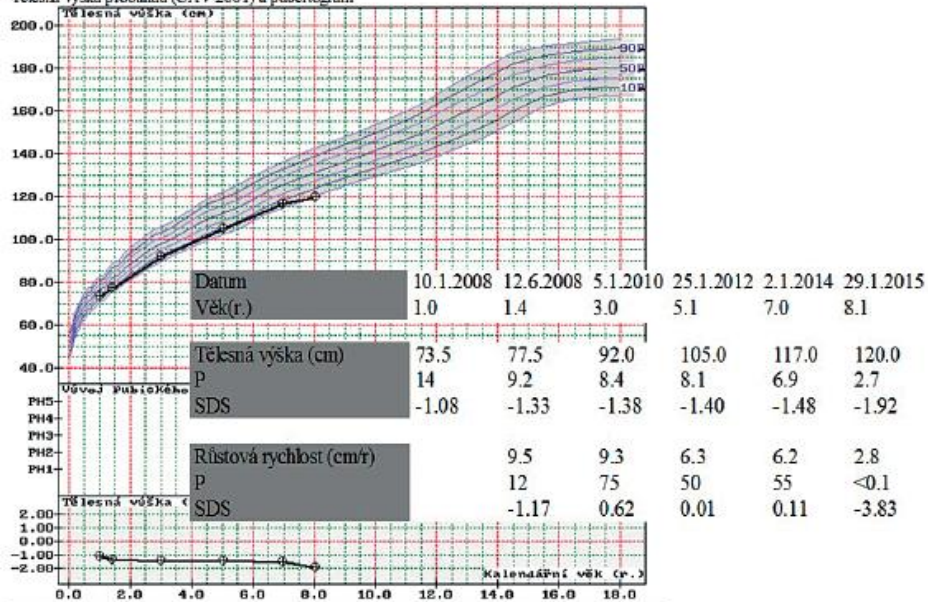
Case report

38+0
2150g, 44cm
(IUGR) Cutch-up growth
Normal PM devel.

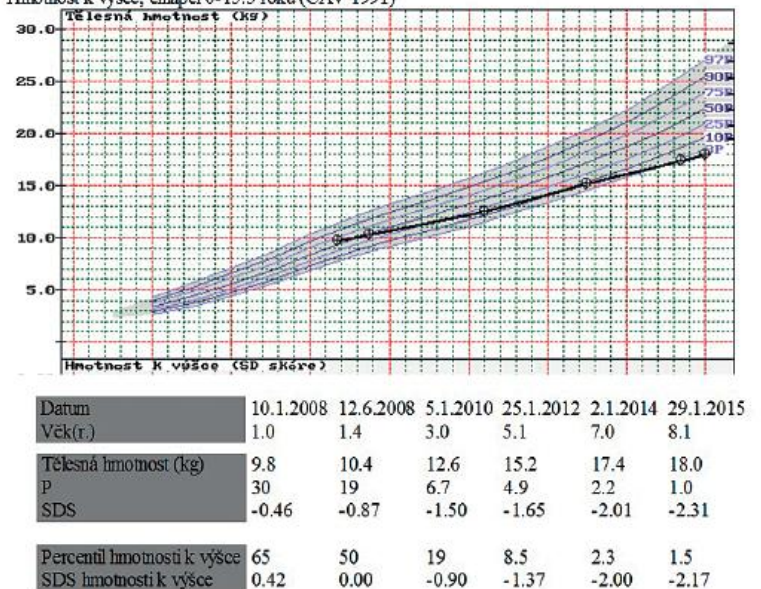
Refusal of meat and dairy desserts: curd, cream
FTT, growth failure
Still normal PM devel.

0m 6m 12m toddler and preschool age

Tělesná výška probanda (CAV 2001) a pubertogram



Hmotnost k výšce, chlapci 0-15.5 roku (CAV 1991)



Case report

Virosis
Fever

Refusal of meat
Nausea

Virosis
Fever

7L

8L

Severe vomiting,
marked restlessness,
headache, gait
disturbance

Vomiting,
Refusal of eat and drink,
Agitation, restlessness
Gait disturbance
EEG – diffuse slowing with
occipital accentuation

CSF – mild
pleocytosis

MAC (BE-10, pH 7,30)
AG 19 mmol/l
Ketonuria
Glycemia 4.7 mmol/l
ALT 0,8 ukat/l, AST 1,3 ukat/l
Ammonium 13 umol/l



8 years

120cm (<3.P)

18kg (<1.P)

Weight/height <3.P

HC 49.5cm (<3.P)

S-leucin 2299 umol/l (<200)
S-isoleucin 835 umol/l (<100)
S-valin 1634 umol/l (<300)
S-alloisoleucin 169 umol/l (nedet.)
U-2-oxoisokaproát ↑↑↑

Leucinosi

Case report

3,2kg

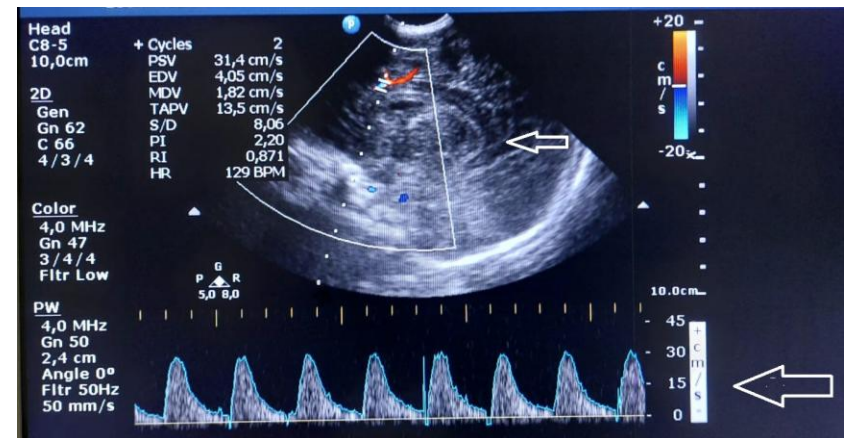


birth day 6 day 7

Poor feeding,
320ml of breast
milk

Apathy,
praktically not
drinking,
arching,
dystonia

MAC (BE+0,6, pH 7,45)
AG 10,5 mmol/l
Glycemia 3.8 mmol/l
ALT 0,31 ukat/l, AST 0,57 ukat/l
Ketonuria ++



Leucinosi

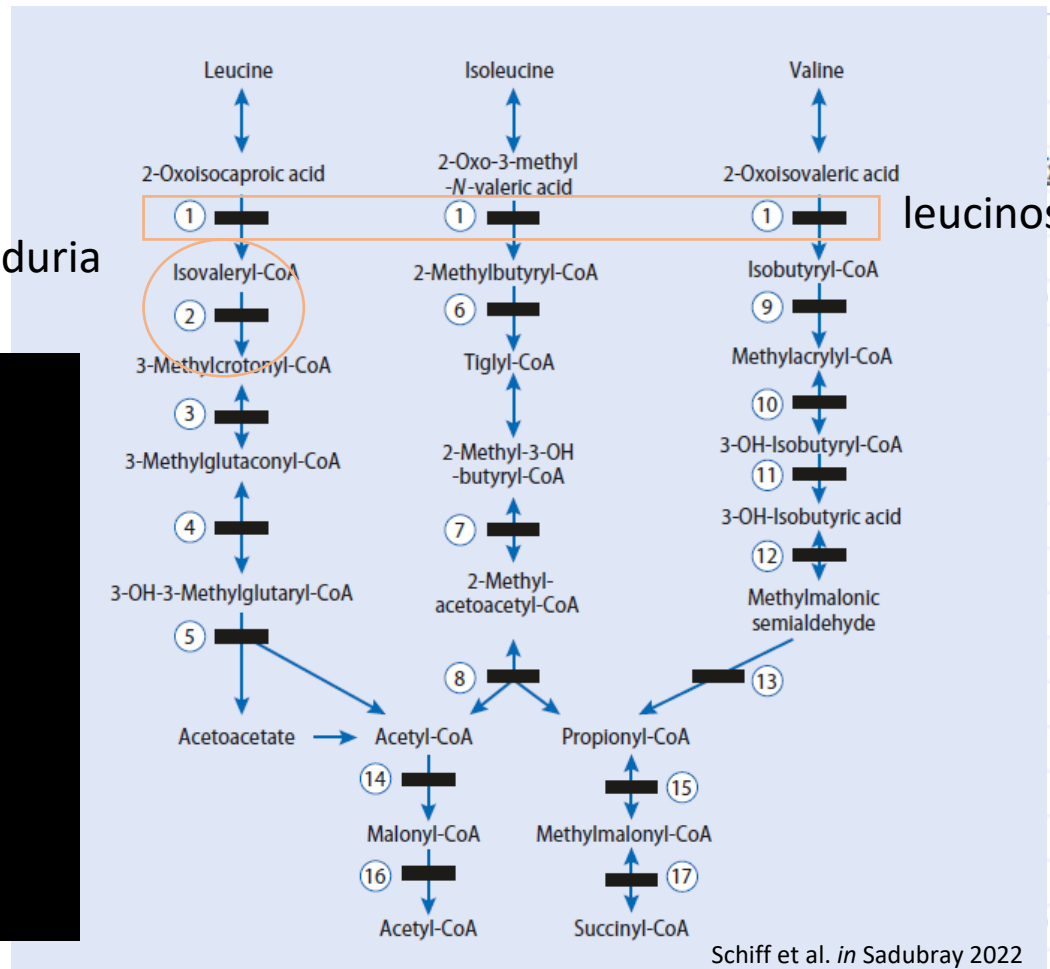
LNS

Leucin, izoleucin, hydroxyprolin 1269 umol/l (<270)
vstupně
S-leucin 2762 umol/l (<100)
isoleucin 429 umol/l (<100)
S-valin 814 umol/l (<300)
S-alloisoleucin 233 umol/l (nedet.)
U-2-oxoisokaproát ↑↑↑

Case report

isovaleric aciduria

leucinos



Schiff et al. in Sadubray 2022

- » metabolic acidosis
- » hyperammonemie
- » sucking difficulties
- » altered consciousness
- » seizures
- » cytopenia

CO2 celkový	5,5
Podíl O2	21,0
O2-art.alv.tlak.grad	
Typ krve	xt+His
Akt. tělesná teplota	36,8
pO2/FiO2	
Ca2+ korig. na pH7,4	
pH korig.na těl.tep.	7,135
pCO2 korig.těl.tep.	2,31

Case report

- » 42g.t, BW 3.6kg, breastfed till 6 months
- » began eating solid food at 6 months
- » refused to eat meat
- » since 7 months eats Cottage cheese dess



weight 7.8kg až nearly 8 months
apathy, hypotonia, seizures,
brain oedema

ALT 4,73, AST 4,1 $\mu\text{mol/l}$ ($< 0,6$)
Ammonia 396 $\mu\text{mol/l}$ (< 60)

Citrulinemia- ASS & ASL

incidence 1: 647 000

hyperammonemic coma
vomiting
headache
altered consciousness



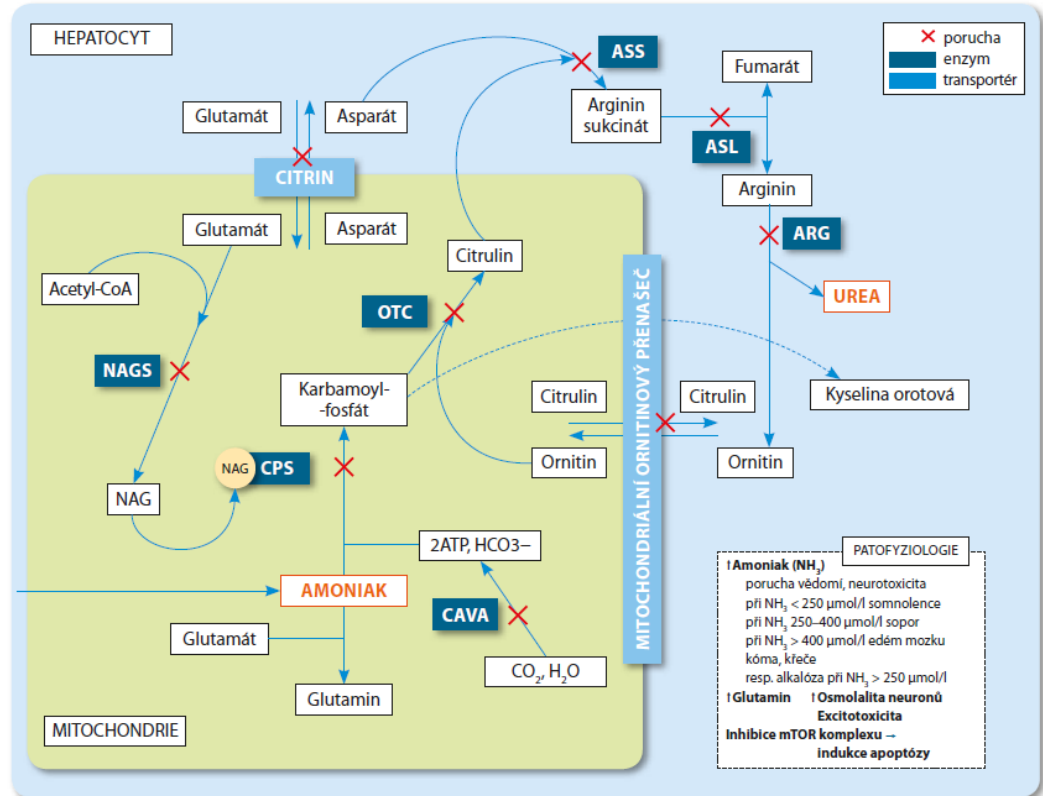
Argininemia

develop. delay
epilepsy
spastic paraparesis
hyperammonemia

low-protein diet
ammonia scavengers

Glycerolfenylbutyrate, Na-benzoate
enzyme replacement therapy
Pegzilargináza (Loargys)
s.c á 1 týden

Obr. 116.4. Schéma detoxifikace amoniaku na močovinu (ureu) v jaterní buňce



Část reakce probíhá v mitochondriální matrix a část v cytoplasmě. Amoniak se váže i na glutamát a tvoří glutamin. Jednotlivé enzymatické či transportní defekty jsou vyobrazeny červeným křížkem. V přerušovaném čtverci je uvedena patofyziologie poruch cyklu močoviny s možným klinickým dopadem.

ARG – argináza; ASL – arginosukcinát lyáza; ASS – arginosukcinát syntetáza; CAVA – karboanhydráza VA; CPS – karbamoylfosfátsyntetáza; mTOR – proteinkináza řídící buněčný růst a dělení; NAGS – N-acetylglutamátsyntetáza; OTC – ornitintranskarmamyláza

Honzík, Zeman (2025) DPM in *Pediatric*, Galen

Case report

5yr-old Štěpán

Results referred from the GP

Chol: **9.0** mmol/l (2.6-4.8),

TAG: 1.0 mmol/l,

HDL-C: 1.43 mmol/l,

LDL-C: **8.02** mmol/l (0.52-1.4)

mother: *1991, Chol: 9.2 mmol/l

LDL-C: 6.05 mmol/l

Tabulka 1: Preventivní prohlídky v primární péči

Věk dítěte	Náplň preventivní prohlídky
0–14 dní	Zhodnocení poporodní adaptace, růst, výživa, vývoj, prevence rachitis (vit. D), plán očkování
6 týdnů	Fyzikální vyšetření, kyčle (sono), růst, vývoj, psychomotorika, očkování
3 měsíce	Somatický vývoj, růst, očkování, psychomotorika
4–5 měsíců	Fyzikální vyšetření, růst, psychomotorika, očkování
6 měsíců	Somatický vývoj, psychomotorika, prevence anémie
8 měsíců	Růst, vývoj, psychomotorické milníky
10–11 měsíců	Růst, vývoj, očkování, kontrola dentice
12 měsíců	Kompletní vyšetření, růst, vývoj, očkování, sociální kontakt
18 měsíců	Screening PAS (M-CHAT-R), vývoj řeči, růst, očkování
3 roky	Vyšetření moči, krevního tlaku, pulzu, barvocit, zrak, sluch, vývoj, očkování
5 let	Školní zralost, lipidogram, fyz. vyšetření, vývoj, očkování, screening sluchu - audiometrie
7, 9, 11 let	Růst, vývoj, somatické změny, očkování
13 let	Pohlavní vývoj, prevence rizikového chování, očkování, lipidogram
15 let	Sexuální chování, rizikové chování, fyzikální vyšetření
17 let	Somatický stav, příprava na přechod do dospělé péče
19 let	Závěrečná prohlídka, přechod do péče PL pro dospělé

Summary

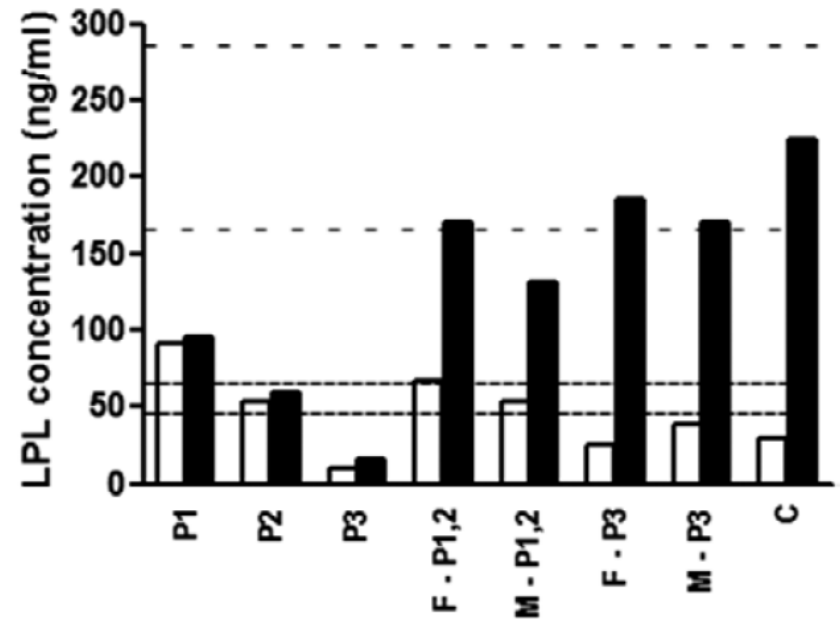
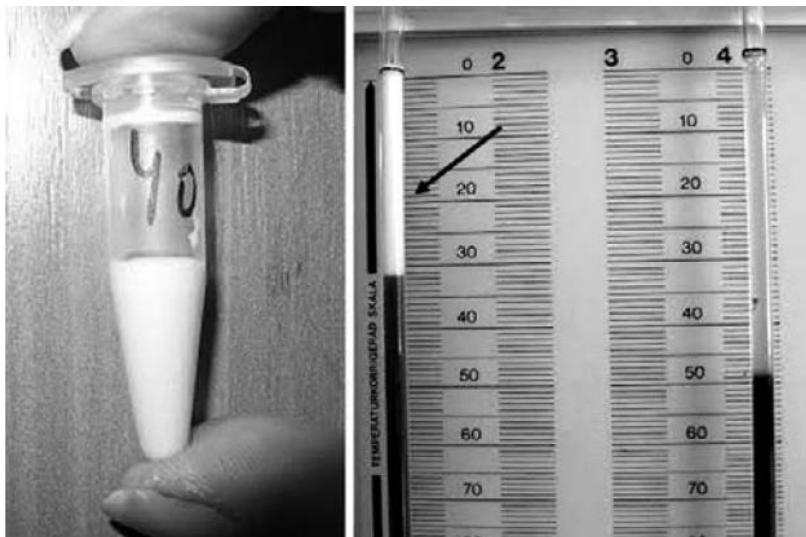
a pathogenic variant in the **LDLR** gene was identified in the heterozygous state. The result supports the diagnosis of familial hypercholesterolemia (HeFH form) based on the genetic finding.

The identified genotype is **LDLR** (NM_000527.5):c.[2068del];[=].

Case report

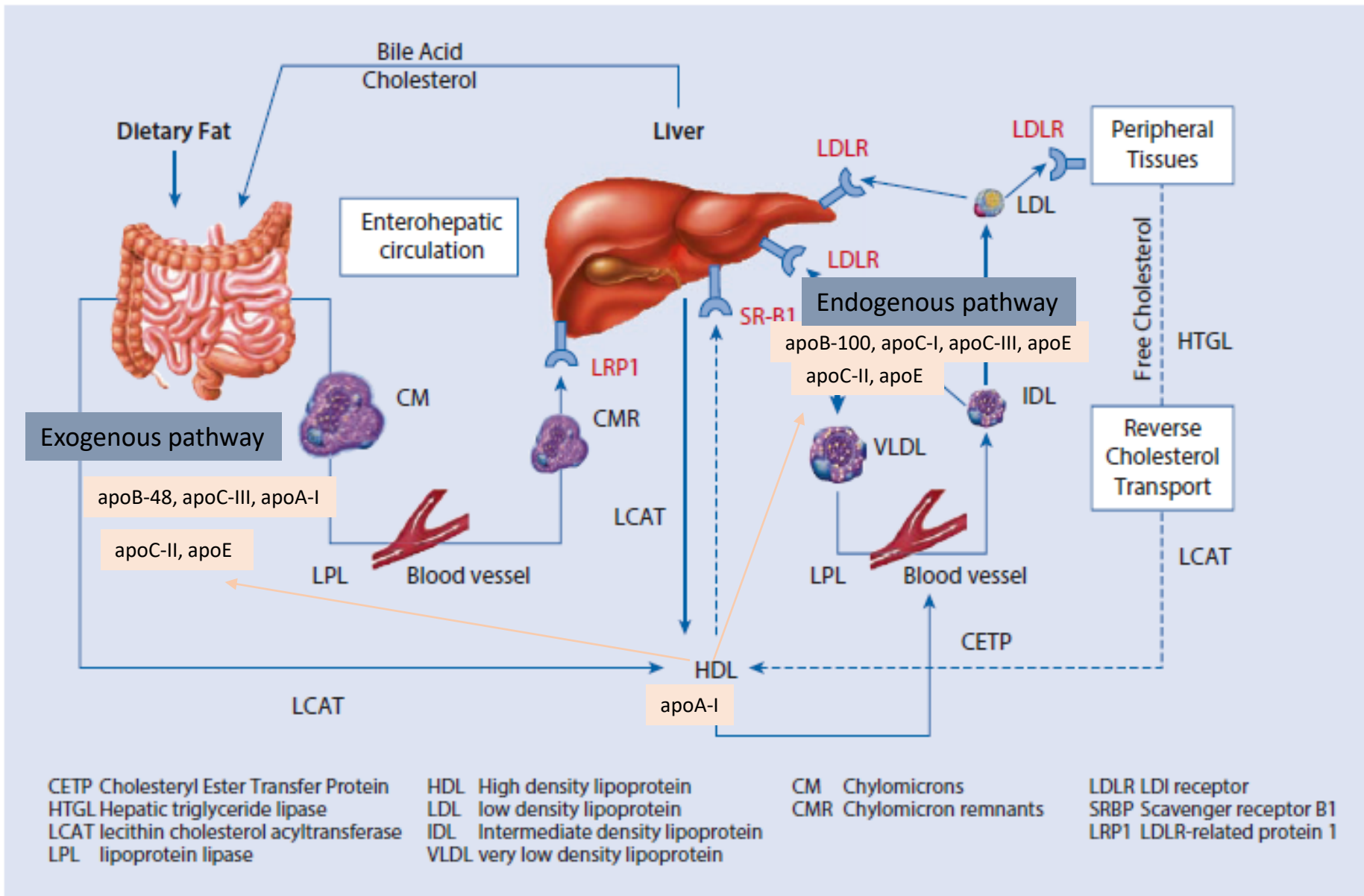


- » hepatosplenomegaly
- » steatosis
- » lipaemia retinalis
- » pancreatitis
- » ↑↑ TAG



LPL immunoreactive mass in pre-heparin and post-heparin serum in three children with LPL deficiency (P1, P2, P3) compared to their parents.

Lipoproteins



Cholesterol-restricted diet

Omezení živočišných tuků bohatých na cholesterol
Strava je pestrá, se zvýšeným množstvím zeleniny a vlákniny
Dieta je výběrová, potraviny není nutné odvažovat a provádět kalkulaci obsahu živin a energie
Vyvážený příjem základních živin s dostatečným příjmem vlákniny
Cholesterol je obsažen pouze v potravinách živočišného původu
Rostlinný tuk je důležité ve stravě ponechat, je důležitým zdrojem esenciálních mastných kyselin
Nezařazovat potraviny s vysokým obsahem cholesterolu (sádlo, špek, tučné uzeniny, salámy, vnitřnosti, mořské plody a kaviár, plnotučné mléčné výrobky, šlehačka)
Volit libové druhy mas (kuřecí, krůtí, králík, libové hovězí a vepřové)
Vhodná je konzumace ryb (vysoký podíl omega-3 mastných kyselin)
Omezit smažené potraviny a pokrmy připravené v trojbalu (chipsy, hranolky, kroket, smažený sýr)
Upřednostnit vaření, pečení nebo dušení na menším množství tuku
Používat rostlinné oleje (řepkový a slunečnicový na přípravu pokrmů, olivový do salátů a zálivek)
Střídat máslo a margarín na pečivo a do pomazánek
Vyhýbat se trans-mastným kyselinám (tavené sýry, některé fritovací směsi používané v restauracích, sušenky s náplní)
Vejce omezit žloutek na 1 ks denně, bílky neomezeně. Při přípravě míchanych vajíček zařadit jeden celý žloutek a doplnit bílky
Není vhodná tatarská omáčka a majonéza (nepodávat saláty s majonézou)
Nahradit plnotučné mléčné výrobky polotučnými (mléko 1,5 % tuku, jogurty do 3 % tuku, sýry do 30 %, smetana 12 %)
Volit light verze smetanových sýrů
Dbát na dostatečný příjem vlákniny (zelenina, ovoce, celozrnné výrobky, luštěniny)
Ovoce podávat ideálně se slupkou, která je zdrojem vlákniny
Ovoce nezařazovat před spaním, spíše v dopoledních hodinách nebo odpolední svačina
Při pečení preferovat těsta s nižším obsahem tuku (piškotové) před tučnějšími (listové)
Nezařazovat sladké, komerční nápoje
Omezit cukrovinky a tučné dezerty (čokolády, dezerty s máslovou náplní, bonbony, sušenky s náplní), dát přednost sušenkám bez náplně
Denně lze zařadit hrst přírodních ořechů bez polevy a cukru

(z archivu autorů)

Vejce slepičí, žloutek	1 281
Vejce slepičí, celé	372
Játra kuřecí	497
Játra telecí	346
Játra hovězí	310
Játra vepřová	308
Ledviny hovězí	479
Ledviny vepřové	380
Máslo	274
Droby kuřecí	262
Paštika játrová	255
Játra tresčí v oleji i ve vlastní šťávě	235
Piškoty dětské	235
Sýr Lučina 70 % tuku v sušině	111
Majonéza	110
Smetana ke šlehání 33 %	109
Tradiční pomazánkové	106
Jitrnice	105
Mléko sušené, plnotučné	104
Smetana ke šlehání 30 %	99
Níva sýr 50 % tuku v sušině	95
Sádlo vepřové	90
Sýr čerstvý, nezrající 60 % tuku v sušině	87
Sýr balkánského typu 50 % tuku v sušině	87
Párky jemné	85
Salám lovecký	85
Párky Debréčinské	85
Maso kuřecí, stehno s kůží	83
Sýr Eidam, uzený, 40 % tuku v sušině	82
Maso husí s kůží	80
Maso hovězí, plec bez kosti, libová, pečená	80
Maso vepřové, plec bez kosti, libová, pečená	79
Maso vepřové, kýta, bez kosti, libová, pečená	79
Maso jehněčí, kýta	78
Maso kuřecí, prsa bez kůže	77
Maso hovězí, roštěnec, libový, dušený	76

HeFH – Therapy

diet (chol 200mg/day)
rosuvastatin > 6 years
ezetimib
PSCK9 inhibitors
alirocumab (MoAb)
inclisiran (siRNA)

LPL def – therapy

diet (fat 0,3g/kg/day)
max 10-20g/den
LC-PUFA
MCT oils
velanesorsen
antisense oligonukleotid apo-CIII

Secondary causes of hypercholesterolemia

Tab. 60.1 Sekundární příčiny hypercholesterolemie	
Exogenní příčiny	
Alkohol	
Léky: kortikosteroidy, některá perorální antikoncepce, izotretinoin, vybraná chemoterapeutika nebo antiretrovirová léčiva	
Infekční příčiny	
Akutní virová nebo bakteriální infekce (s pozdějším nástupem dyslipidemie)	
Hepatitidy	
Infekce HIV	
Endokrinní příčiny	
Hypothyreóza	
Hypopituitarismus	
Diabetes mellitus (1. i 2. typu)	
Syndrom polycystických ovarií	
Gravidita	
Dědičná metabolická onemocnění (vyjma DMP uvedených v kapitole Vzácné dyslipidemie)	
Glykogenózy	
Gaucherova choroba	
Niemannova–Pickova choroba	
Tayova–Sachsova choroba	
Akutní intermitentní porfyrie	
Lipodystrofie	

Renální příčiny
Chronická renální postižení
Hemolyticko-uremický syndrom
Nefrotický syndrom
Jaterní příčiny
Biliární cirhóza
Alagillův syndrom
Obstrukční ikterus, cholestáza
Autoinflamatorní příčiny
Systémový lupus erythematodes
Juvenilní revmatoidní artritida
Ostatní příčiny
Mentální anorexie
Kawasakiho nemoc
Idiopatická hyperkalcemie
Klinefelterův syndrom
Wernerův syndrom

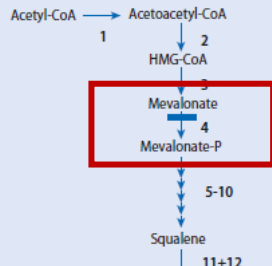
microcephaly
receding forehead
micrognathia
low-set ears

FGR



Case report

Disorders of cholesterol synthesis



mevalonatkinase def.

squalensynthase def.

desmosterolosis

Lathosterolosis

Smith-Lemli-Opitzův syndrom
↓ 7-dehydrocholesterol-reduktáza
patogenní varianty v genu *DHCR7*
(dědičnost autosomálně recesivní)

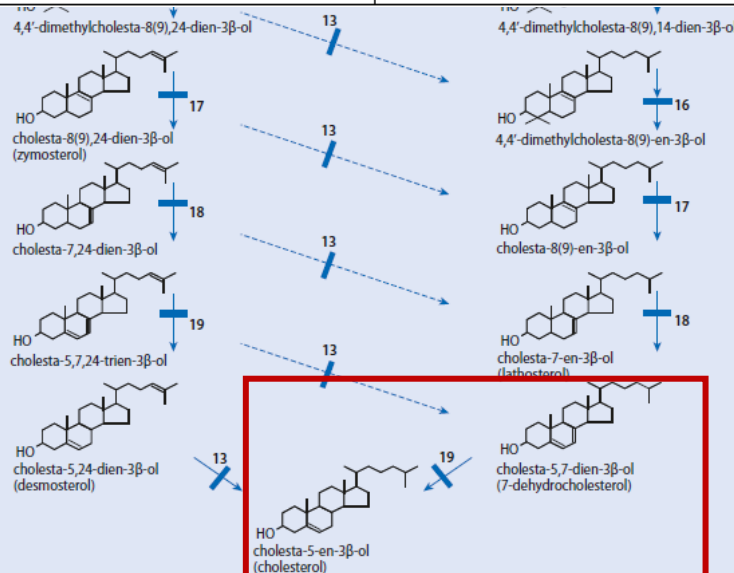
↓ cholesterol
↑ 7-dehydrocholesterol
↑ bioaktivní oxysteroly
→ poruchy embryogeneze,

vrozené vývojové vady mozku
mikrocefalie
polysyndaktylie
hypospádie u chlapců
fotosenzitivita

úprava hladin cholesterolu zvýšeným příjem
cholesterolu 20-150 mg/kg/den
a statiny pro snížení endogenní syntézy 7-dehydrocholesterolu, ale léčba již neovlivní
intrauterinní postižení CNS

buněčné signalizace, plazma-
tických membrán

intelektuální nedostatečnost
autistické rysy
poruchy chování
porucha spánku



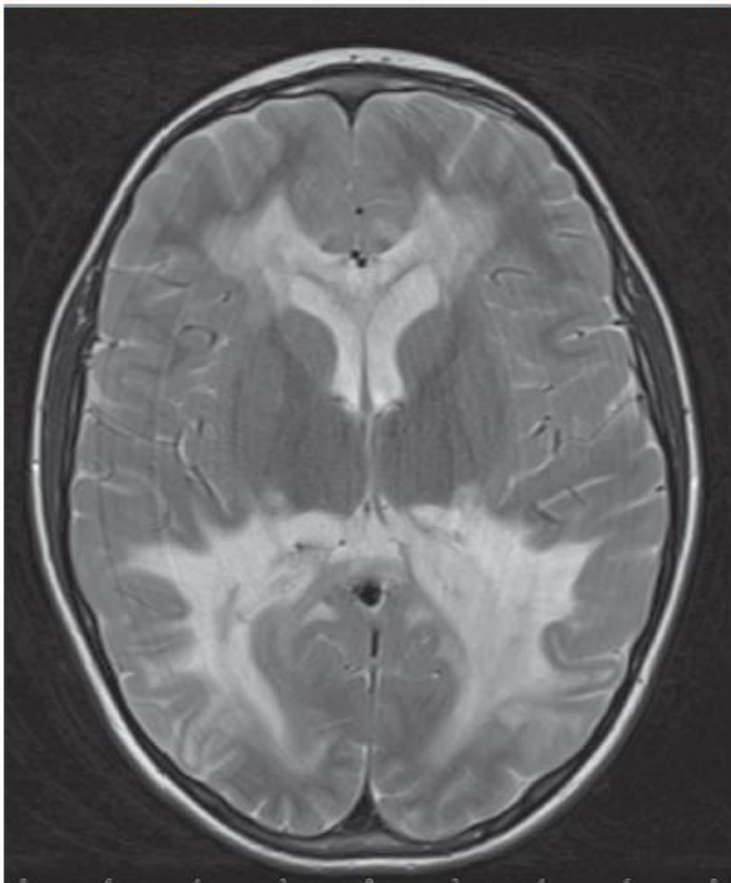
X-dominantně vazana chondrodysplasia
punctata

CHILD syndrom (congenital hemidysplasia
with ichthyosiform erythroderma and limb
defects)

porucha SC4MOL

Antley-Bixley syndrome

Case report



Rozsáhlé symetrické demyelinizační léze (hyperintenzity) v parietooccipitální oblasti mozku v T2 vážené projekci na MRI u dvanáctiletého chlapce s pozdě diagnostikovanou cerebrální formou X-vázané adrenoleukodystrofie a Loesovým skórem 18 bodů

Z archivu autorů, Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

12-months' time

- » 7yrs – weakness of lower extr.
- » school failure – attention deficit
- » ataxie
- » hearing impairment
- » adrenal insufficiency
- » hyperproteinorhachia 2g/l
- » leukodystrophy (Loes skóre 18b)

X- linked adrenoleukodystrophy

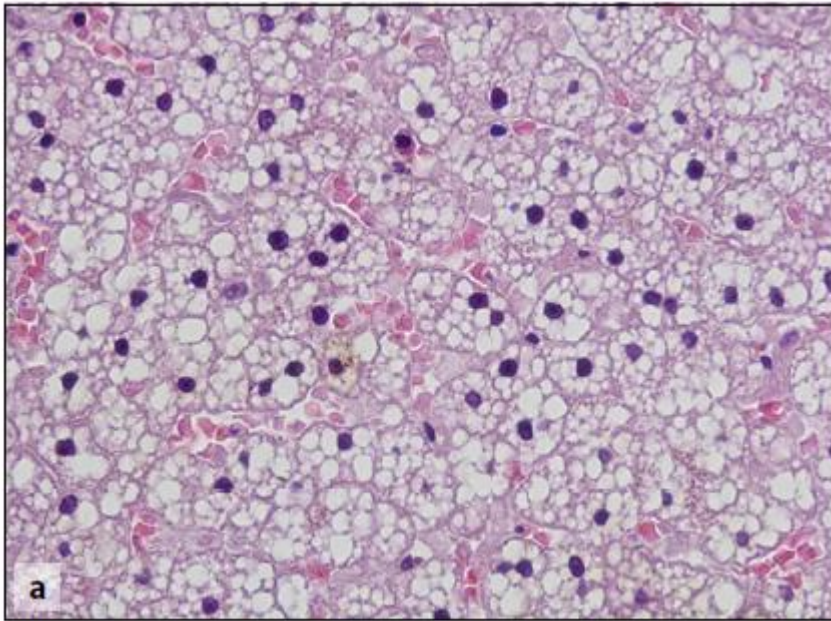
PEROXISOMAL FUNCTION

50 enzymes –

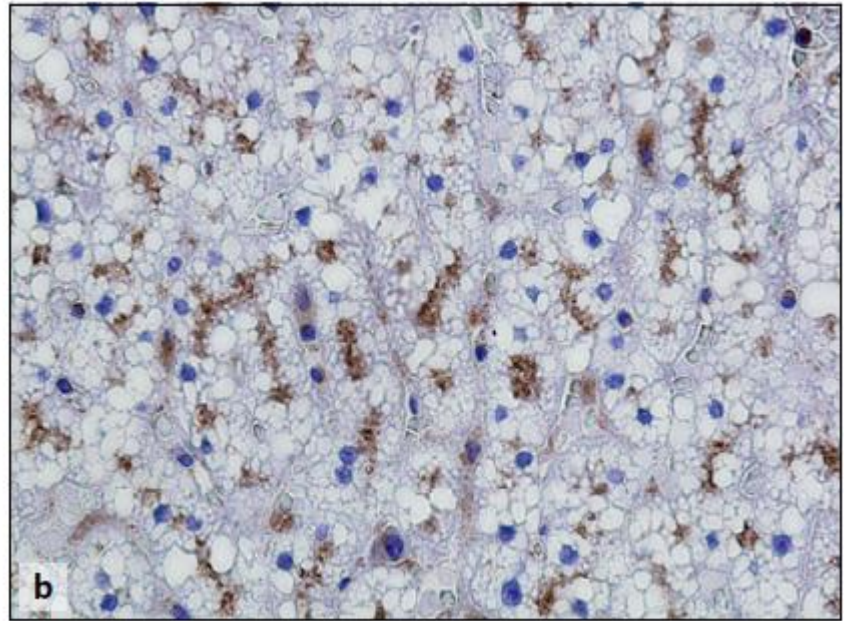
- Oxidation FA $>C_{22}$ (*hexakosanoic C₂₆*)
odd-chain and branched-chain FA
phytanic $\rightarrow$ *pristanic acid*
- Synthesis of ether phospholipids
(*plasmalogens, PAF*)
- cholesterol and isoprenoid biosynthesis
- Synthesis of docosahexaenoic acid (C₂₂:6 ω 3)
- Glyoxylate detoxification
- Pantoic acid oxidation
- Hydrogen peroxide detoxification

Case reports

» neonatal heart failure

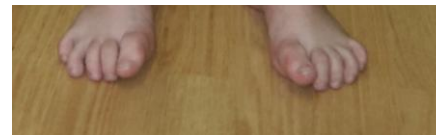


a) mikrovezikulární difuzní steatóza jater (H&E, originální zvětšení 400×)



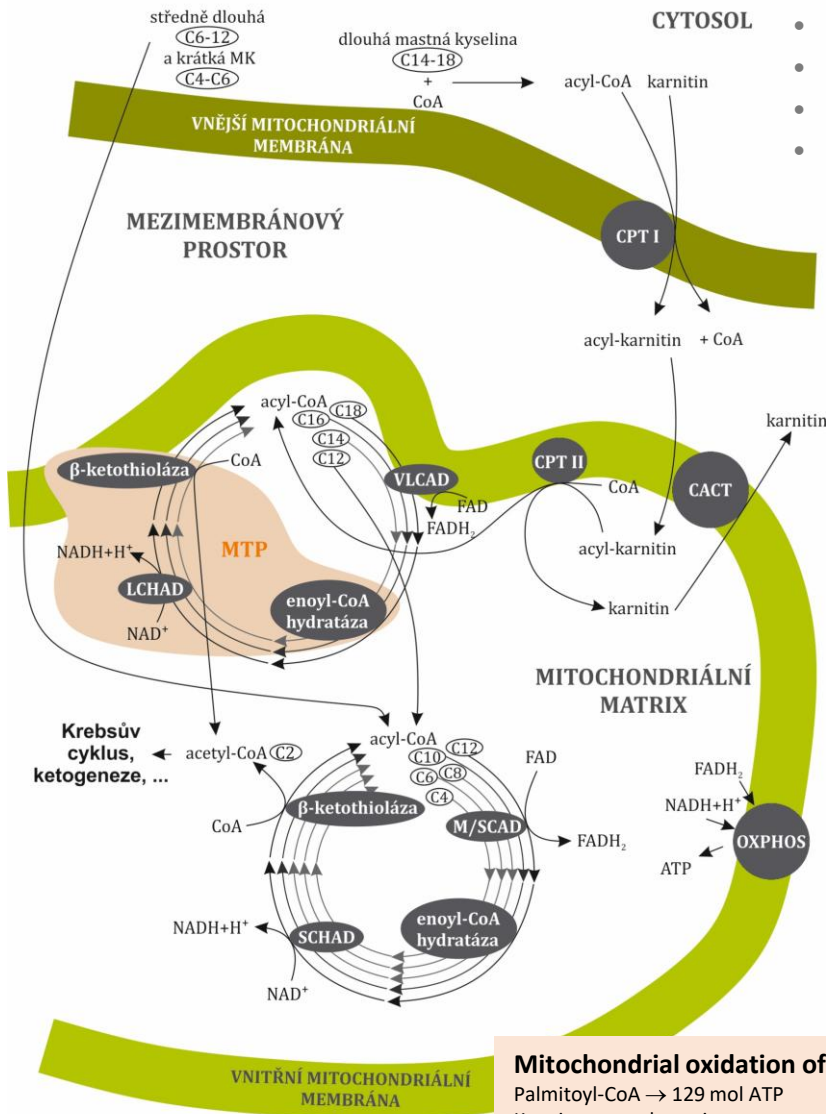
b) mikrovezikulární steatóza jater – v imunohistochemické detekci lysozomálního membránového proteinu (LAMP1) je patrná separace lysozomálního systému od kapének neutrálních lipidů, což potvrzuje cytosolický charakter steatózy (k porovnání lysozomální charakter mikrovezikulární steatózy u deficitu lysozomální kyselé lipázy viz obr. 18.42) (originální zvětšení 400×)

retinal periphery



pes cavus
distal muscle atrophy in neuropathy

Metabolismus mastných kyselin



Fatty acid oxidation deficiency

- MCAD - deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK se středně dlouhým řetězcem
- LCHAD - deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy MK s dlouhým řetězcem
- VLCAD - deficit acyl-CoA dehydrogenázy MK s velmi dlouhým řetězcem
- CPT I - deficit karnitinpalmitoyltransferázy I
- CPT II - deficit karnitinpalmitoyltransferázy II
- CACT - deficit karnitinacylkarnitintranslokázy

Pathophysiology

- » peroxidation of membrane phospholipids
- » ↓ mitochondrial membrane potencial → ↓ ATP
- » ↑ membrane permeability
- » → ↓ NAD(P)H; → ↓ retention capacity for Ca²⁺
- » altered mitochondrial morphology (swelling)
- » ↓ acetylCoA → ↓ gluconeogenesis, ↓ ketogenesis a ↓ NAG
- » ↓ CPS1 in urea cycle

Mitochondrial oxidation of FFA

Palmitoyl-CoA → 129 mol ATP
 Keeping normglycemia
 80 % energy during fasting
 Ketogenesis
 Muscle fibres type I (exercise >40min)
 Cardiomyocytes 60 % energy
 Hepatocytes in fasting state 80-90 % energy

The significance of FAOD screening

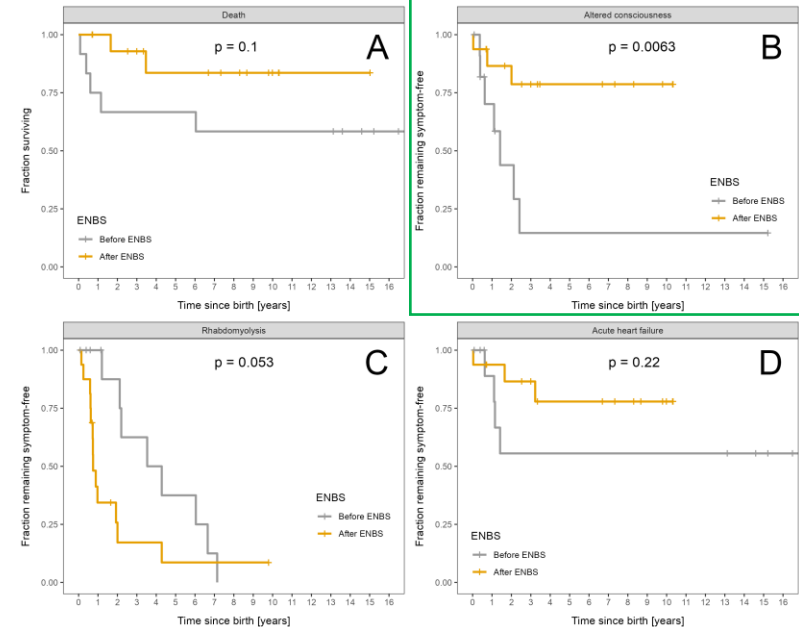
Article Impact of Newborn Screening and Early Dietary Management on Clinical Outcome of Patients with Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency and Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency—A Retrospective Nationwide Study

Kristina Rücklová ^{1,2,*}, Eva Hrubá ¹, Markéta Pavlíková ³, Petr Hanák ¹, Martina Farolfi ¹, Petr Chrástina ¹, Hana Vlášková ¹, Bohdan Kousal ⁴, Vratislav Smolka ⁵, Hana Folténová ⁵, Tomáš Adam ⁶, David Friedecký ⁶, Pavel Ješina ¹, Jiří Zeman ¹, Viktor Kožich ¹ and Tomáš Honzík ^{1,*}

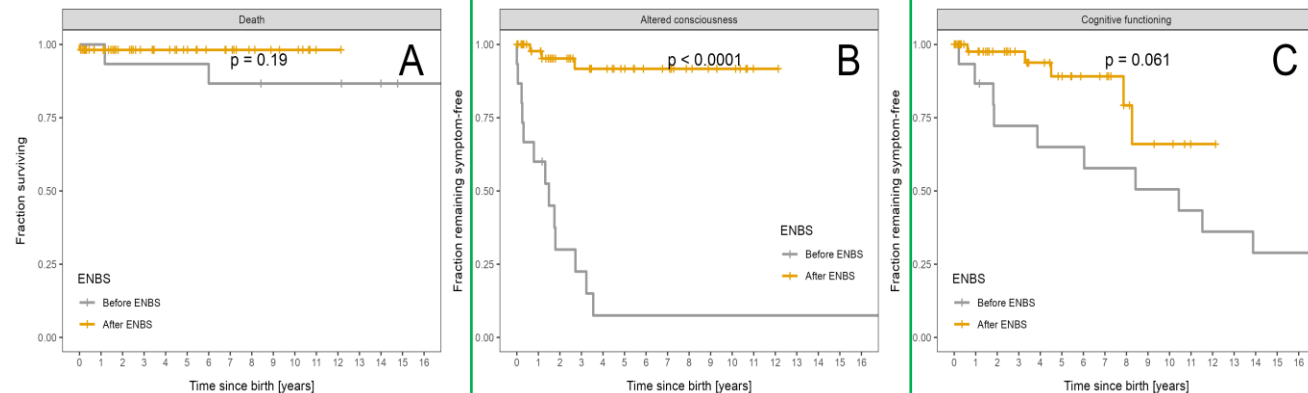
Nutrients 2021, 13, 2925.

Abstract: Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD/MTPD) and medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) were included in the expanded neonatal screening program (ENBS) in Czechia in 2009, allowing for the presymptomatic diagnosis and nutritional management of these patients. The aim of our study was to assess the nationwide impact of ENBS on clinical outcome. This retrospective study analysed acute events and chronic complications and their severity in pre-ENBS and post-ENBS cohorts. In total, 28 children (12 before, 16 after ENBS) were diagnosed with LCHADD/MTPD (incidence 0.8/100,000 before and 1.2/100,000 after ENBS). In the subgroup detected by ENBS, a significantly longer interval from birth to first acute encephalopathy was observed. In addition, improvement in neuropathy and cardiomyopathy (although statistically non-significant) was demonstrated in the post-ENBS subgroup. In the MCADD cohort, we included 69 patients (15 before, 54 after ENBS). The estimated incidence rose from 0.7/100,000 before to 4.3/100,000 after ENBS. We confirmed a significant decrease in the number of episodes of acute encephalopathy and lower proportion of intellectual disability after ENBS ($p < 0.0001$). The genotype–phenotype correlations suggest a new association between homozygosity for the c.1528C > G variant and more severe heart involvement in LCHADD patients.

LCHADD/MTPD



MCADD



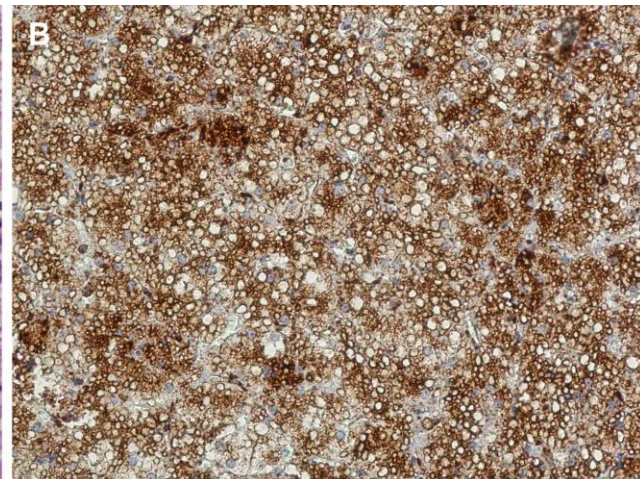
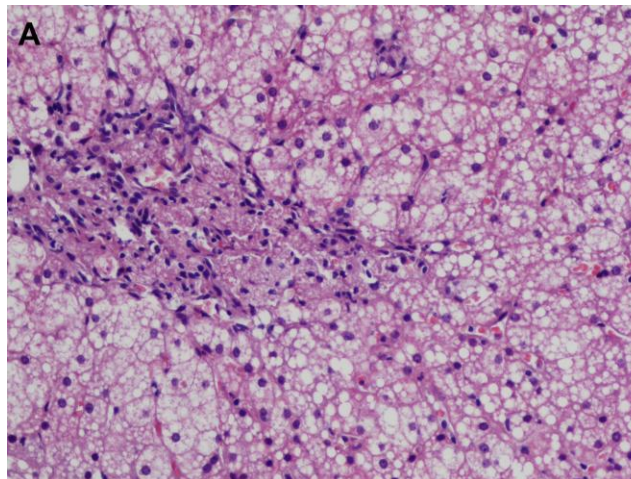
Case reports

- » hepatosplenomegaly
- » dyslipidemia
- » cholestatis

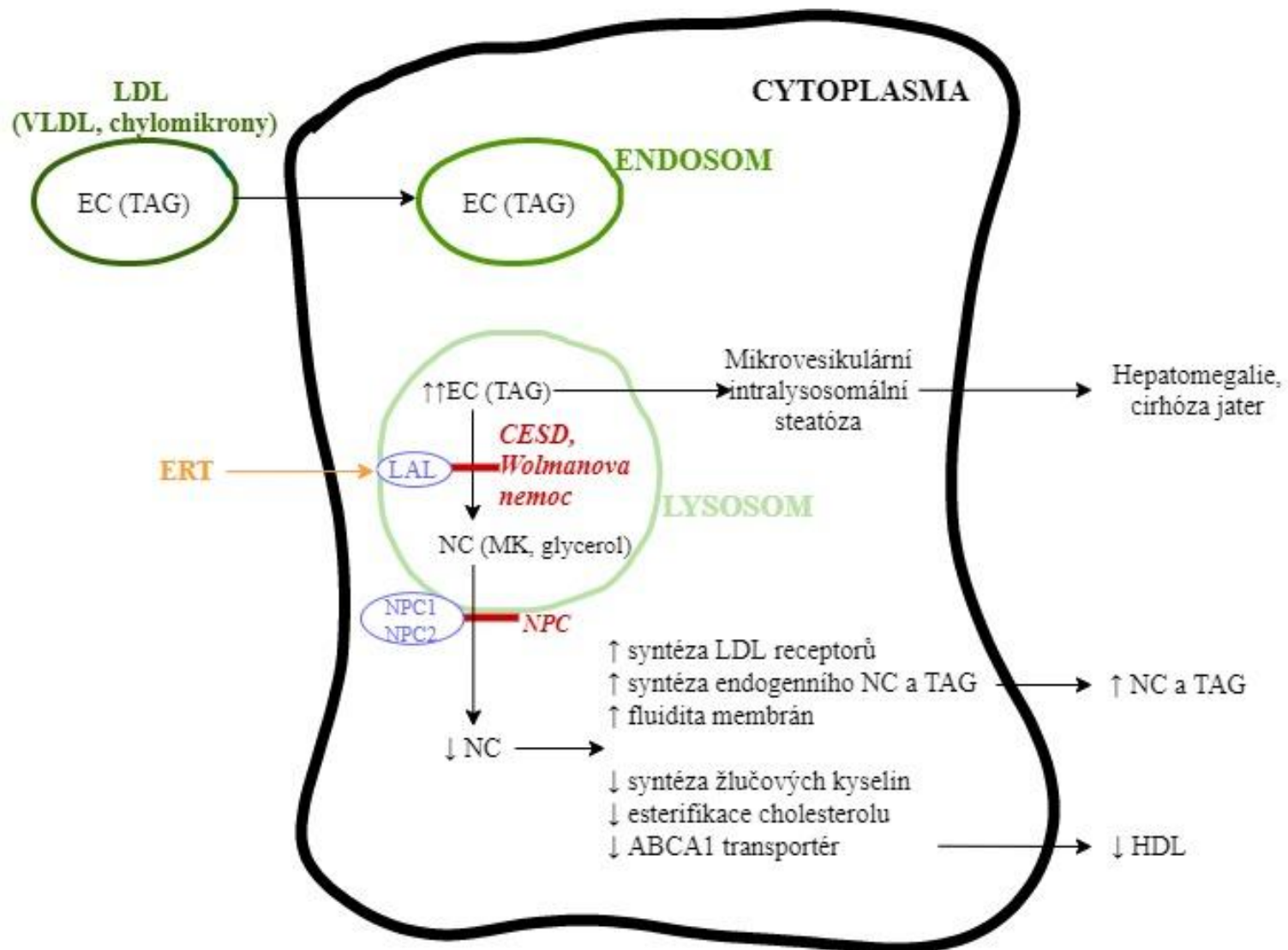
age 6 weeks



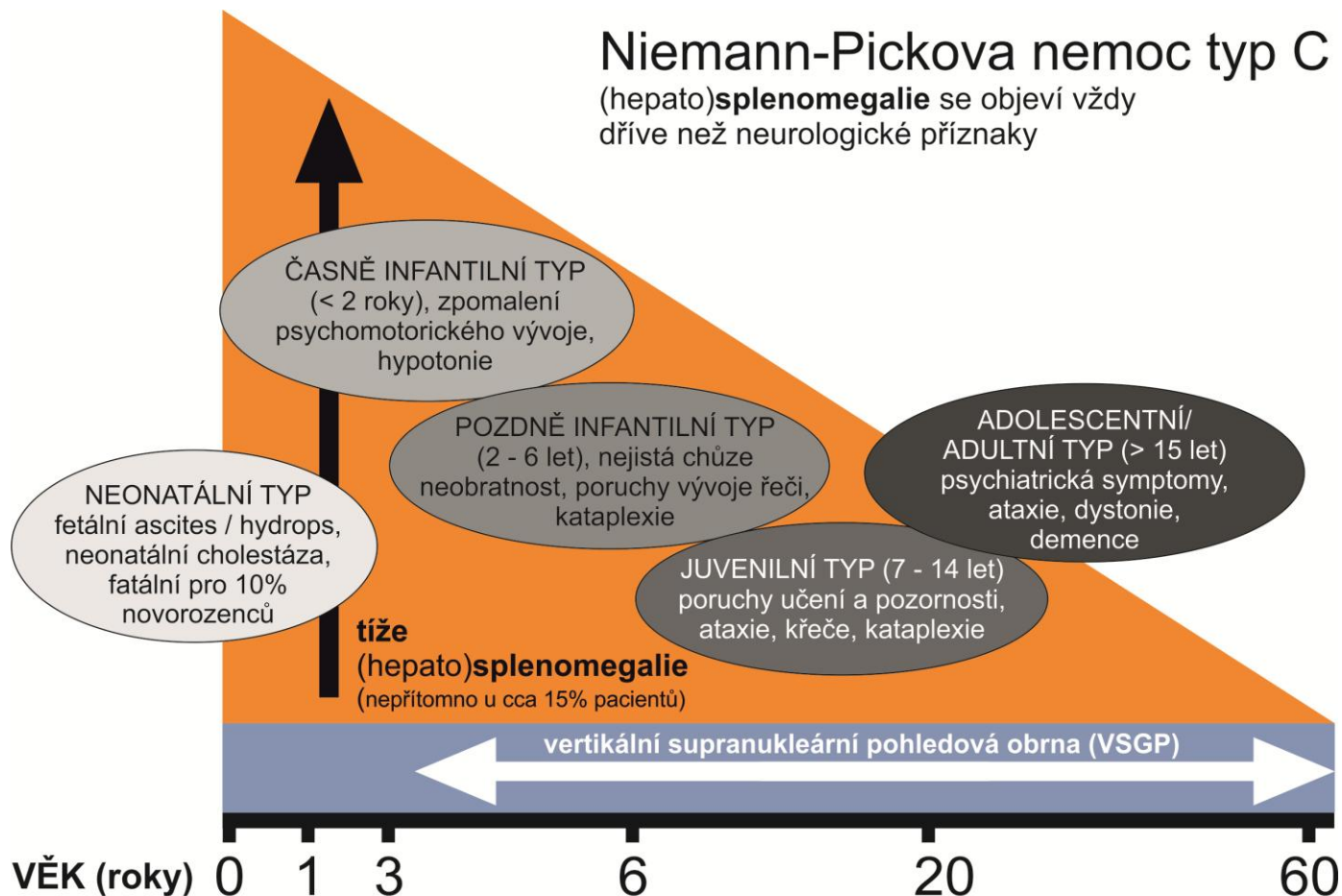
- » hepatosplenomegaly
- » dyslipidemia



Intracellular cholesterol metabolism



Niemann-Pick type C



Lisosomal acid lipase deficiency

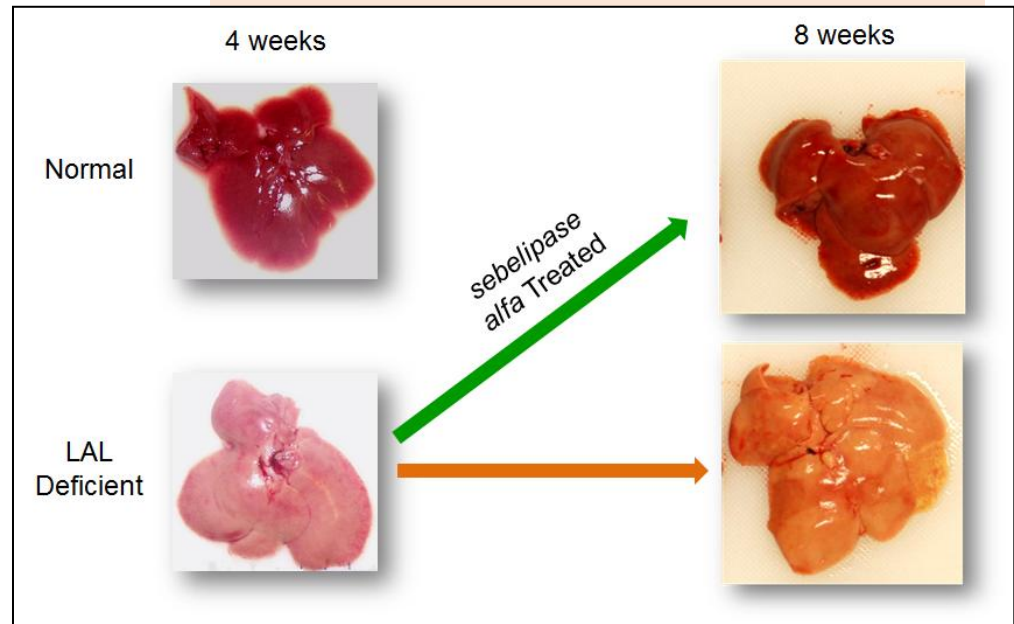
ERT - ***sebelipase alfa***- ***SBC 102*** - rekombinantní enzym

Preclinical studies

hepatopathy

FTT
diarrhoea
hepatopathy

- Terminal mannose/GlcNac and mannose-6-phosphate (M6P) for targeted delivery
- Uptake into key cells, including macrophages
- Lysosomal localization demonstrated
- Corrects enzyme deficiency

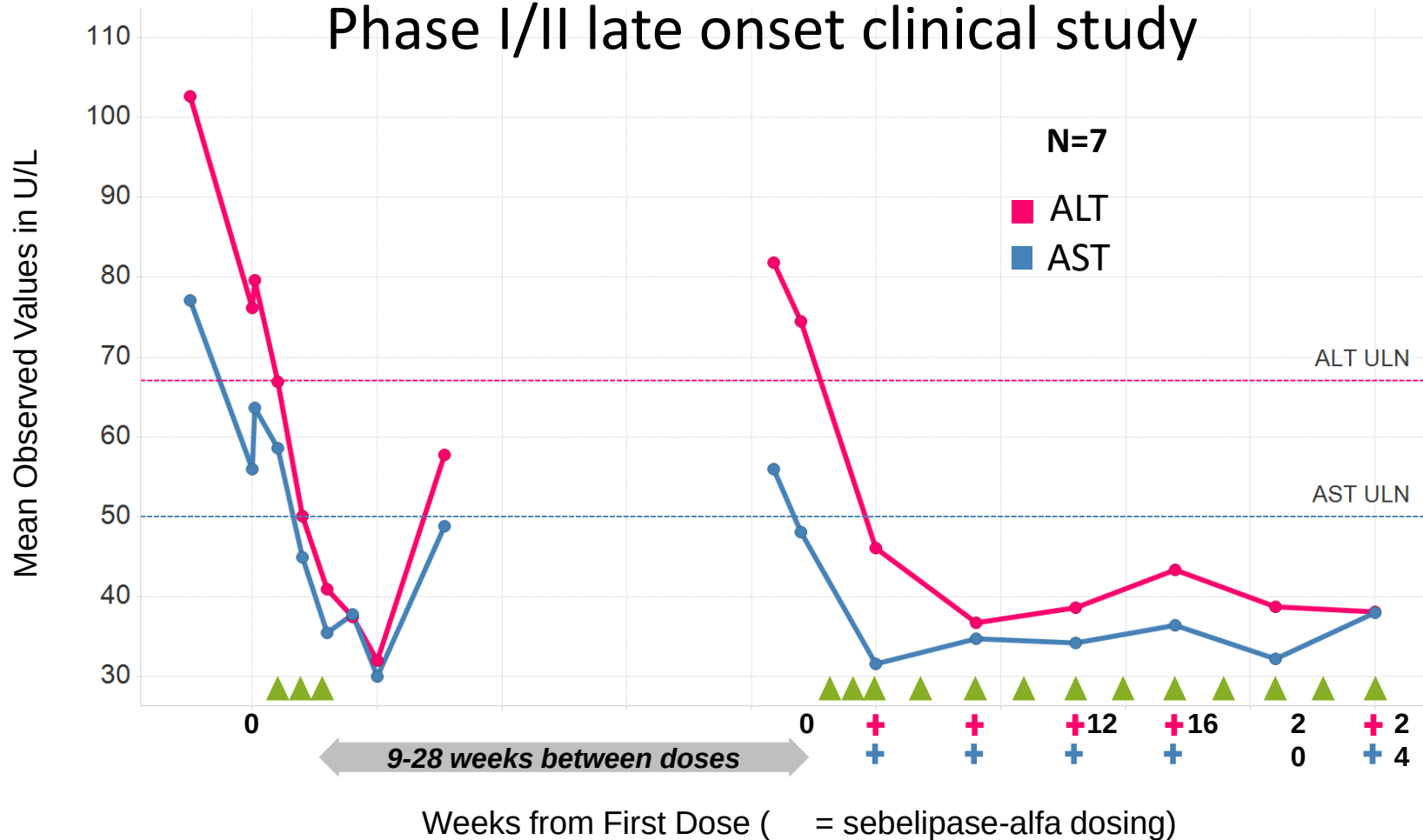


sebelipase alfa 5mgkg⁻¹ jednou týdně po dobu 4T

Sebalipase alfa since 2015

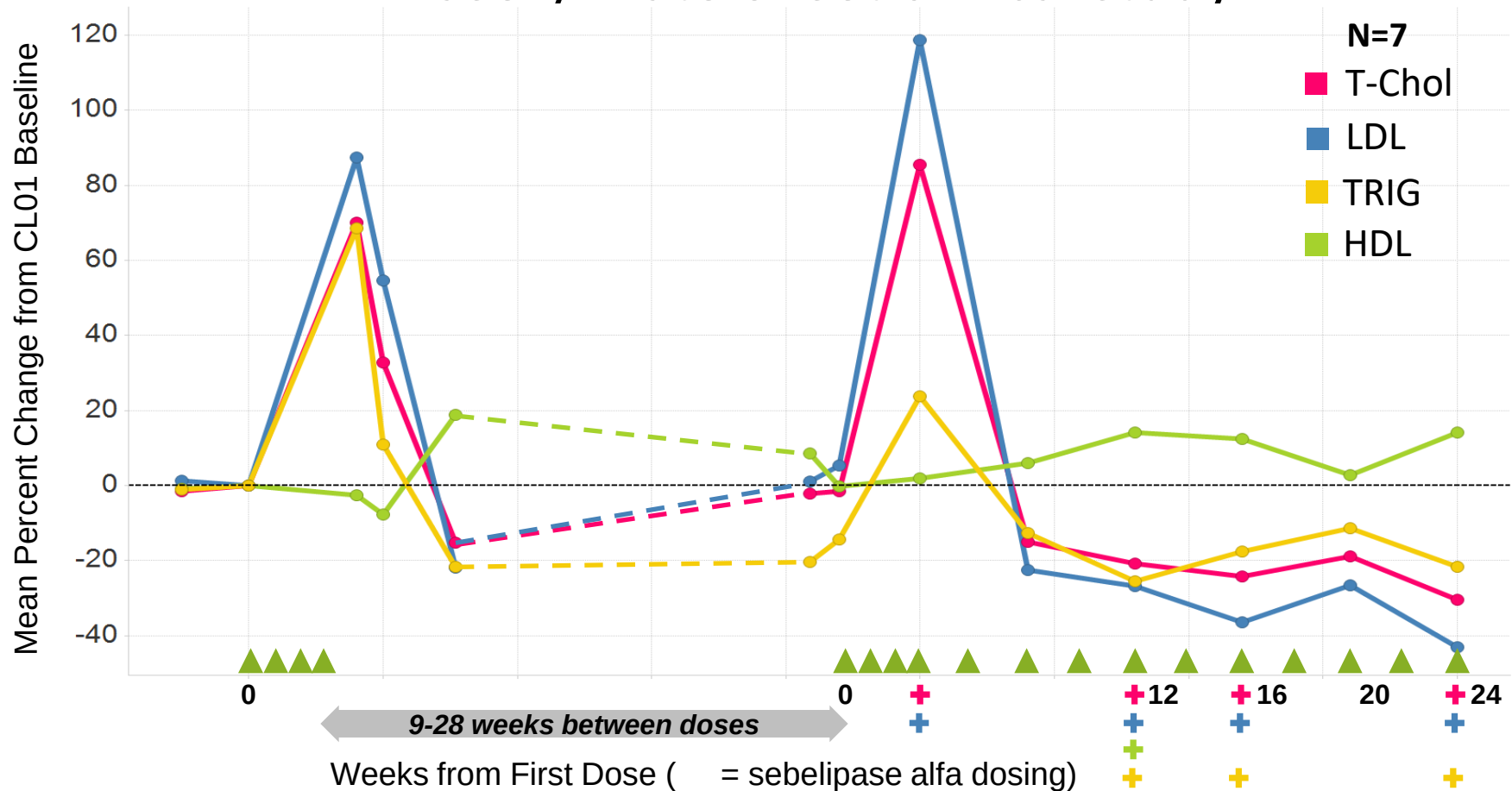
Lisosomal acid lipase deficiency

Sebelipase alfa: Effects on Transaminases in Phase I/II late onset clinical study



Lisosomal acid lipase deficiency

Sebelipase alfa: Effects on Dyslipidemia in Phase I/II late onset clinical study



CL04 Change from CL01 Baseline has $p \leq 0.05$ as indicated: TCHOL LDL TRIG HDL

Case reports

» hepatosplenomegaly
» thrombocytopenia

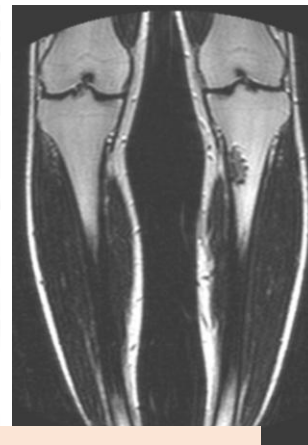
» hepatosplenomegaly
» thrombocytopenia
» hypotonia, delayed development



Bone infarct



Osteolytic lesions



age 3.5 years

Case reports

- » splenomegaly
- » neuropathy/muscle weakness
- » umbilical hernia
- » interstitial pneumonitis

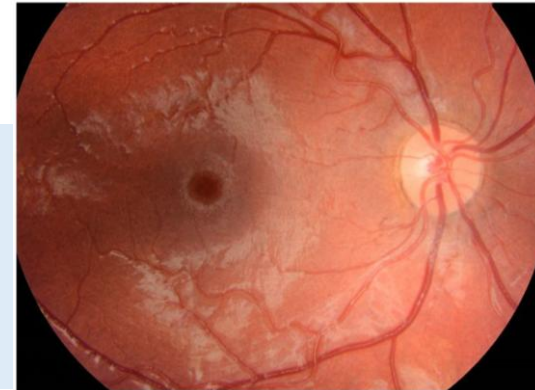


age 3 years



age 4.5 years

- » hepatosplenomegaly
- » FTT
- » neurodegeneration
- » cherry red spot



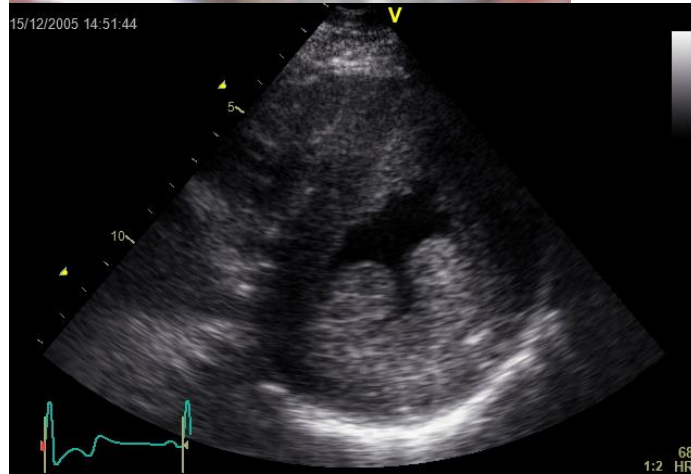
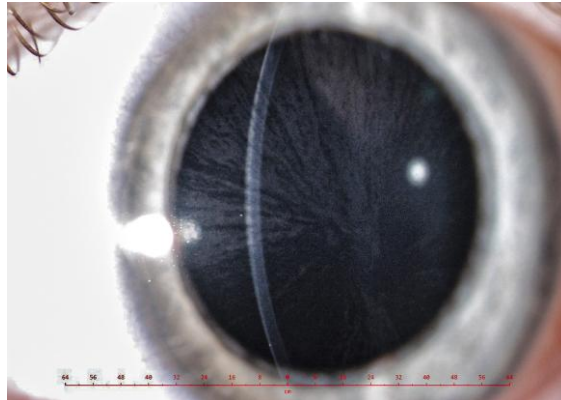
age 2 years

Case report



Male patient

- » acroparesthesia since 5 years of age
- » hypohidrosis
- » angiokeratoma since 8 years
- » cornea verticillata
- » hypertrophic cardiomyopathy since 16 years
- » iktus/stroke at 22 years
- » ↓ glomerular filtration at 35 years

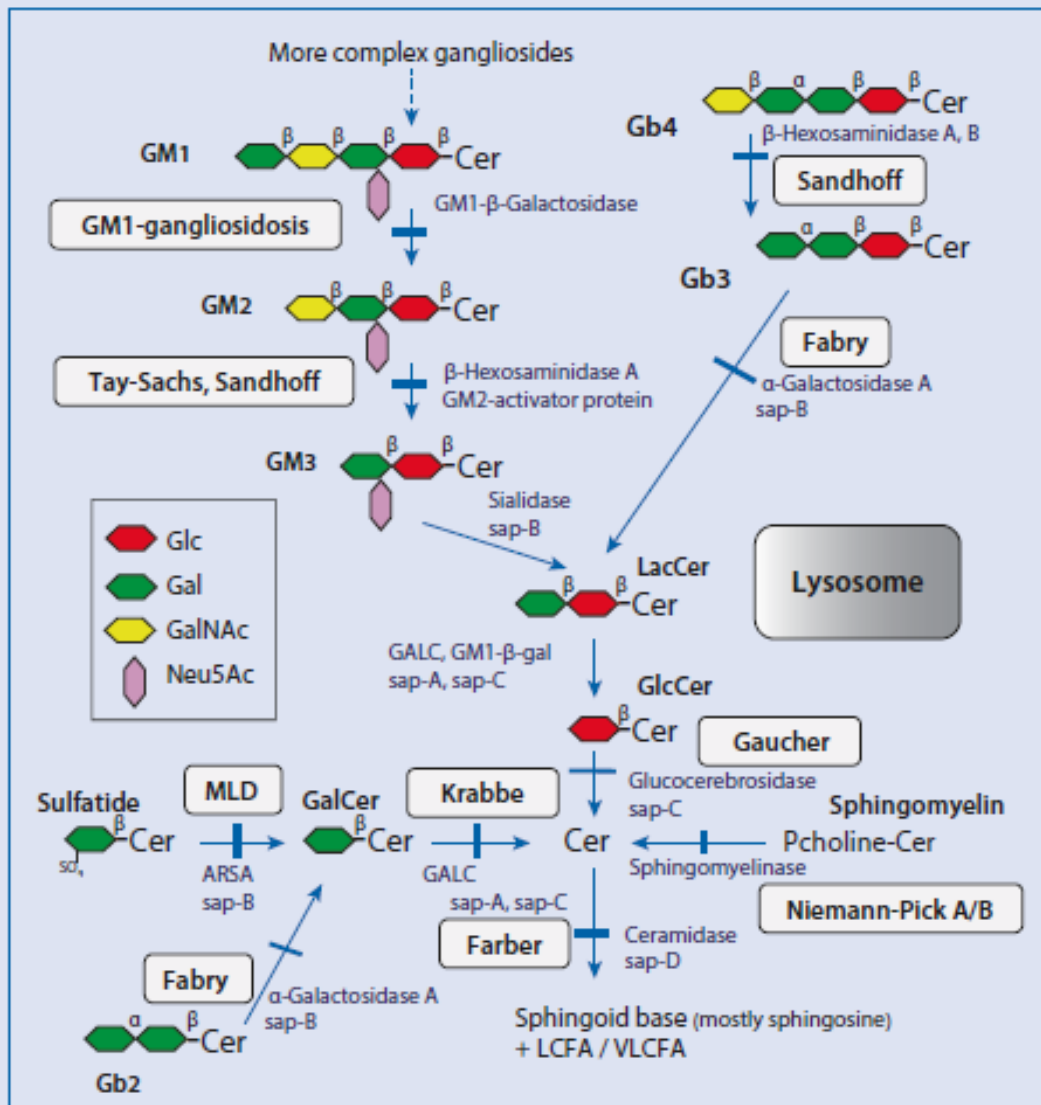


Case report

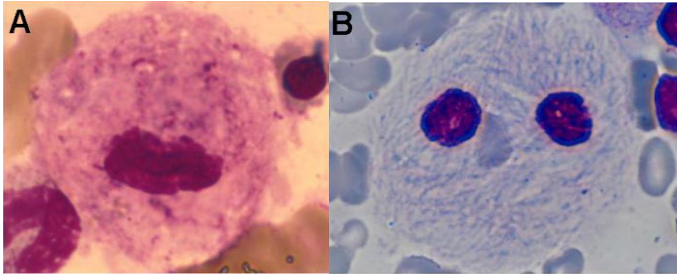
Gaucher dis. type 1 and 3

Niemann-Pick type A/B

Fabry dis.



Gaucher disease - ERT



Bone marrow – Gaucher cells

16m dg.



15m on ERT→

agluCerase since 1991
imiglucerase 1994
velaglucerase 2010
taliglucerase alfa 2012
miglustat (SRT) 2012
eliglustat (SRT) 2015



Case report

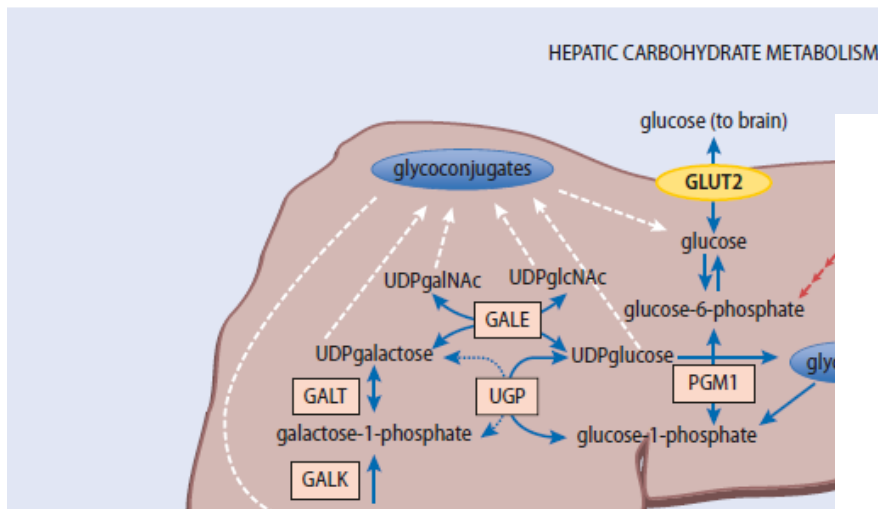
- » vomiting Day 4
- » weight loss
- » jaundice
- » hepatomegaly
- » cataract
- » E.coli sepsis

ALT 3.4 $\mu\text{kat/l}$ (N<0.6)
AST 4.7 $\mu\text{kat/l}$ (N <0.63)
Bilirubin 532 $\mu\text{mol/l}$ (N <100)
Conj. bilirubin 42 $\mu\text{mol/l}$ (N <20%)
Glycémie 0.6 mmol/l (N 3.3-5.4)
INR 6.5 (N 0.8-1.2)
APTT >180s (N 26-40)
Ammonia 101 $\mu\text{mol/l}$ (N <80)



Galaktitol in urine (mmol/mol Kr.)
18.407 (<90)
Galaktose-1-phosphate in dry blood spot
(mmol/l) >0,5 (<0,2)
Galaktose in dry blood spot
(mmol/l) >0,5 (<0,2)

Classic galactosemia



» ↑ Galactitol:
toxic – liver, kidney, lens, brain

Obsah galaktózy v mg ve 100 ml vybrané výživy nebo 100 g potravin

Výživa/výrobek/potravina	Obsah galaktózy v mg ve 100 ml výživy nebo 100 g potravin
Mateřské mléko	3500
Mléko kravské	2500
Tvaroh nízkotučný	1836
Jogurt (3,5%)	1800
Parmazán	472
Sýr Eidam	427
Hořká čokoláda	330
Čočka červená	303
Čočka hnědá	236
Hrášek zelený vařený	50
Vejce (žloutek/bílek)	16/0,3
Kiwi	42
Hrušky	17,6
Pomeranč	13,3
Jablka	3,1-7,1
Kapusta	42
Květák	25
Brokolice	15
Mrkev	13
Kukuřice	11
Mandle se slupkou	152
Ořech lískový	72
Chléb	12,5

Dlouhodobá prognóza u 130 pacientů s galaktosémií (upraveno dle Coss KP. et al., 2013)

Kognice	
- IQ pod 70	31%
- IQ 70-79	26%
- IQ 80-89	25%
- IQ 90-109	12%
- IQ 110-119	7 %
Porucha řeči	50 %
Ataxie	6 %
<u>Hypergonadotropní hypogonadismus u dívek</u>	91 %
<u>Osteopenie/osteoporóza</u>	29 %
Katarakta	8 %

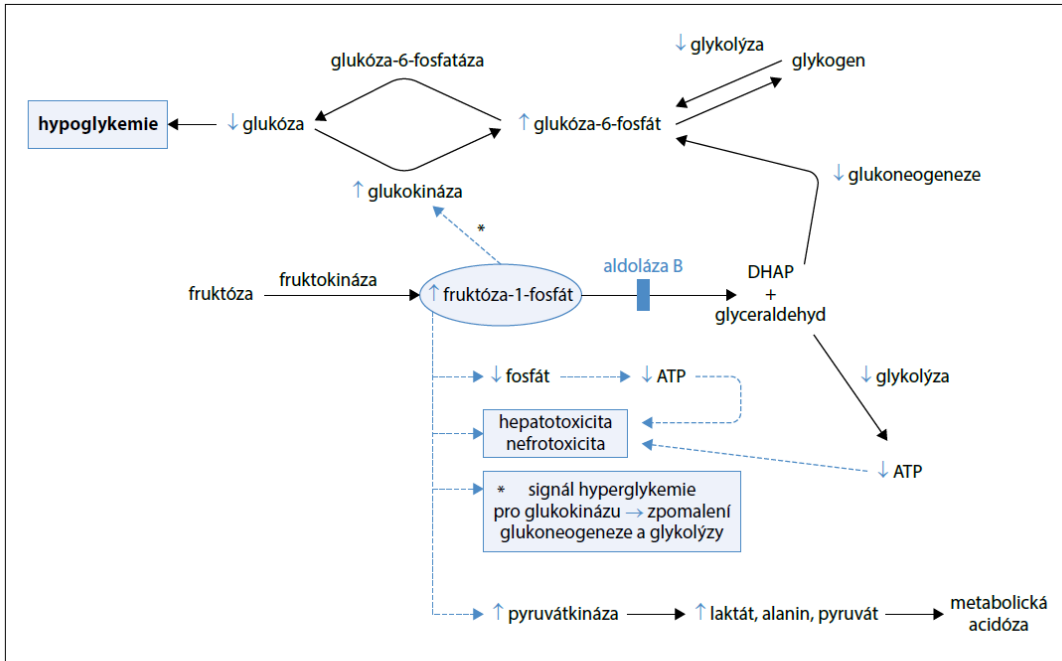
Case reports

- » vomiting since 6 weeks of life
- » failure to thrive (FTT)
- » hepatomegaly
- » hepatopathy/liver failure
- » hypoglycemia
- » hypophosphatemia
- » Fanconi syndrome

12 years, medical history

- » fruit intolerance
- » diarrhea
- » FTT during infancy
- » absence of dental caries

HIF (1:20.000)



Obr. 18.31 Schematické znázornění patofyziologie hereditární fruktóзовé intolerance

ATP – adenosintrifosfát, DHAP – dihydroxyacetonfosfát

Fruits and vegetables	Fructose content(g)
	in 100 g food
Honey	39
Raisins	33
Dried dates	31
Dried apples	29
Dried figs	25
Jams	20
Grapes	13.6
Soft drinks	12.5
Dried plums	11
Pears	7
Apples	6
Cherries	6

5-10 g fructose/day –
nausea, vomiting, bloating,
chronic diarrhea, hepatopathy, hepatomegaly, jaundice

>10 g fructose/day –
Reye-like syndrome

Glycogen

*Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht vorbehalten.*

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY JUNE 22 1957

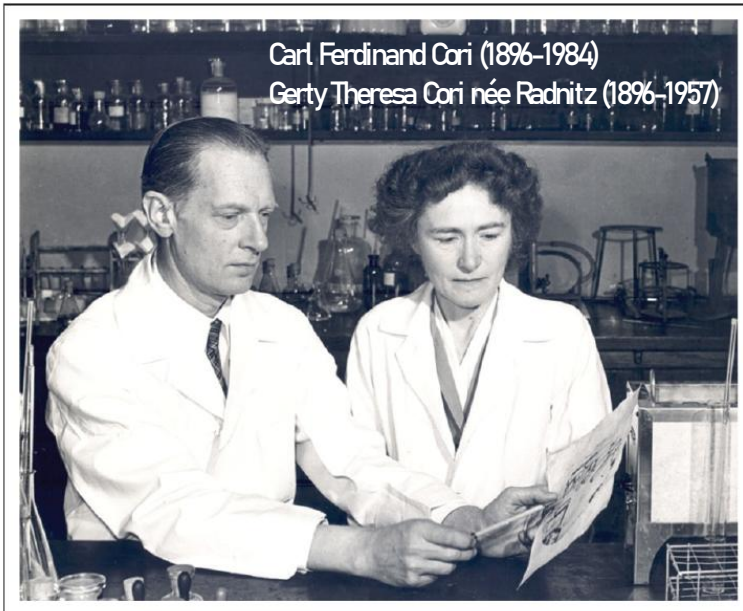
CLAUDE BERNARD AND THE DISCOVERY OF GLYCOGEN A CENTURY OF RETROSPECT*

BY

F. G. YOUNG, D.Sc., Ph.D., F.R.S.

Department of Biochemistry, University of Cambridge

sugar-forming substance –
„la matiere glycogene“ 1857



Carl Ferdinand Cori (1896–1984)

Gerty Theresa Cori née Radnitz (1896–1957)

Carl and Gerty Cori, Science History Institute, Bernard Becker Medical Library, Washington University School of Medicine.

XX.

Hepato-Nephromegalia glycogenica. (Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren.)

Von

E. von Gierke.

Aus der Prosektur des Städtischen Krankenhauses Karlsruhe i. B.
(Vorstand: Prof. Dr. v. GIERKE.)

Mit 1 Abbildung im Text und Tafel XVI.

(Eingegangen am 21. März 1929.)



Glycogen – 30000-60000 glc residue

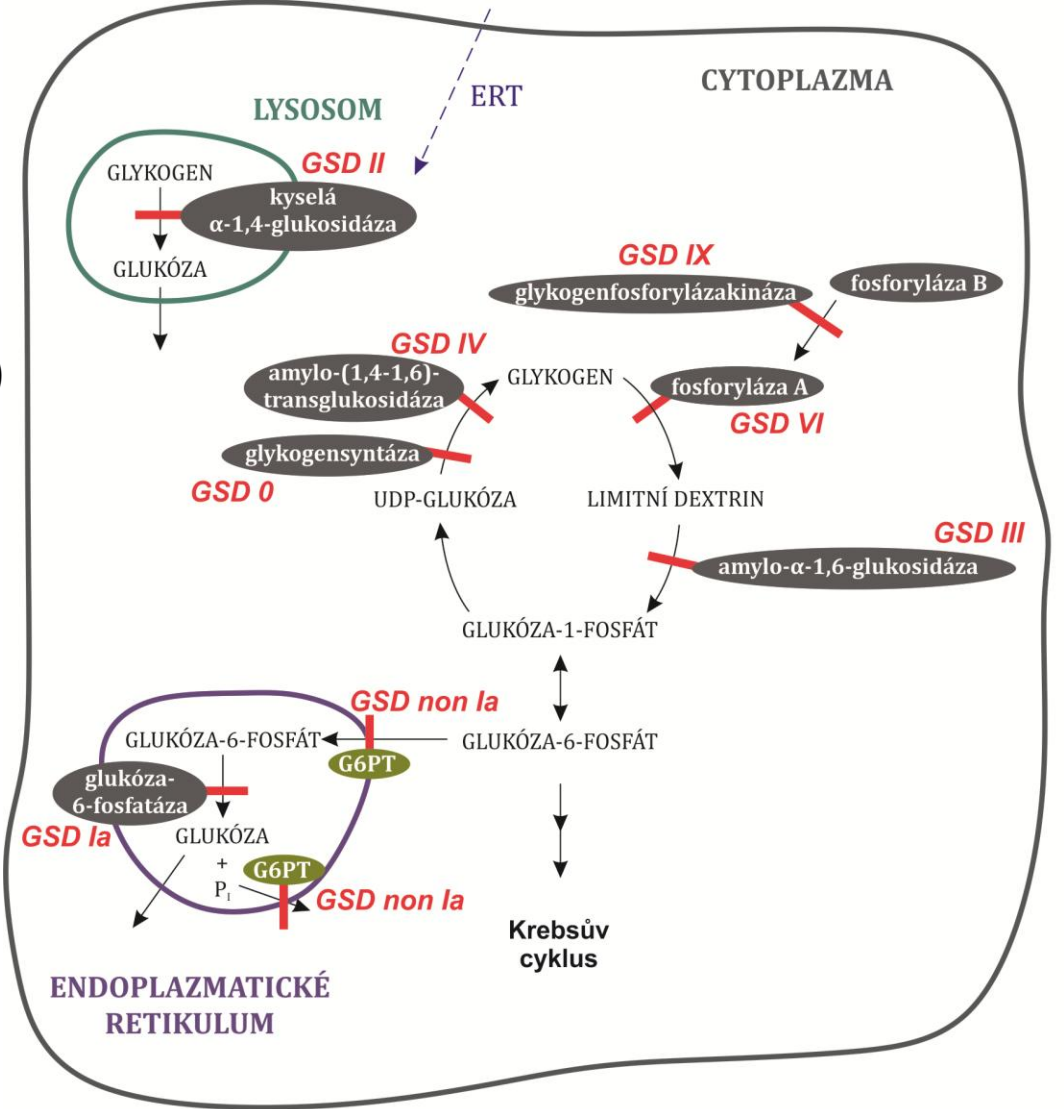
glycogen in liver 8-10 % of weight (150g)
glycogen in muscles 2 % of weight (1000g)

molekula
glykogenu

glykogenin

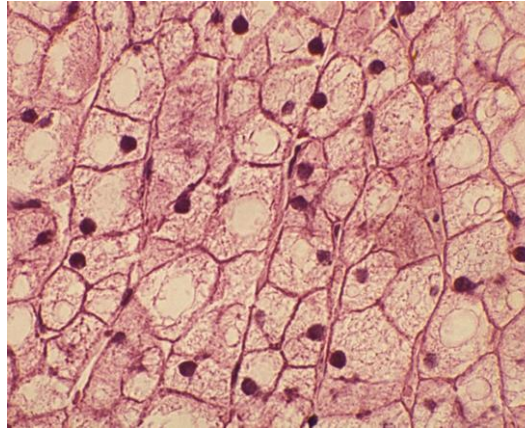
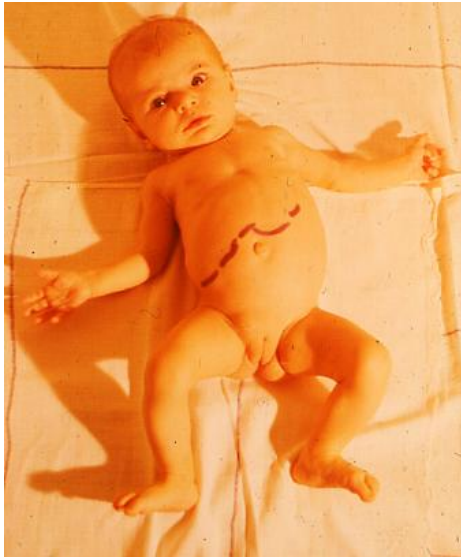
amylóza

amyllopektin

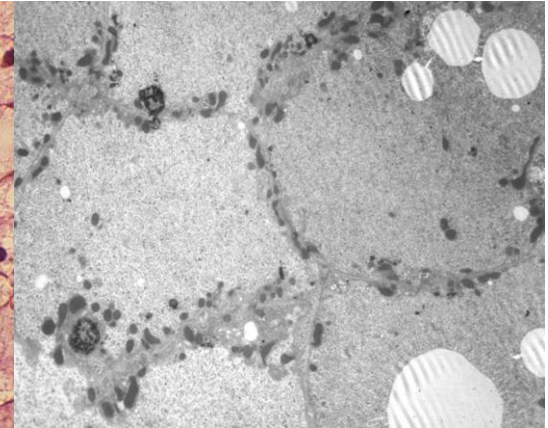


Honzík, Zeman ed. (2016) DMP v kazuistikách

Glycogenosis type Ia

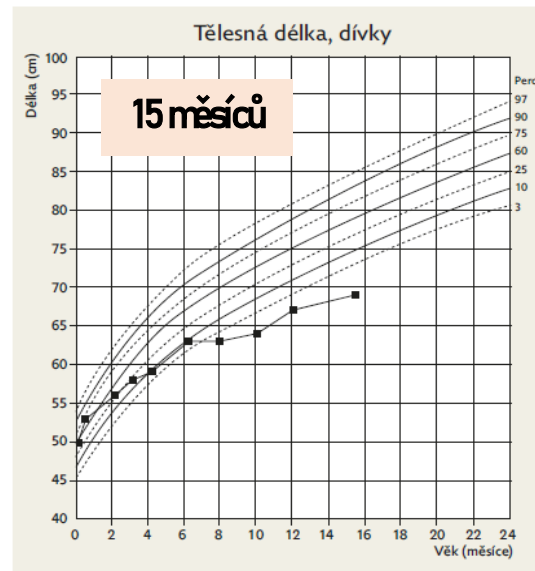


Světelná mikroskopie (H&E, 400x)



ELM (3000x)

- hepatomegalia
- hepatopathy
- growth failure
- dyslipidemia
- hypoglycemia
- hyperuricemia
- lactic acidosis



Late dg at the age of 15 months

Boris Senior, M.D.,* and Liliane Loridan, M.D.

BOSTON, MASS.

April, 1969
The Journal of PEDIATRICS 529

Gluconeogenesis and insulin in the ketotic variety of childhood hypoglycemia and in control children

**Glycogenosis type Ia –
def glycogenolysis and
gluconeogenesis**

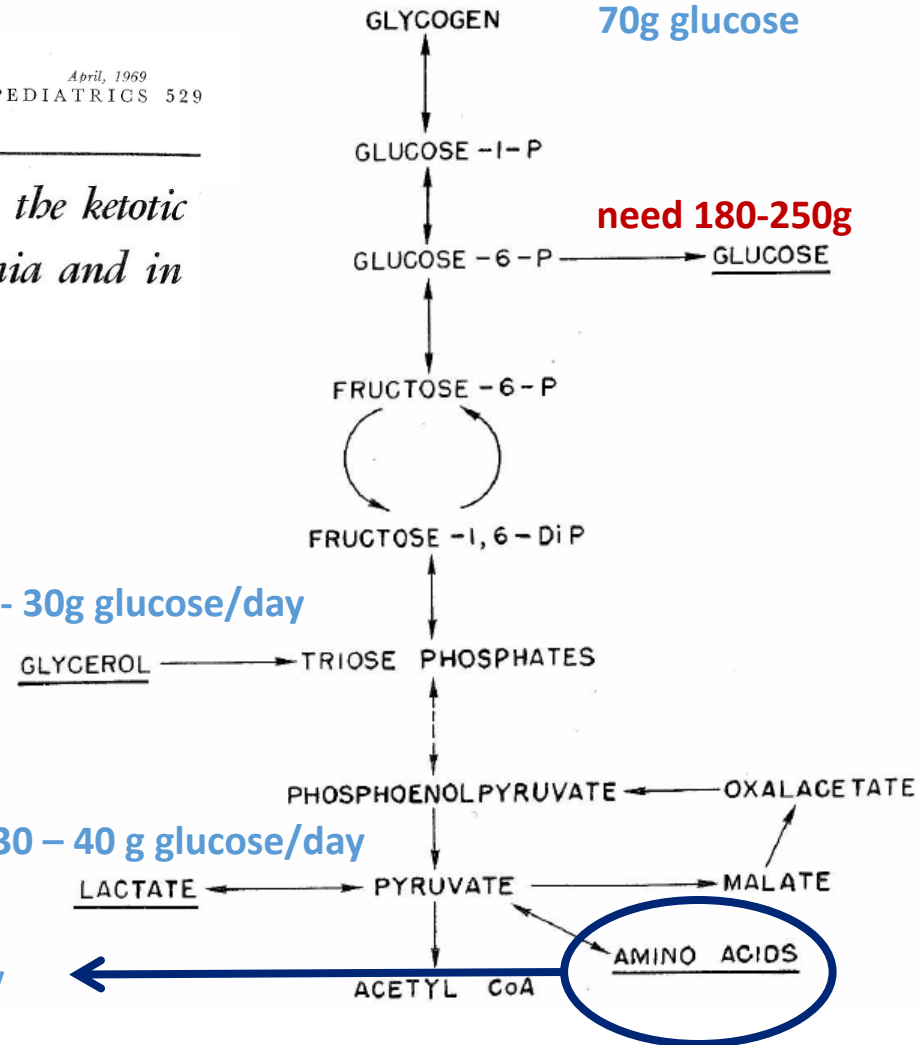
Enough for 8-10 hours

70g glucose

Create 20 - 30g glucose/day

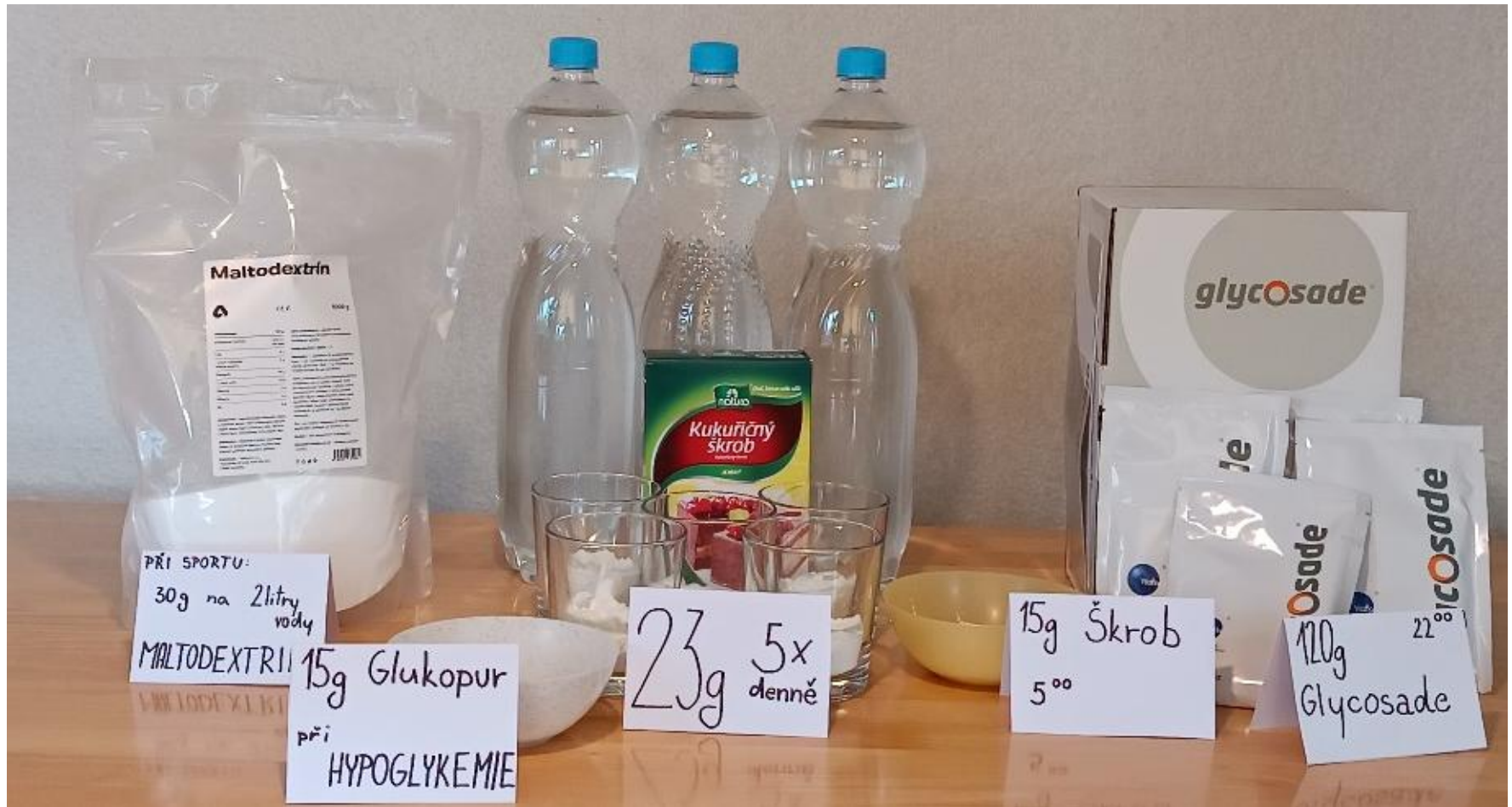
create 30 – 40 g glucose/day

Create 75g glucose/day



Liver glycogenoses – dietary regime

Daily routine, 20-year-old male, dg. GSD Ia – von Gierke
Nocturnal fasting interval 7 hours



Glycogenosis type III

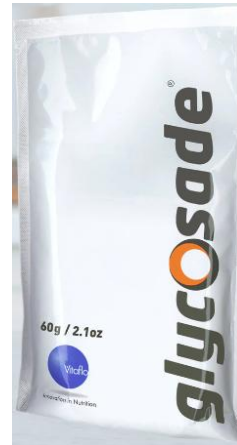
15 months



- hepatomegalia
- hepatopathy
- growth failure
- dyslipidemia
- hypoglycemia
- cardiomyopathy/myopathy (GSD IIIa)



45 years



Molecular Genetics and Metabolism Reports 32 (2022) 100904



Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgmr



Case Report

Improvement in hypertrophic cardiomyopathy after using a high-fat, high-protein and low-carbohydrate diet in a non-adherent child with glycogen storage disease type IIIa

Burcu Kumru Akin^{a,*}, Burcu Ozturk Hismi^b, Anne Daly^c



Summary of publications on dietary intervention and outcomes in GSDIII.

Author/year	Number of patients/age	Dietary treatment	Outcome
Dagli [7]	1 (23 years)	Protein: 30%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Valayannopoulos [8]	1 (2 months)	Lipid: saturated and carbohydrate: 70% Protein: 15%	Cardiomyopathy improved Insulin and CK levels decreased
Sentner [2]	1 (32 years)	Lipid: 65% (with synthetic ketone bodies) Carbohydrate: 20% Protein: 37% to 43%	Cardiomyopathy improved Body mass index decreased
Mayorandan [15]	2 (9, 11 years)	Lipid: 2%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Brambilla [9]	2 (5, 7 years)	Carbohydrate: 61% Protein: 7 g/kg/per day Lipid: 8 g/kg/per day	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Francini-Pesenti [16]	1 (34 years)	Carbohydrate: 0.4 g/kg/per day Protein: 25%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Marusic [14]	1 (15 years)	Lipid: 60%	Cardiomyopathy improved
		Carbohydrate: 15% Protein and lipid: allowed ad libitum with olive oils and medium chain triglyceride Carbohydrate: limited to 20 g/per day Protein: 11% Lipid: 87%	CK levels decreased
		Carbohydrate: 2%	Cardiomyopathy improved

Glycogenosis type IX; n=51 patients (45 GSD IXa)

Magner M et al. in preparation

Patients 1973-2022

ČR 40x

Chorvatsko 5x

Srbsko 5x

Slovinsko 1x

Příznak	Medián	Min/Max
první projev	1,7 let	0-7 let
dg zpoždění	0,5 roku	0-13 let
věk poslední kontroly	14,4 let	1,5-77 let
sledování	8,7 let	0-48,2 let

3,5years old boy dg. delay 10months

Height 92cm (z-2,42SD)

Liver +5cm

ALT 5.06 ukat/l – infection ↑25x

AST 4.87 ukat/l

Chol 6.19 mmol/l

TAG 4.78 mmol/l

↓glc po 12h lačnění



První příznak	%
hepatomegalie	63
hepatopatie	50
hypoglykemie	23
porucha růstu	17
V době diagnózy	%
hepatomegalie	70
Ø+4 cm pod oblouk	0-12 cm
hepatopatie	87
Ø6x nad horní hranici	0-41x
hypoglykemie	45
porucha růstu	31

Case report

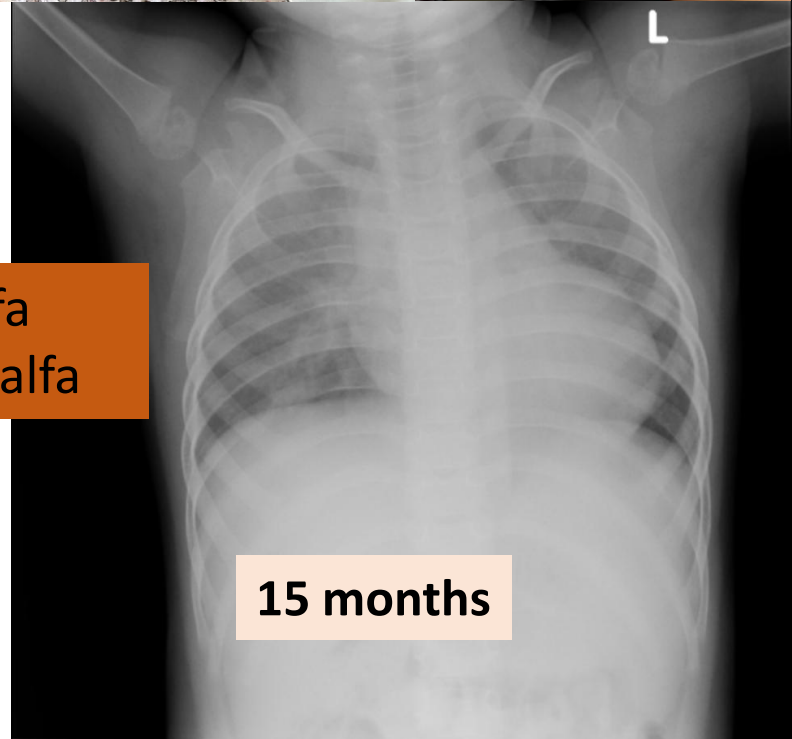
Infantile form

- severe hypotony (floppy)
- hypertrophic CMP
- hepatomegaly

7 months



alglukosidáza alfa
avalglukosidáza alfa



15 months

Pompe disease – infantile form

A study of 11 children with infantile PD who survived ERT (Prater et al. 2012)

- positive prognostic markers: early initiation of ERT, CRIM+
- improvement of heart parameters and gross motor skills
- complications: nasal speech, residual muscle weakness, ptosis, osteopenia, hearing impairment, dysphagia, risk of arrhythmia

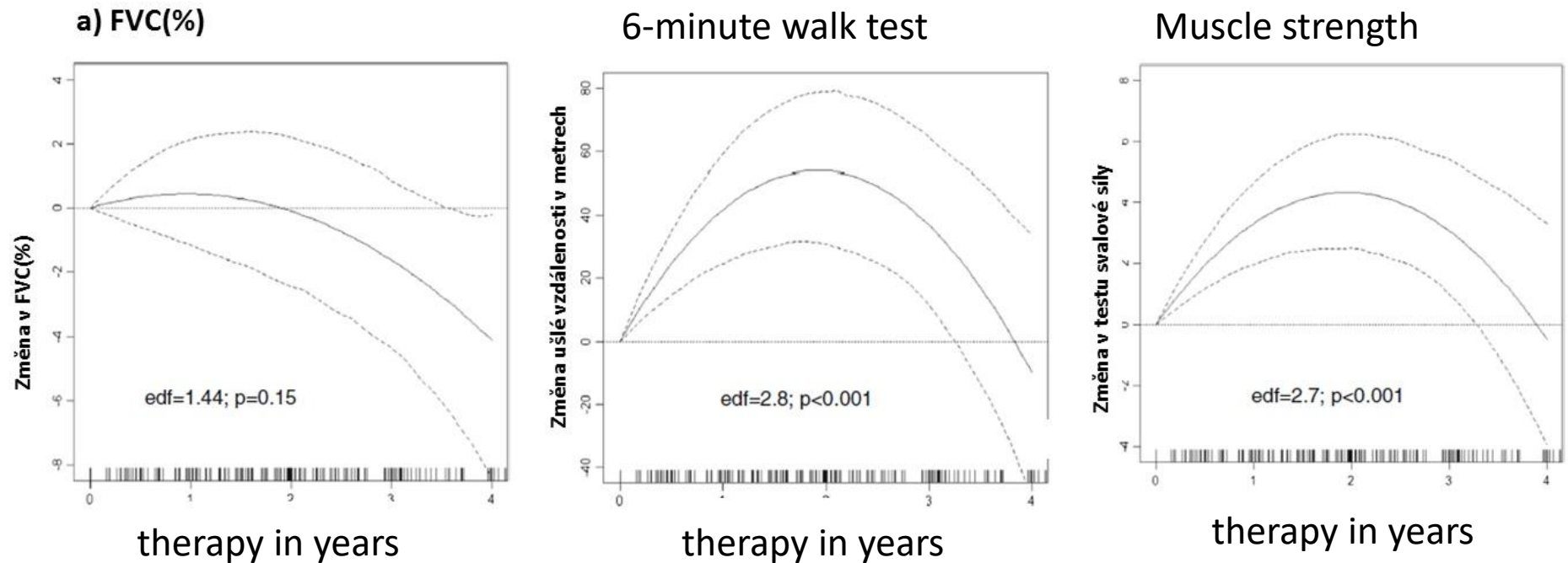
The most successful combination of immunomodulating treatment and ERT in the presence of antibodies:

rituximab and metotrexat±IVIG

(Messinger et al. 2012; Mendelsohn et al. 2009)

Pompe disease – late onset form

62 adult patients with the late form of Pompe disease



Improvement in 6-minute walk test and muscle strength ($p < 0.001$) on ERT. Improvement observed in the first two years of treatment.

Case report

- » DOB 2016 uneventful
- » clumsiness in toddlerhood
- » 2017 pinching of the third finger in a drawer (left hand)
- » 2017, 2019 a 2020 hand contractures release surgery (2x Left hand a 1x right hand)
- » 2020 referred to rheumatology after the third surgery



Rheumatology

- » no arthritis
- » splenomegaly +2cm
- » umbilical hernia
- » adenoid hyperplasia

Case report

Massive, deformed metacarpal bones



Claw hand



*Plathyspondylia Th4-Th5
Flattened lumbar lordosis
Thoracolumbar junction kyphosis*



Upon diagnosis



- » clumsiness in fine and gross motor skills
- » delayed speech development
- » nonverbal component of DQ in the lower borderline range
- » contractures of both small and large joints, most pronounced in the upper extre.
- » mild conductive hearing loss

HSCT.....(age 5, 2021)

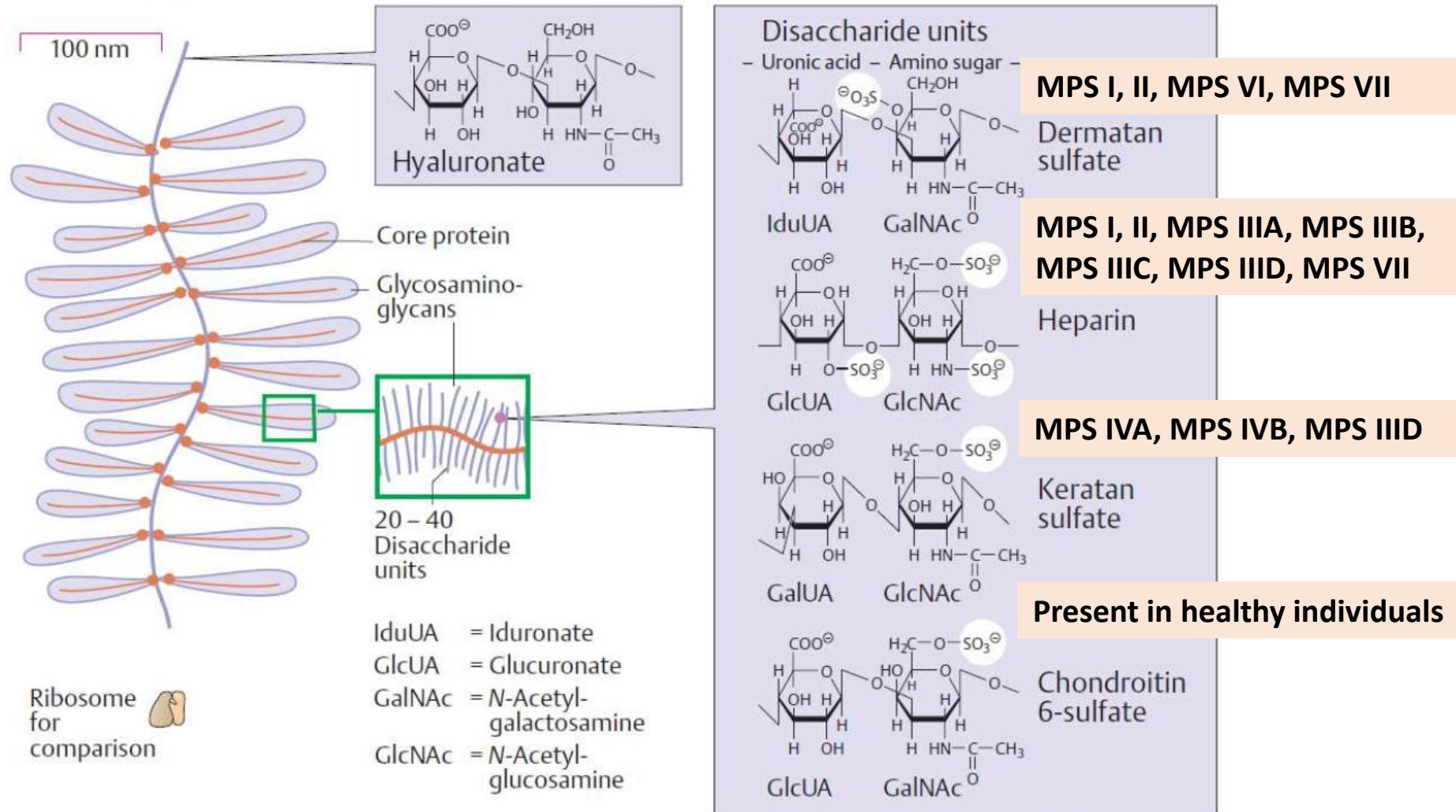


At the age 9 years

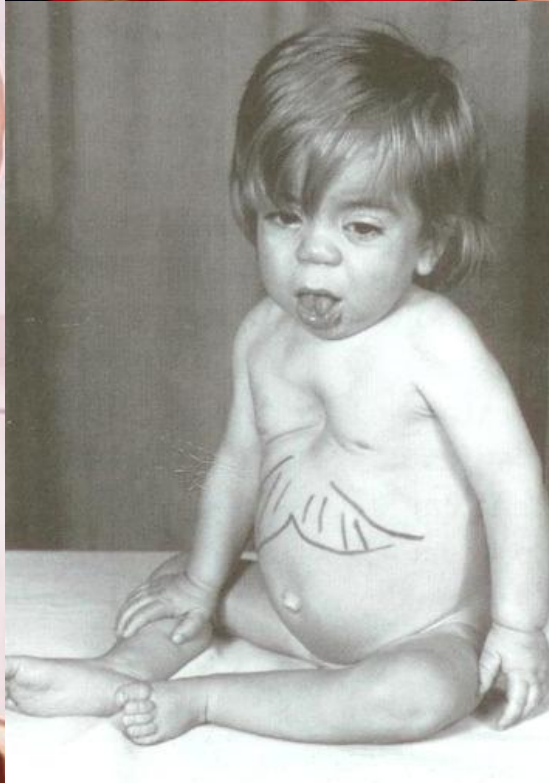
- borderline DQ
- develop. dysphasia
- contractures of the upper extremities
- weakness in fine motor skills
- second grade of primary school with teaching assistant

Mukopolysaccharidoses (MPS)

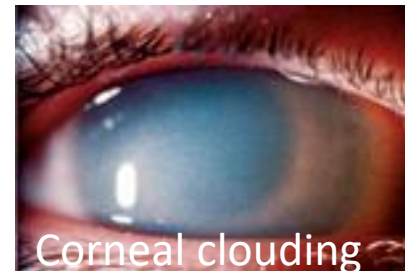
- C. Proteoglycans



Mukopolysaccharidoses (MPS)



- Macrocephaly
- Frontal bossing
- Coarse facial features
- Bushy eyebrows
- Hypertelorism
- Depressed nasal bridge
- Anteverted nostrils
- Macroglosy
- Gingival hyperplasia
- Pectus excavatum or carinatum
- Umbilical hernia
- Claw hand, wide wrist
- Recurrent mesotitis

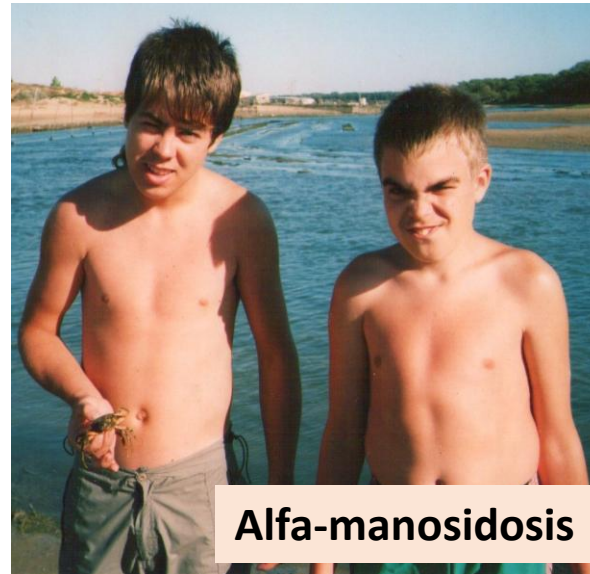
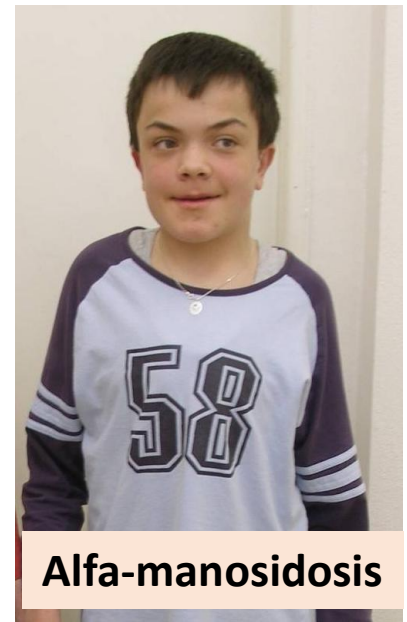
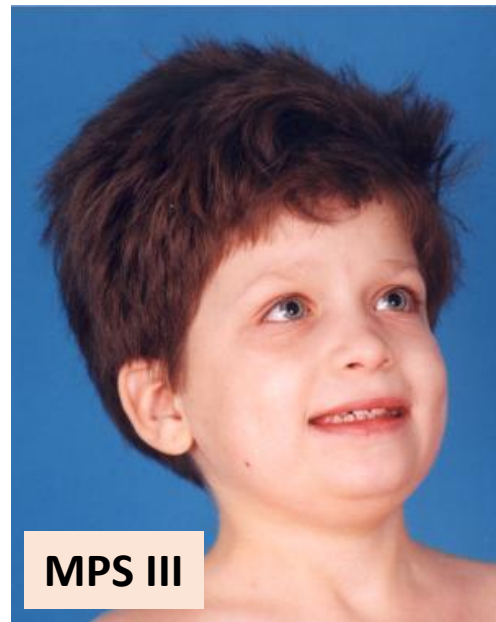


MPS – dysostosis multiplex

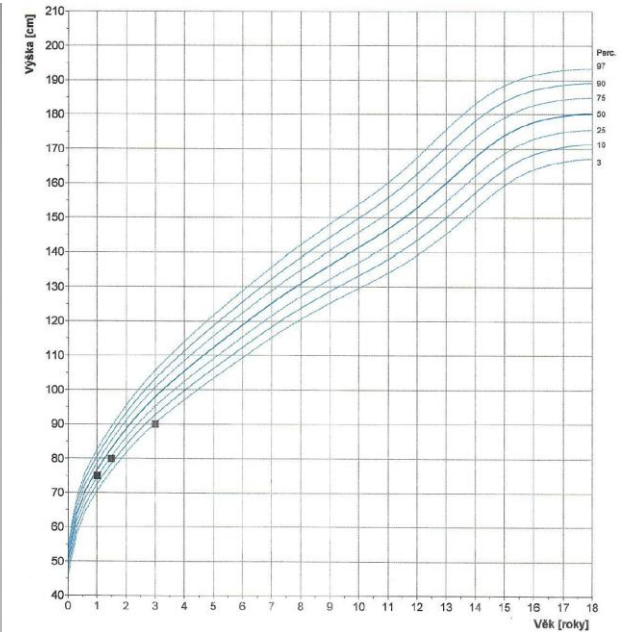
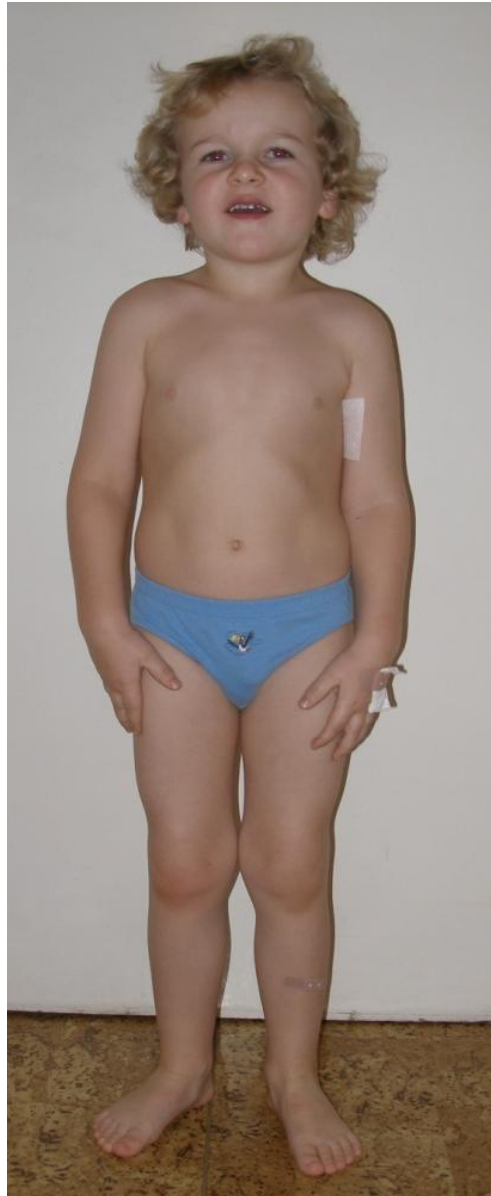
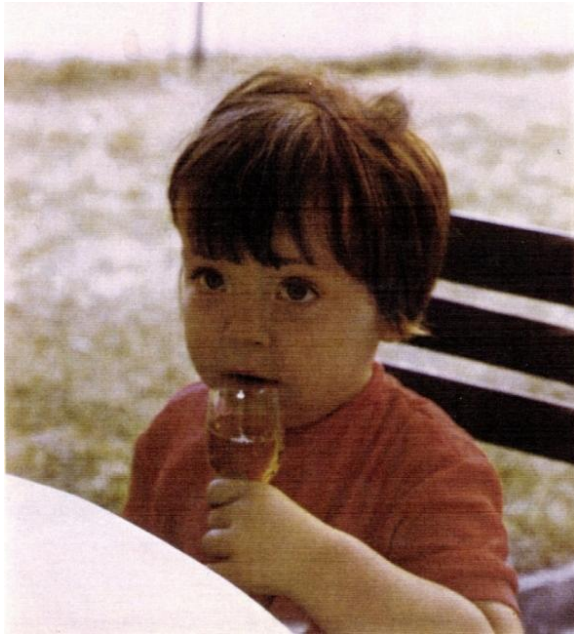


Defective endochondral and membranous growth

Lysosomal storage disorders



Lysosomal storage disorders



Late diagnosis

1 day



5 months



14 months



X-ray spine



9 months



11 months



Lysosomal storage disorders - HSCT

✓ **Lysosomal storage disorders**

- MPS typ I (Hurler, Hurler/Scheie)
- (MPS typ VI, VII)
- Alfa-manosidosis
- Morbus Krabbe
- Metachromatic leukodystrophy

✓ **Peroxisomal disorders**

- X-linked adrenoleukodystrophy



MPS I before HSCT



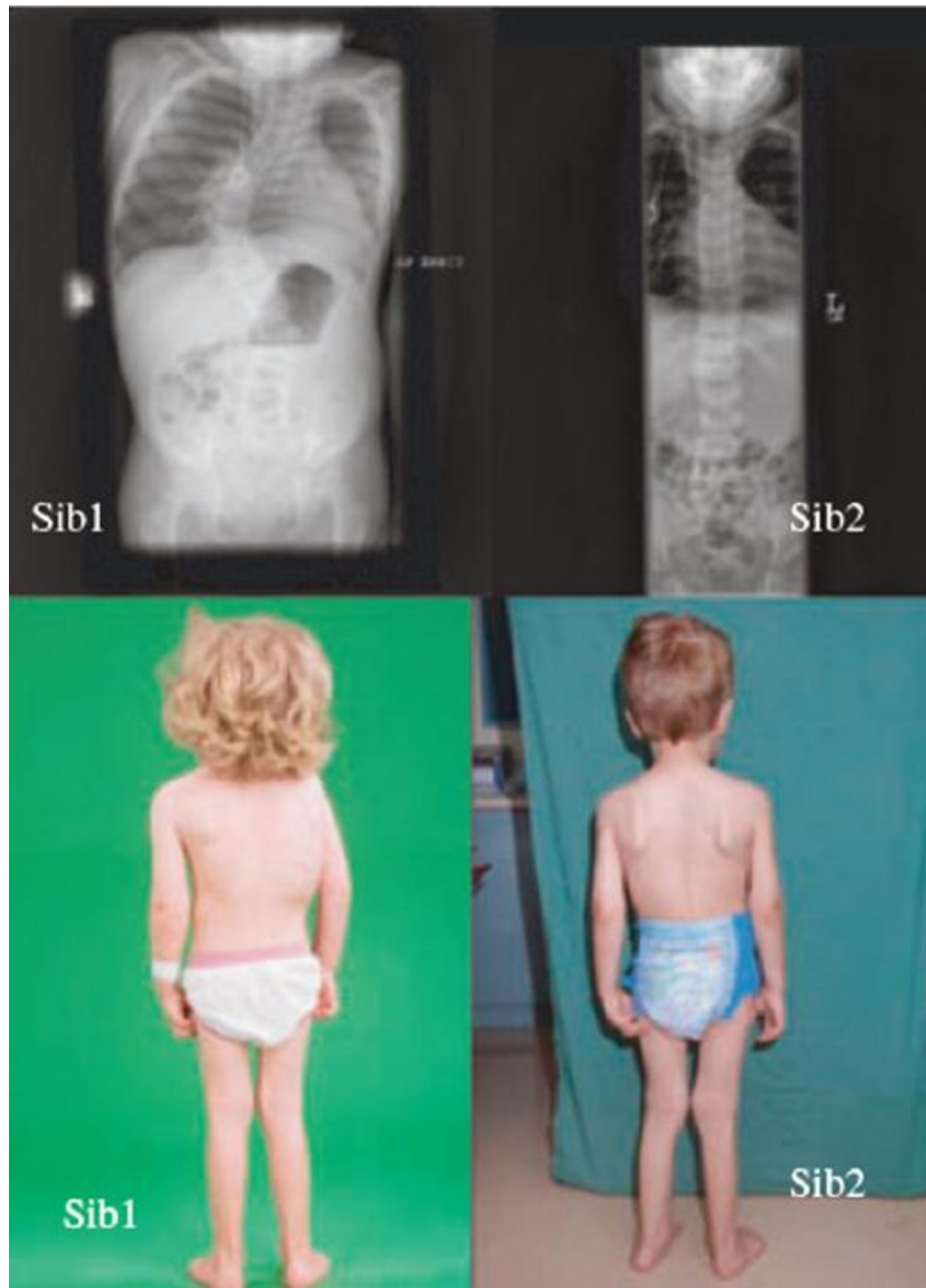
MPS I 6 years after HSCT



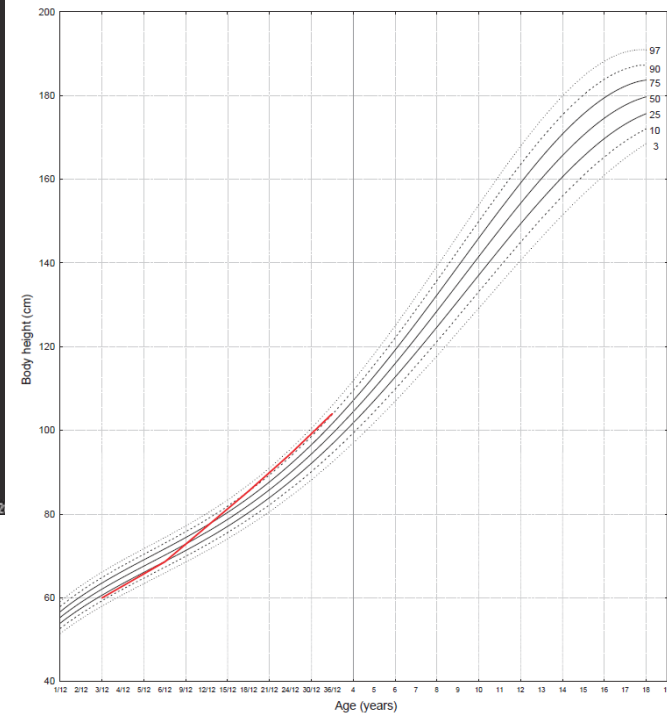
MPS I 4 years after HSCT

The importance of early therapy

Skoliosis in the older sister with MPS I at 3.6 years. The brother at the same age. The sister did not receive therapy, the boy received therapy early following prenatal diagnosis (182 weeks of laronidase treatment)



The importance of early therapy



MPS II

KPDPM VFN je členem MetabERN

MetabERN je Evropská referenční síť pro vzácná dědičná metabolická onemocnění

92 poskytovatelů zdravotní péče v 27 zemích a 41 patientských organizací

Web uvádí podrobnosti o cílech, aktivitách a poskytuje i edukační materiály

[MetabERN: European Refence Network for Hereditary Metabolic Disorders \(ern-net.eu\)](http://ern-net.eu)

VFN je jediným pracovištěm této sítě v ČR a slouží jako Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dědičná metabolická onemocnění (Věstník MZ ČR 1/2022)



⚙️ **Network**
Hereditary Metabolic
Disorders (MetabERN)

● **Member**
Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze —
Česká republika