

Mezinárodní doporučené postupy pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientů s klasickou galaktosémií

Co je obsahem:

shrnutí celosvětově používaných doporučených postupů pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientů trpících klasickou galaktosémií (CG, classical galactosaemia), které jsou v případech, kde je to možné, založené na důkazech, v ostatních případech na expertním názoru.

Komu jsou doporučené postupy určeny:

lékařům, nutričním terapeutům, psychologům, klinickým logopedům a dalším členům mezioborových týmů pečujících o pacienty s CG.

Síla doporučení:

v závorkách za každým z následujících doporučení je uvedena síla doporučení, tj. silně doporučováno: ++, diskrečně doporučováno: +. Síla doporučení je založena na dostupnosti důkazu svědčícího pro konkrétní doporučení. Síla doporučení je vždy diskreční, opírá-li se o expertní názor.

Doporučení:

prosím, přečtěte si doporučené postupy v plném rozsahu, protože poskytují nutné souvislosti a doplňkové informace pro jednotlivá doporučení. Pokud není uvedeno jinak, jsou doporučení 100% konsenzuální.

Poznámka:

tyto doporučené postupy shrnují důkazy v předem definovaných oblastech s platností k říjnu roku 2015 a jejich aktualizace je plánována v dalších deseti letech.

Doporučení

Diagnostika

Doporučení #1 (+)

Lékaři by měli potvrdit diagnózu CG stanovením aktivity enzymu GALT (galaktóza-1-fosfáturidiltransferázy) v červených krvinkách (deficit enzymu či jeho signifikantně snížená aktivita) a/nebo analýzou genu *GALT*. Potvrzení diagnózy pouze genetickou analýzou je možné za předpokladu, že detekovaná patologická varianta genu *GALT* je klasifikována v databázi genetických variant jako varianta způsobující onemocnění (Calderon et al. 2007; http://www.arup.utah.edu/database/galt/galt_welcome.php) a každý z biologických rodičů je nositelem jedné varianty.

Doporučení #2 (expertní názor, +)

Lékaři indikují léčbu pomocí diety s omezením galaktózy pacientům, u nichž je aktivita enzymu GALT v erytrocytech nižší než 10%, a/nebo se vyskytuje patogenní varianta na obou alelách genu *GALT*, včetně p.S135L. Dle současných poznatků není zřejmé, zda je nutné doporučovat dietu pacientům se zbytkovou aktivitou enzymu GALT v erytrocytech 10-15%.

Doporučení #3 (expertní názor, +)

U pacientů s Duarteho variantou onemocnění není vyžadovaná léčebná intervence.

Dietní opatření

Doporučení #4 (++)

Lékaři by měli zahájit dietu s omezením galaktózy (např. potraviny na bázi sóji, kaseinového hydrolyzátu nebo základní formule) ihned při podezření na klasickou galaktosémií, aniž by u dítěte čekali na potvrzení diagnózy.

Doporučení #5 (expertní názor, +)

Doporučujeme léčit pacienty s CG pomocí celoživotní diety s omezením galaktózy založené na eliminaci mléčných produktů jakožto hlavních zdrojů laktózy a galaktózy, ale umožňující příjem galaktózy z nemléčných zdrojů, které obsahují pouze minimální množství galaktózy. V rámci tohoto dietního režimu je povolen příjem malého množství galaktózy obsažené ve vybraných vyzrálých sýrech a kaseinátech. V současnosti není dostatek důkazů, které by podporovaly věkově specifická doporučení pro povolené množství galaktózy ve stravě.

Doporučení #6 (+)

U pacientů s klasickou galaktosémií je povolena konzumace jakéhokoli množství a druhů ovoce, zeleniny, luštěnin, nefermentovaných sójových produktů, zralých sýrů (s obsahem galaktózy < 25mg/100g) a potravin s obsahem kaseinátu sodného či vápenatého. V rámci diety je obvykle povolena konzumace malého množství fermentovaných produktů na bázi sóji i přes vyšší obsah galaktózy.

Doporučení #7 (+)

Doporučujeme každoroční zhodnocení příjmu vápníku a vitamínu D stanovením plazmatické hladiny celkového 25-OH-vitamínu D. Vápník i vitamín D by měli být v případě potřeby suplementovány dle věkově specifických doporučení platných pro obecnou populaci.

Doporučení #8 (++)

V prvním roce života by lékaři měli stanovit hladinu erytrocytárního galaktóza-1-fosfátu (Gal-1-P) v čase diagnózy a dále po 3 a 9 měsících dodržování diety s omezením galaktózy.

Doporučení #9 (expertní názor, +)

Doporučujeme měření erytrocytární hladiny Gal-1-P časně po dosažení prvního roku života, dokud nebude ustálena její individuální bazální hladina.

Doporučení #10 (expertní názor, +)

Doporučujeme měření erytrocytární hladiny Gal-1-P v případě zvýšeného příjmu galaktózy a obav z intoxikace.

Doporučení #11 (expertní názor, +)

Klinická využitelnost opakovaného měření galaktitolu v krvi a moči je limitovaná.

Dlouhodobé komplikace

Vývoj kognitivních funkcí

Doporučení #12 (++)

Lékaři by měli pacienty doporučit k testování vývojového kvocientu (developmental quotient, DQ) a inteligenčního kvocientu (intellectual quotient, IQ) k standardizovanému zhodnocení vývojových a kognitivních schopností. Minimální rozsah testování by měl být:

Ve věku 2-3 let: posouzení řečových / jazykových schopností a motorického vývoje pomocí standardizovaných testů jako např. vývojové škály Bayleyové (the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID), či podobných vývojových či intelektových testů k případné včasné intervenci.

Ve věku 4-5 let: posouzení školní zralosti, potřeby pracovní terapie a logopedické přípravy za použití standardizovaných testů, např. Weschlerovy inteligenční škály pro předškolní děti (the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, WPPSI), či podobných.

Ve věku 8-10 let: posouzení kognitivního vývoje, specifických oblastí silných a slabých stránek dítěte a potřeby speciální pedagogické intervence za použití

standardizovaných testů, např. Weschlerova inteligenční škála pro děti (the Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC), či podobných testů.

Ve věku 12-14 let: posouzení profilu kognitivního vývoje, specifických silných a slabých stránek dítěte a potřeby speciální pedagogické intervence za použití standardizovaných testů, např. Weschlerova inteligenční škála pro děti (the Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC), či podobných testů.

Ve věku 15 let a starší: dle potřeb, specifických otázek. Zvažte kombinaci těchto zhodnocení spolu s řečovým a jazykovým screeningem (doporučení #15) a screeningem psychosociálního vývoje (doporučení #21).

Doporučení #13 (expertní názor, +)

Pro stanovení rozsahu dovedností v situaci, kdy není standardizované testování možné nebo když je potřeba dalšího posouzení standardizovanými testovacími metodami, doporučujeme použití validovaného dotazníku pro rodiče/pacienta, např. the Adaptive Behavior Assessment System (ABAS), nebo podobné testy.

Doporučení #14 (expertní názor, +)

Doporučujeme klinické posouzení exekutivních funkcí, pokud to Vaše pracoviště umožňuje, a to se zvláštním důrazem na rychlost zpracování informace a vizuální prostorové dovednosti. U dětí (8-10 let) se jako první screeningová metoda používá škála hodnocení exekutivních funkcí the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF), u adolescentů (12-14 let) a mladých dospělých (18-20 let) se používá the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), the Amsterdam Neuropsychological Tasks program (ANT) nebo podobné testy, s dalším sledováním dle potřeby.

Doporučení #15 (++)

U všech dětí s CG by mělo být provedeno vyhledávání opožděného vývoje řeči ve věku 7-12 měsíců, 2 let, 3 let, 5-ti let (zvažte kombinaci s vyhledáváním kognitivních poruch, viz doporučení #12). Pokud se u dětí projeví zpomalený nebo hraniční vývoj řeči, mělo by být provedeno jejich důkladné zhodnocení logopedem.

Doporučení #16 (expertní názor, +)

Doporučujeme, aby do hodnocení vývoje řeči byl zahrnut také screening sluchu, stručné zhodnocení úrovně preverbální komunikace (u dětí mladších 2 let), expresivní, receptivní složky řeči a pragmatické roviny řeči, struktury věty, sledování motorických poruch řeči (pozorování dýchání, hlas, artikulace), srozumitelnosti řeči u všech dětí, které nesplňují věkové normy. Doporučujeme zhodnotit kognitivní funkce v případě podezření na jejich poruchu.

Doporučení #17 (expertní názor, +)

U dětí, které nesplňují věkové normy řečového vývoje, doporučujeme léčbu poruch řeči, jazyka a hlasu dle doporučených postupů používaných u obecné populace. Léčba by měla být zahájena během prvního roku života a měla by zahrnovat rozvíjení a nácvik znakování k podpoře jazykového vývoje v kojeneckém a batolecím věku. Během druhého roku života se pro jazykový rozvoj doporučuje prostředí založené na hře. Individuální logopedická péče se zaměřuje na intenzivní opakování malého počtu logopedických cvičení a měla by začít během 2. roku života a dle potřeby pokračovat během předškolního a školního věku dítěte. Měly by být řešeny také poruchy respirace, fonace a rezonance.

Neurologické komplikace

Doporučení #18 (++)

Lékaři by měli u pacientů s CG provádět screening na neurologická postižení klinickým vyšetřením mezi 2. a 3. rokem věku. Tento screening by měl zahrnovat, vyšetření na ataxii, tremor, dysmetrii a dystonii. Pokud je zaznamenán určitý neurologický deficit, doporučuje se sledování progresu pomocí vhodných hodnotících škál. U dospělých pacientů se doporučuje screening jednou ročně se zaznamenáváním progresu, pokud k ní dojde. Dětské pacienty by měli být screenováni častěji (každých 6 měsíců) k identifikaci potenciálně ovlivnitelných neurologických potíží.

Doporučení #19 (+)

Doporučujeme dotázat se pacientů nebo osob, které o ně pečují, na výskyt epileptických záchvatů a záchvatu podobných stavů v čase od posledního vyšetření a provést EEG, pokud je indikováno.

Doporučení #20 (expertní názor, +)

Při sledování pacientů s CG nedoporučujeme rutinní vyšetřování mozku a míchy pomocí zobrazovacích metod. U pacientů s významnými či progredujícími neurologickými symptomy, může být použití zobrazovacích metod odůvodněné k (1) k vyloučení přítomnosti jiného onemocnění (2) nebo k bližšímu objasnění charakteru vývoje a progresu neuroradiologických nálezů u jednotlivých pacientů.

Psychosociální vývoj

Doporučení #21 (expertní názor, +)

U dětí doporučujeme provádět screening na deficit sociálně komunikačního chování, včetně poruch autistického spektra, poruch sensorické integrace, deprese a úzkosti pomocí standardizovaných dotazníků jako je the Behavior Assessment System for Children, Second Edition (BASC-2) v angličtině nebo podobné. Tento screening doporučujeme provést ve věku 2 let v kombinaci se screeningem na přítomnost opožděného řečového vývoje (viz doporučení #15) a u dětí ve věku 4-5 let, 8-10 let a 12-14 let v kombinaci s hodnocením vývoje (viz doporučení #12).

Doporučení #22 (+)

Dospělé pacienty doporučujeme vyšetřovat na přítomnost duševních poruch pomocí validovaných dotazníků, které zahrnují stručné posouzení rozsahu úzkostí a depresí jako například the NIH PROMIS Questionnaires, Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), nebo podobné dotazníky. S dospělými pacienty doporučujeme při ambulantních návštěvách hovořit o jejich životě, zaměstnání nebo studii, spokojenosti se sociálními vztahy a sexuálním životě. V případě potřeby je odkážeme k dalším odborným konzultacím.

Stanovisko #23 (expertní názor, ↓)

Nedoporučujeme rutinní hodnocení kvality života podmíněné zdravím (Health-Related Quality of Life, HRQoL).

Endokrinologie/fertilita

Doporučení #24 (++)

Dívky s CG by měly být vyšetřovány na hypergonadotropní hypogonadismus pokud ve věku 12 let mají nedostatečně vyjádřené sekundární pohlavní znaky nebo pokud ve 14 letech nemají pravidelnou menstruaci. Vyšetřujeme hladiny folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a 17-beta-estradiolu.

Doporučení #25 (expertní názor, +)

U dívek doporučujeme posuzovat hladinu FSH, vzrůst, individuální psychosociální zralost, ke zhodnocení pohlavního zrání, k určení věku, kdy je třeba zahájit hormonální léčbu. Pro indukci puberty se užívají nízkodávkované estrogény s postupným navyšováním dávek, později v kombinaci s cyklicky podávaným progesteronem k nástupu pravidelné menstruace. Doporučujeme zvážit vyšetření dětským endokrinologem.

Doporučení #26 (expertní názor, +)

Nedoporučujeme v rámci sledování používat rutinní stanovení hladin anti-Müllerianského hormonu a zobrazovacích metod k vyšetření vaječníku, protože neprokázaly správnost v predikci pubertálního vývoje nebo fertility.

Doporučení #27 (+)

Nedoporučujeme endokrinologicky sledovat pacienty s Duarteho galaktosemií, protože zde není prokázáno ovariální postižení.

Doporučení #28 (expertní názor, +)

Doporučujeme u dívek a žen s CG po nástupu puberty a s pravidelnou menstruací každoroční sledování gynekologem pro abnormality menstruace, sekundární amenoreu a příznaky primární ovariální insuficience (POI). Změny menstruace či příznaků POI by měly být zhodnoceny stanovením sérových hladin FSH. Stanovení hladiny anti-Müllerianského hormonu nepomůže k určení žen, které postihne POI, ale může být užitečné v identifikaci žen v riziku hrozícího POI, pokud je nedetekovatelné. Ultrazvukové zobrazovací vyšetření malé pánve či MRI se nedoporučuje, pokud není klinicky indikováno z jiného důvodu.

Doporučení #29 (expertní názor, +)

U žen s hypergonadotropním hypogonadismem nebo primární ovariální insuficíí doporučujeme poskytnout poradenství a podporu ohledně jejich reprodukčních možností a řešení nepravidelné nebo chybějící menstruace. Hormonálně substituční léčba by měla být zahájena s nástupem sekundární amenorey ke snížení rizika vzniku osteoporózy a dalších komplikací primární ovariální insuficience.

Doporučení #30 (++)

Doporučujeme zvážit vyšetření reprodukčním endokrinologem u žen plánujících těhotenství, u kterých se nedaří přirozeně otěhotnět, nebo u žen, které se chtějí poradit ohledně možností léčby neplodnosti včetně dárčovství oocytů.

Doporučení #31 (expertní názor, +)

Doporučujeme poskytnout poradenství ohledně vhodných metod antikoncepce u žen, které neplánují těhotenství. Zatímco kombinovaná orální nebo transdermální

antikoncepce může zajistit kontrolu cyklu, ochranu kostního metabolismu a tlumit návaly horka, u žen s velmi zvýšenou hladinou FSH nemusí být schopna zajistit dostatečnou antikoncepci. Použití intrauterinního tělíška je spojeno s nejnižší mírou selhání.

Doporučení #32 (expertní názor, +)

Zachování fertility nemusí být úspěšné. V současné době se techniky zachování fertility v každodenní praxi dosud nepoužívají. Doporučujeme zachování fertility nabízet pouze s náležitým souhlasem etické komise u dívek s klasickou galaktosémií v mladém prepubertálním věku.

Doporučení #33 (+)

U mužů nedoporučujeme rutinní endokrinologické sledování.

Kostní zdraví

Doporučení #34 (++)

Lékaři by měli vyšetřit kostní denzitu (BMD – bone mineral density) dle věku pomocí Dual-energy X- ray absorptiometry (DXA scan).

Doporučení #35 (expertní názor, +) (konsensus: 93%)

Doporučujeme screening BMD u dětí ve věku od 8 do 10 let. Při nálezu snížené kostní denzity (Z-skóre $\leq -2,0$) se doporučují následná opatření dle současných doporučených postupů v dětské osteologii. Pokud vyšetření neukáže sníženou kostní denzitu, doporučujeme po dokončení puberty provést opakovaný DXA scan. Doporučujeme provádět následné sledování každých pět let a léčbu zahájit podle doporučení WHO FRAX.

Doporučení #36 (+)

Doporučujeme u všech pacientů s CG komplexní nutriční zhodnocení, v případě potřeby optimalizaci příjmu vápníku, sledování hladin vitamínu D, ev. jeho suplementaci, hodnocení hormonálního stavu a zvážení hormonální substituční terapie, jakož i pravidelnou fyzickou aktivitu a hodnocení potíží se skeletem a klinicky významných zlomenin. Doplnění vitamínu K může být prospěšné, pokud je kombinováno s dostatečným příjmem vápníku a vitamínu D. V současné době není dostatek důkazů, které by podporovaly rutinní užívání vitamínu K.

Doporučení #37 (expertní názor, +)

V současné době není dostatek důkazů, které by odůvodňovaly rutinní stanovení markerů kostního metabolismu u pacientů s CG.

Katarakta

Doporučení #38 (++)

Lékaři by měli odeslat všechny pacienty k očnímu lékaři k vyšetření katarakty při stanovení diagnózy CG.

Doporučení #39 (+)

U pacientů s kataraktou v době diagnózy doporučujeme sledování očním lékařem po celou dobu přetrvávání potíží.

Doporučení #40 (+)

Doporučujeme provést oftalmologický screening u všech pacientů, kteří porušují dietu.

30.9.2019

MUDr.Kateřina Slabá
Doc.MUDr.Dagmar Procházková, Ph.D.

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolní 9
Brno
625 00
Česká republika
Email:Prochazkova.Dagmar@fnbrno.cz