

Z HISTORIE PREVENCE, DIAGNOSTIKY A LÉČBY DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH V PRAZE (MILISTÍNSKÉ VZPOMÍNKY)

Josef Hyánek

Moje laboratorně diagnostická kariéra se jasně začala na Ústavu lékařské chemie olomoucké fakulty (1951), kde pod vedením vzácného prof. MUDr. Šantavého mne „metodicky otloukali“ doc. MUDr. Bártek (pozdější primář Centrálních laboratoří OÚNZ Uherské Hradiště) a doc. MUDr. Podivínky (pozdější primář Centrálních laboratoří ve FN Olomouc). Jako demonstrátor či pomocná vědecká síla jsem získal tak vysoký kredit, že mi svěřili i 2 m vysokou chromatografickou kolonu na izolaci ocúnových kolchicinů. Nebyl jsem zřejmě dosti „zralý“ či erudovaný, kolona spadla a mne vyhnali; už se zdálo, že moje klinicko-biochemická kariéra skončila. Další pokusy pokračovaly v laboratoři u doc. MUDr. Homolky na dětských klinikách, když jsem přestoupil na Fakultu dětského lékařství do Prahy. Zde jsem byl zapojen do polarografického programu – pan docent byl silná osobnost a diskuze nebyla jeho zvykem; získal jsem opět kredit a dokonce vyučoval mediky v mikrometodách, kterými toto pracoviště prioritně disponovalo. Sem jsem se také „ukryl“ už jako hotový pediatr v r. 1959, když bylo dětské oddělení uhersko-hradištského špitálu jako „reakční hnízdo“ násilně „preorganizováno“ a primář doc. MUDr. Palacký, (kterému jsem se staral o separátní laboratoř), vyhozen na středisko do Kunovic.

Jako chudý synek z valašských pasek jsem viděl kolem sebe v sousedství řadu hypothyreotických kretenů, idiotů a oligofreniků; nábožensky silně orientován jsem při poutích na sv. Hostýně či na Velehradě viděl zástupy oligofrenních a debilních chovanců z azylových ústavů, což mne vedlo k odhodlání něco pro tyto „chudáčky“ udělat. Nejprve jako „lékař duší“, ale když komunisté znárodnili školství, byly moje školní dluhy smazány a já jako absolvent zlínského Bařova gymnázia studoval na pediatra. Pracoviště doc. MUDr. Homolky s mikrometodami bylo pro mne tím ideálním pracovištěm, kde se dala problematika dědičných metabolických poruch rozvíjet; jen to chtělo pana šéfa pro tuto myšlenku získat -což mi trvalo dalších 25 - 30 let spolupráce.

Myslím, že historie dědičných metabolických poruch (DMP) u nás začíná prvním popisem fenylketonurie (PKU) u dospělého, jak ji publikoval Hausner (1958 Čs. psychiatrie), a po něm následovalo sdělení o existenci dospělých i adolescentních pacientů s PKU v azylovém ústavu na Velehradě (Hecht 1961, Čs. pediatrie). Publikace o PKU prezentované doc. MUDr. Blehovou byly základem její dizertační a později habilitační práce a spočívaly na vyšetřování chovanců z léčebny v Opařanech (1962) zachycených močovou zkouškou s FeCl_3 .

O systematickém screeningu DMP je možno mluvit u nás od r. 1960, kdy Hyánek povzbuzen příkladem prof. Hambreuse z Uppsaly vyšetřil 40. 000 zdravých školních dětí s cílem hledat klasickou cystinurii pomocí kyanidového práškového činidla; nalezená incidence činila 1: 5090 a podobala se incidenci ze skandinávských zemí, což se dalo publikovat v právě založených časopisech J. Inherited Metabol. Diseases nebo Screening, kde mne

přijali i do redakčních rad. Záchytnost a efektivita našeho preventivního screeningu byla >100%, organizace perfektní, a tak jsem byl vybrán i do výboru vznikající mezinárodní odborné společnosti dědičných vad – SSIEM. Uznání jsem získal na 1. Int. Meeting of Inborn Errors of Metabolism Heidelberg (1968), výsledky mne těšily a metabolické vady byly přijaty doc. Homolkou na milost = screening a chromatogramy už jsem nemusel provádět doma ve sklepě paneláku, ale dostal jsem místo v novém patře Fakultní polikliniky „Kachlíkárně“ na Karlově náměstí. Později se tento republikový močový screening rozšířil díky pochopení PhDr. Vodičkové z Min. soc. věci ČSR (1960-61) i na děti z azylových ústavů celé ČSFR. Pracovnice ministerstva vykonávající pravidelné kontroly po azylových ústavech mne brávaly s sebou a zatímco ony kontrolovaly administrativu a peníze, já jsem za vydatné podpory řádových sester, jež se o mne i o chovance vzorně staraly, vyšetřoval moče a u pozitivních nabíral krve (19 000 vyšetřených dětí a mladistvých). V dalších letech došlo i na zvláštní školy, slepecké ústavy, školy pro vady zraku a sluchu a posléze na všechny zvláštní školy v ČSFR (50 000 vyšetřených).

Mikrobiologický screeningový test na PKU podle Guthrieho nám prof. Homolka nedovolil rutinně provádět v biochemické laboratoři, a tak když se v r. 1964 objevily práce Scrivera a Efronové o chromatografickém screeningu aminokyselin z kapilární krve, ještě téhož roku jsme vyšetřili prvých 1000 novorozenců z novorozeneckého oddělení II. gynekologicko-porodnické kliniky (prim. MUDr. Wünschová) a porodnice na Štvanici. Laskavostí prof. M. Efronové (Boston), která projevila o naši práci zájem, jsme si ověřili dostatečnou citlivost a víceúčelovost chromatografického testu na vzájemně neznámých vzorcích kapilární krve z testovacích papírků, abychom další rok 1966 zavedli tuto chromatografickou metodu nejenom na II. gynekologicko-porodnické klinice, ale rozšířili ji i na další pražské porodnice. Letos můžeme směle oslavovat 40leté výročí fakultativního novorozeneckého screeningu na PKU v Praze jako jedni z prvých v Evropě!

Na základě nalezených > 250 neléčených fenylketonuriků, 15 cystinuriků, 6 homocystinuriků, 4 galaktosemiků atd. z těchto studií z celé ČSFR jsem požádal v období „pražského jara 1968“ p. ministra zdravotnictví o pomoc při zavedení povinného screeningu v celé ČSR. Byl jsem vyslyšen, úředníci za podpory hlavního pediatra prof. MUDr. Houšťka se snažili o realizaci, ale jak známo p. ministr byl po vstupu „spřátelených vojsk“ odvolán a kauza screeningu šla k ledu. Tak jsme dále prováděli chromatografický screening v Praze; kromě PKU jsme s překvapením zjišťovali i transitorní fenylalaninemie a tyrozinemie u novorozenců, našli první cystathioninurii, homocystinurie, hydroxyprolinurii, leucinozu, tyrozinozu. Nalezené pacienty jsme hospitalizovali a diferencovali na „metabolickém boxu“ IV. dětské kliniky a léčili dostupnou dietou či prvými nízkofenylalaninovými slovenskými výrobky - Sinfenalem či Sinfemixem (Imuna Šar. Michalany).

Bližší diferenciacie poruch metabolismu aminokyselin byla možná nejenom díky rutinně prováděné dvourozměrné papírové a později tenkovrstevné chromatografii, ale také díky „postavení“ automatického analyzátoru aminokyselin. Ten jsme stavěli podle návodu Moora, Steina a Spackmanna (1959), ale doc. Homolka dovolil jen polarografickou detekci eluovaných aminokyselin. A ta nebyla dost citlivá pro některé aminokyseliny např. Arg, Orn, Met, Hcy, CysH, Cys-Cys. Teprve prof. Heyrovský dokázal p. šéfa usměrnit, ale to už shora uvedení pánové dostali za analyzátor aminokyselin Nobelovu cenu.

První vyrobený analyzátor aminokyselin jsme získali gratis z Výzkumného ústavu zemědělské a živočišné výroby (Uhřetěves) - oni si totiž mohli dovolit koupit pro analýzu krmných směsí od výrobce z hliníkárný v Žiaru n. Hronom nový analyzátor, my si ten jejich starý - amatérsky upravili na biologický program a diagnostika aminoacidopatií se rozběhla naplno. Nikdo si nedovede představit tu pohodu, když jsme v noci mohli v laboratoři odpočívat, pospávat, a analyzátor sám přepínal pufrové roztoky k eluci jednotlivých aminokyselin! My jenom napjatě čekali, jestli se ručička potenciometru začne v kritickém elučním místě pro fenylalanin povážlivě zvedat, čímž byl vyřknut ortel nad novorozencem, ale my jásali, že diagnóza přišla včas! Ani jsme nelitovali peněz za nákup prezervativů, které lépe vyrovnávaly tlaky na 1m dlouhé koloně než nespolehlivé a vyběhané automatické kohouty.

V r. 1975 jsme se marně těšili na „zánovní“ analyzátor aminokyselin, který nám věnoval spolunositel Nobelovy ceny za chromatografii prof. Stein za mého pobytu v Uppsale; bohužel tento dar Československu jako rozvojové zemi nebyl naším min. zdravotnictví přijat. Stejný osud stihnul i další analyzátor aminokyselin doporučený nám SZO během mého působení jako odměna pro „short-term konzultanta“ (New Delhi, Ulaan Baatar, Peking). Výbornou školou mi byla zasedání devítičlenné komise IFCC v Ženevě vedené prof. Lousem a prof. Mc Queenem, která byla ustavena pro efektivní využívání laboratorní diagnostiky; nejenom že musela stanovit minimální velikost laboratoří, přístrojové a perzonální vybavení laboratoří pro různé druhy nemocnic, ale za dva týdny časově neomezených 12 - 16hodinových jednání připravila indikační schémata (Flowcharts) pro efektivní spektrum laboratorních vyšetření nezbytných pro vybrané diagnózy. Z těchto normativů rozeslaných po celém světě jsme potom vycházeli při podobné činnosti Komise Laboratorní diagnostiky RVHP (KP 12) a při společných jednáních s odborníky západoevropskými v Berlíně, Paříži, Vídni či Moskvě. Doporučené standardizované metodiky vycházely pak ve formě modrých CMLD sborníků.

Povinný screening na PKU v ČSR byl konečně zaveden od 1. 1. 1975 Věstníkem MZD ČSR, XV/1975. Vyšetření bylo realizováno Guthrieho metodou z r. 1954 (Sevatest FKU výrobce Imuna - Šar. Michalany) 5. - 6. den po narození z kapilární krve, pokud dítě přijímá alespoň 24 hodin proteinovou stravu. U nás zavedený mnohočetný screening chromatografický byl ponechán a byla určena další 2 screeningová centra pro PKU v Praze a v Brně.

Protože jsme v azylových ústavech nacházeli mentálně poškozené děti s mikrocefalií i bez hyperfenylalaninemie, začali jsme vyšetřovat i jejich matky, a tak jsme objevili „maternální hyperfenylalaninemii“. Záchyt a prognózu první léčené těhotné pacientky s PKU jsme konfrontovali s nejpovolanejším odborníkem na léčbu PKU té doby - prof. Bickelem (Heidelberg); diskuze byly dlouhé a náročné, někdy až nedůstojné, chyběly zkušenosti, nebyly účinné dietní přípravky, bylo jenom nadšení a morální podpora dr. Raineho (Birmingham), kde už podobnou pacientku diagnostikovali. Povzbuzení dobrými výsledky léčby - začali jsme vyšetřovat v pražském regionu všechny těhotné ženy v průběhu jejich první návštěvy těhotenské poradny (Maternal Hyperphenylalaninemia Preventive Program - první na světě!). Díky těmto preventivním krokům jsme mohli brzy začít léčit nízkofenylalaninovou dietou i prvou matku fenylketonuričku už před otěhotněním. V laboratoři jsme se už mezitím naučili

pomocí zátěžových testů s L-fenylalaninem určovat budoucí vhodné otce, zda nejsou heterozygoty pro mutaci fenylalanin-hydroxylázy, a potom už jsme jen s velkou úzkostí očekávali 9 měsíců narození prvního dítěte – Vendulky, která se narodila zdravá. Je nasnadě, že s tímto prvním dítětem jsme se chlubili na evropských i zámořských konferencích a všichni nám to záviděli. Screening těhotných prakticky pokračoval až do konce 90. let, kdy už všechny fertilní ženy byly vyšetřovány povinným novorozeneckým screeningem.

Situace pro diagnostiku a léčbu dědičných metabolických poruch se výrazně změnila, když jsem se stal po prof. Homolkovi přednostou Oddělení klinické biochemie FN II, krajským odborníkem pro tento obor a konečně i vedoucím Katedry dětských klinik FVL. Metabolický program se stal oficiálním výzkumným programem jak Oddělení klinické biochemie FN II, tak dětských klinik. Nejprve však bylo třeba stabilizovat a ekonomicky zajistit již ustavenou Národní kontrolní a referenční laboratoř ČSR. Její celostátní činnost byla možná jen díky pilné práci MUDr. Kloudové, RNDr. Kratochvíly, RNDr. Pollaka, RNDr. Zahradníčka a pečlivé laborantky Květy Omastkové. S touto činností byla spojena i funkce československého reprezentanta RVHP pro Laboratorní diagnostiku, která určovala první standardizační aktivity v metodice laboratorní diagnostiky a pravidla kontroly kvality na celoevropské úrovni.

1982 bylo rozhodnutím ředitele ÚNZ hl. m. Prahy MUDr. Valdaufa a za vydatné podpory jeho náměstka MUDr. Cíznera krajskému odborníkovi pro klinickou biochemii doc. MUDr. Hyánkovi schváleno ustavení Centra dědičných metabolických poruch pro hl. m. Prahu, jehož působnost se postupně rozšířila v souvislosti se zajištěním speciálních vyšetření i pro jiné české, moravské a slovenské regiony a další východoevropské země. V rámci plánu a podpory spojených výzkumných úkolů KP-12 (laboratorní diagnostika) a KP-13 (pediatrie a genetika) v r. 1984 se podařilo zajistit i první hmotnostní spektrometr (GC/MS) s určením do výbavy naší laboratoře v rámci projektu INTERMETAB s využitím pro východoevropské země, Kubu a Mongolsko. Půl roku však trvalo, než došlo k „proclení“ tohoto prvního strategicky významného přístroje ze západní Evropy do země z RVHP – počítač GC/MS se totiž používal i pro navádění mezikontinentálních raket! Perzonál metabolické laboratoře, kterou jsem si na svém šéfovi prof. Homolkovi „vytrucoval“, čítal původně 2 pracovníky a 1 dietní sestru. V podmínkách krajské fakultní nemocnice a RVHP- laboratoře se rozrostl na 8 pracovníků, včetně několika nadaných a pilných studentů, z nichž vynikali Viktor Kožich a Ivan Šebesta. K hmotnostnímu spektrometru nastoupili velmi schopní „kluci“ ing. Verner a ing. Pehal, kteří uměli kromě organických kyselin především stanovit absolutní hodnoty glukózy či cholesterolu v kontrolních sérech Lachemy pro NKRL, ale i následně rozeseílaných ing. Graffnetterem z mezinárodní lipidové kontrolní laboratoře do celého světa. Brzy se k nim přidali dr. Krijt, ing. Kmoch a další. To už bylo jasné, že začíná úspěšná éra metabolické analytiky, kterou jsme se mohli směle srovnávat s ostatními evropskými centry (obr. 5). Tak nás také ohodnotila při první návštěvě (1989) u nás a potom opakovaně i na zahraničních forech vedoucí osobnost SSIEM prof. Wilckenová (Sydney).

Oceněním našich aktivit byla i skutečnost, že v r. 1977, kdy byla pořádána tradiční 14. Fakultní vědecká konference, vybral pro ni proděkan prof. MUDr. Hořejší jako hlavní téma dědičné metabolické poruchy. Při této příležitosti jsme se blíže poznali s odbor-

níky na lysozomální poruchy doc. Ellederem, RNDr. Ledvinovou a MUDr. Šmídem, se kterými jsme na fakultě soutěžili o „místo na slunci“ a o zvýšení dotací pro pozvané zahraniční speakery z oblasti metabolických poruch.

První samostatné vystoupení zaměřené na dědičné metabolické vady se konalo v listopadu 1971 v posluchárně III. interní kliniky FN II, kde kromě pozvaného prof. Wadmana z Utrechtu vystupovali Seemanová, Blehová, Brunec, Mrskoš, Šobra a Hyánek; přednášky vyšly in extenso v Časopisu lékařů českých, jednání předsedal sám prof. MUDr. Hněvkovský - tehdejší předseda Spolku lékařů českých. Na závěr setkání byla ustavena Komise dědičných metabolických vad, která pracovala při výboru Společnosti klinické biochemie JEP, kde měla od samotného počátku plnou podporu. Později její odbornou činnost garantovala i Čs. společnost lékařské genetiky a Čs. pediatrická společnost. Z původních 40 členů českých i slovenských odborníků se rozrostla na 100 členů a organizovala národní i mezinárodní odborná setkání. Protože nebyla možnost snadného výjezdu na západní sympozia, byla organizována samostatná mezinárodní sympozia socialistických zemí ve 3 - 4letých intervalech: v NDR (prof. dr. Knapp - Greifswald, 1973), v ČSR (doc. dr. Hyánek - Zvíkov, 1975), v Maďarsku (doc. dr. Havasz - Szeged), Polsko (doc. dr. Czabalska, Torun), Sov. svazu (prof. Lebedev a prof. Barašněv - Moskva), Bulharsko (Zlaté Písky, doc. dr. Radeva), 1989 Brno - ing. Mrskoš.

V mezidobí byly organizovány každé 2 roky tzv. „Pracovní dny DMP“ nejdříve v ČSR, později se rozšířily střídavě i na Slovensko. V odborném programu vždy figurovali jeden až dva fakultou pozvaní zahraniční řečníci, abychom byli informováni o aktuálním dění ve světě. Na náklady FVL nebo MZd byli pozváni: na 1. Pracovní dny DMP 1979 v Praze prof. Holton z Bristolu, 1981 prof. Thalhammer z Vídně, 1982 prof. Schutgens (Amsterdam), 1983 dr. Güttler z Glostrupu, 1985 na sympozium o alkalptonurii organizovaném pro celé RVHP prof. Sršněm v Donovalech pozván prof. McKusick a prof. Bessman (z Baltimoru), 1986 přednášel chromatografický odborník prof. Chalmers (Londýn) 1987 dr. Duran a dr. Dorland z Utrechtu, 1989 v Brně - na přehradě byli pozváni dr. Fowler (Manchester), prof. Bremer (Mnichov), prof. Mönch (Záp. Berlín), prof. Koch (Los Angeles), prof. Schutgens z Amsterdamu, 1990 do Ostravy přijel prof. Saududbray z Paříže, do Prahy na organizování PKU-registru přijela 1988 dr. Smithová z Londýna, 1992 do Hradce Králové prof. H. Bakker z Amsterdamu, 1993 do Prahy prof. Matalon (Galveston); 1994 do Olomouce prof. Dhondt z Lille; potom už se zvaní a finanční úhrada zahraničních hostů stávalo otázkou pro hlavní sponzory našich setkání, tj. fy SHS, později Milupa a Nutricia. O všech těchto odborných a tak trochu konkurenčních, východoevropských, jednáních jsem podával písemné zprávy výboru SSIEM, i osobně intervenoval za výběr vhodných speakerů na naše tuzemská setkání; se speakery jsem uspěl, ale nikdy nebyl program našich východoevropských sympozií zveřejněn v západoevropských časopisech. Čestné členství za pomoc při rozvoji diagnostiky dědičných metabolických poruch v ČSR bylo uděleno: prof. dr. H. J. Bremerovi (Heidelberg), prof. dr. O. Thalhammerovi (Vídeň), prof. dr. S. Wadmanovi (Utrecht), prof. dr. R. Kochovi (Los Angeles) a prof. Niederwiserovi (Zurich).

Zatímco na I. Sympoziu na Zvíkově 1975 bylo ze všech východoevropských zemí jen 40 účastníků, na VIII. Sympoziu socialistických zemí v Brně 1989 už přijelo více než 400 - protože atmosféra politická byla zcela uvolněná, a organizační nával účastníků

z východních zemích ohrožoval odborný průběh. Do posluchárny jsme se nevešli, spalo se i na chodbách, u známých a v posluchárně. Na tomto sympoziu byla odsouhlasena činnost mezinárodní agentury „INTERMETAB“ při radě RVHP se sídlem v Praze. Tato měla podporu všech ministerstev zdravotnictví zemí RVHP a organizovala dosažitelnost složitých metabolických vyšetření pro všechny zúčastněné země, včetně kontroly kvality screeningu a metabolických vyšetření v rámci NKRL ČSR.

Po pádu železné opony už východoevropské země spolu významněji nespolupracovaly, spíše se individuálně zapojovaly do evropských struktur, aby s patřičným odstupem využívaly jejich diagnostických i léčebných možností a odborného uznání. V této souměži dnešní Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK (prof. M. Elleder, DrSc.) s vysokou odbornou úrovní perfektně obhájuje stále první místo.

Seznam použitých zkratk:

- DMP - dědičné metabolické poruchy
- CMLD - Compendium Metodorum Laboratoriis Diagnosticis
- ČSAV - Československá akademie věd
- ČSFR - Československá federativní republika
- FN II - Fakultní nemocnice 2 (pro hlav. město Praha)
- FVL - Fakulta všeobecného lékařství UK Praha
- HPA - hyperfenylalaninemie
- IFCC - International Federation of Clinical Chemistry
- NDR - Německá demokratická republika
- NKRL - Národní a kontrolní referenční laboratoř ČSR
- PKU - fenylketonurie
- RVHP - Rada vzájemné hospodářské pomoci (Bulharsko, ČSFR, Kuba, Maďarsko, Mongolsko, NDR, Polsko, SSSR)
- SZO - Světová zdravotnická organizace (WHO Ženeva)
- SSIEM - Society for Study of Inborn Errors of Metabolism
- ÚNZ - Ústav národního zdraví
- VFN - Všeobecná fakultní nemocnice v Praze (dříve FN I a FN II)
- VÚFB - Výzkumný ústav farmacie a biochemie MZ ČSR