

Liečiteľné vrodené poruchy metabolizmu s extrapyramídovou manifestáciou u detí

doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD., MUDr. Dominika Kovárová, MUDr. Patrícia Balážová, MUDr. Silvia Radová

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Dedičné metabolické poruchy sa často prejavujú pohybovými poruchami, ktoré sú v klinickom obraze viac či menej vyjadrené. Môžu byť hyperkinetické: dystónia, chorea, atetóza, myoklonus, tremor, stereotypie, alebo hypokineticke: hypokineticke-rigidný syndróm. Diagnostika týchto chorôb je často veľmi zložitá, pretože rovnaká pohybová porucha môže byť spôsobená rozličnými ochoreniami. Podľa doterajších zistení je evidovaných viac ako dvesto dedičných metabolických porúch spojených s poruchami pohybu. Polovica z týchto chorôb vykazuje dva alebo viac príznakov, z ktorých sú najčastejšie dystónia a ataxia. Pre skorý záchyt a liečbu je dôležitý správny diagnostický postup, ktorý najprv vyžaduje presnú charakterizáciu pohybovej poruchy (typ, vek a charakter nástupu, rozsah vzniku) a zistenie neurologických a iných príznakov, biochemické, rádiologické vyšetrenie a genetické testovanie. Podstatné je rýchle odhalenie liečiteľných porúch.

Kľúčové slová: vrodené poruchy metabolizmu, dystónia, chorea, atetóza, hypokineticke-rigidný syndróm

Treatable inherited metabolic disorders with extrapyramidal manifestation in children

Inherited metabolic disorders are often manifested by movement disorders that are more or less expressed in the clinical presentation. They can be hyperkinetic: dystonia, chorea, athetosis, myoclonus, tremor stereotypies or hypokinetic: hypokinetic-rigid syndrome. Diagnosis of these diseases is often very difficult, because of the fact that the same movement disorder can be caused by various diseases. To our current knowledge, more than two hundred inherited metabolic disorders associated with movement disorders have been registered so far. In half of these diseases two or more symptoms are present, the most common of which are ataxia and dystonia. Appropriate diagnostic approach, which requires an accurate description of movement disorder, is important for early diagnosis and treatment (type, age and character of onset, extent of onset) as well as other neurological and others symptoms, laboratory results, radiological findings, genetic testing. The essential goal is rapid detection of treatable disorders.

Key words: inherited metabolic disorders, dystonia, chorea, athetosis, hypokinetic-rigid syndrome

Úvod

Poruchy pohybu patria medzi najbežnejšie neurologické príznaky u detí s neurometabolickými ochoreniami. Dedičné metabolické poruchy (DMP) spôsobujú zvyčajne difúzne zmeny CNS alebo selektívne postihnutie bazálnych ganglií. Je známe, že bazálne gangliá sa podieľajú na kontrole vôľového pohybu a táto oblasť mozgu je zvlášť citlivá pre určité DMP (napr. poruchy ukladania kovov, poruchy energetického metabolizmu, lyzozómové poruchy) (Ferreira et al., 2019; Sedel et al., 2008). Zložitá diagnostika je spôsobená veľkým počtom rozličných DMP so zmenami pohybu (pribúdanie stále nových porúch) a náročnosťou rozpoznávania ochorení spojenou so špecializovanými laboratórnymi vyšetreniami.

DMP je možné vo všeobecnosti kategorizovať do skupín. V literatúre sa uvádzajú rôzne triedenia, Ferreira a kol. rozlišuje nasledovné skupiny:

1) poruchy metabolizmu zlučenin obsahujúcich dusík (aminoacidopatie),

- 2) poruchy metabolizmu vitamínov, ko-faktorov, kovov a minerálov,
- 3) poruchy metabolizmu sacharidov,
- 4) mitochondriové poruchy,
- 5) poruchy metabolizmu lipidov,
- 6) poruchy metabolizmu tetrapyrolov,
- 7) „storage disorders“ – metabolické poruchy z napratania,
- 8) poruchy metabolizmu peroxizómov,
- 9) vrodené metabolické poruchy glykolyzácie (Ferreira et al., 2019).

Aktuálne je rozpoznávaných 231 DMP spojených s poruchou pohybu (Ortigoza-Escobar, 2020).

Rozlišujeme abnormálne pohybové prejavy hypokineticke a hyperkineticke. Hyperkineticke pohyby detí sú akékoľvek mimovoľné a nadbytočné pohyby, ku ktorým patrí: dystónia, choreoatetóza, tremor, myoklonus, tiky a stereotypy. Definíciu a klasifikáciu detských hyperkineticke pohybov opísal Sanger a kol. V práci neodporúčajú používať zaužívaný termín extrapyramídový na opis pohybových porúch u de-

tí (Sanger et al., 2010). Hypokineticke prejavy sa nazývajú hypokineticke-rigidný syndróm (Garcia-Cazrla et al., 2011). Hyperkineticke aj hypokineticke prejavy sú kľúčové klinické nálezy s významnými dôsledkami pre diagnostiku a liečbu. Zriedkavo existuje len izolovaný prejav hyperkinetickej pohybovej poruchy. Zvyčajne je v klinickom obraze prítomné spojenie aj s miernou ataxiou. Pohybová porucha sa môže u pacienta vyvíjať určitý čas v závislosti od postupujúcej metabolickej poruchy. Pri DMP sú všeobecne prítomné kombinácie rôznych pohybových prejavov a typ zväčša nenapovedá konkrétnej DMP (Ortigoza-Escobar, 2020). Hyperkineticke prejavy sú známe predovšetkým pri neurotransmitterových poruchách (Ng et al., 2015), pri cerebrotendinóznej xantomatóze, Wilsonovej chorobe, ochoreniach súvisiacich s POLG (DNA polymeráza gamma), Niemann-Pickovej chorobe typ C a deficite transportéra glukózy GLUT1 (glukózový transportér typ 1) (Aulická et

al., 2018; Bzdúch et al., 2008; Cohen et al., 2010; Patterson, 2000). Tieto choroby by mali byť zvažované v diferenciálnej diagnostike u dieťaťa s pohybovou poruchou. Je dôležité vedieť, že niektoré z uvedených DMP sú liečiteľné. Dystónia spolu s ataxiou predstavujú viac ako 50% pohybových porúch u detí. Omnoho menej častý je hypokinético-rigidný syndróm (Ebrahimi-Fakhari et al., 2019; Kuiper et al., 2016; Ortigoza-Escobar, 2020).

Diagnostické postupy pri DMP s poruchami pohybu

V diagnostike by sme mohli zvažovať nasledovný postup:

• 1. krok: Kedy uvažovať o DMP?

U detí s výskytom pohybovej poruchy je vysoké podozrenie, že môžu mať DMP (s touto diagnostickou úvahou je potrebné počítať aj v prípade, že bola v minulosti stanovená diagnóza detskej mozgovej obrny), zvlášť, keď údaj o pôrodnej asfyxie je nezávažný alebo sporný. Ochorenie je potrebné zvažovať, ak sú:

1. v klinickom obraze neurologické aj viscerálne príznaky,
2. kombinácia rôznych pohybových prejavov (ataxia a dystónia, myoklonus s akýmkoľvek inými zmenami pohybu alebo neurologickými a inými príznakmi),
3. akútny alebo subakútny nástup ochorenia, dôležité je, či je nástup spojený s encefalopatiou/kómou, alebo je rýchly, provokovaný febrilným ochorením, námahou alebo zvýšeným bielkovinovým príjmom,
4. konsangvinita rodičov a pozitívna rodinná anamnéza (u rodinných príslušníkov môžu byť prejavy minimálne),
5. neurorádiologické nálezy (abnormality bazálnych ganglií, postihnutie bielej hmoty – leukoencefalopatia alebo cerebrálna atrofia),
6. atypické alebo progresívne pohybové poruchy, ktoré nereagujú na štandardnú liečbu,
7. pohybové poruchy, ktoré nie sú vysvetlené klasickou etiológiou (napr. štruktúrna lézia mozgu, infekčné/parainfekčné alebo autoimunitné poruchy, toxický alebo liekmi indukovaný prejav) (Ortigoza-Escobar, 2020).

• 2. krok: Charakteristika pohybovej poruchy a prítomnosť neurologických a iných príznakov

Dôležité je pokúsiť sa klasifikovať abnormálny pohybový vzorec, najlepšie ak to vykoná lekár so skúsenosťou s detskými pohybovými poruchami.

1. Hyperkinetické pohyby je potrebné presne klasifikovať s prihliadnutím na patologický charakter pohybov: dystónia, chorea, atetóza, myoklonus, tremor, iný pohybový stereotyp s narušením normálneho koordinovaného vôľového pohybu. Navyše je často prítomná ataxia či ďalšie mozgové symptómy (dysmetria, dysdiadochokinéza, hypotónia). Skorý vznik cerebelárnej ataxie (do veku 25 rokov) sa môže spájať s DMP (Ortigoza-Escobar, 2020; Sanger et al., 2010).
2. Ak má dieťa zníženie rozsahu pohybu (hypokinéza) alebo pomalé pohyby (bradykinéza), strnulosť alebo pokojový tremor, ide o príznaky hypokinético-rigidného syndrómu (HRS). Tieto príznaky sa u dieťaťa často nevyskytujú a prejavy môžu byť aj neúplne vyjadrené (Garcia-Cazorla et al., 2011). HRS do veku 2 rokov sa môže vyskytovať pri poruchách neurotransmiterov, mitochondriálnych ochoreniach alebo neurodegenerácii s poruchami akumulácie železa (Gregory a Hayflick, 2002). Naopak HRS u detí starších ako 2 roky nás môže viesť okrem tých, ktoré sa spomínali, k nasledujúcim poruchám: Wilsonova choroba, deficit GLUT1, Niemann-Pickova choroba typ C, Gaucherova choroba, poruchy akumulácie mangánu, glutarová acidúria typu 1, gangliosidóza a cerebrotendinóza xantomatóza (Ortigoza-Escobar, 2020). Aj keď je potrebné poznamenať, že HRS sa zvyčajne manifestuje v počiatočných štádiách neurotransmitterových alebo mitochondriálnych porúch, niekedy sa vyskytne aj neskôr v priebehu DMP. Klinické fenotypy metabolických porúch majú často neurologické príznaky, ktoré sú podobné iným ochoreniam v detstve, najčastejšie detskej mozgovej obrne, hypoxicko-ischemickej encefalopatii alebo epileptickým encefalopatiám, v dôsledku čoho sa

môže stať, že DMP nie sú rozpoznané a nie sú diagnostikované správne. Pre metabolické ochorenia je dôležitá výrazná denná fluktuácia motorických symptómov (zhoršenie chôdze k večeru) a spojenie pohybových prejavov s autonómnou dysfunkciou (potenie, hypersalivácia a dysregulácia telesnej teploty). Dôležitý je terapeutický test a pozitívna odpoveď na L-DOPU, čo vedie k úvahe o možnej neurotransmitterovej poruche (Ng et al., 2015). Dieťa s DMP má zvyčajne viac ako jeden typ pohybovej poruchy. Snažíme sa určiť a klasifikovať najvýraznejší patologický pohyb, čo nám napomôže v diagnostikovej úvahe (Ferreira et al., 2019).

3. Iné neurologické a ostatné príznaky.
4. Neurologické príznaky a iné prejavy sú často špecifické pre určité DMP a môžu výrazne pomáhať v diagnostickom procese. Najčastejšie sa vyskytujú:
 - a) oneskorenie vývoja a autistické črty,
 - b) zmeny svalového tonusu a reflexov, mikrocefália/makrocefália, neuropatia, myopatia,
 - c) epizodická encefalopatia/kóma,
 - d) záchvaty alebo epileptická encefalopatia,
 - e) rozličné očné prejavy (napr. optická atrofia, nystagmus, ptóza, okulogénne krízy),
 - f) senzorineurálna strata sluchu.

• 3. krok: Biochemické a neurozobrazovacie vyšetrenie

V práci Ortigoza-Escobar JD z roku 2020 sa uvádza, že je známych 231 DMP s pohybovou poruchou, z nich je možné zistiť až 80% pomocou biochemických analýz krvi, moču, likvoru alebo fibroblastov. Požadované testy sú heterogénne a budú sa líšiť podľa klinického obrazu a nálezov na vylúčenie určitých chorôb. Následné potvrdenie ochorenia môže byť vykonané biochemickými alebo genetickými testami (pozri obrázok 1) (Cordeiro et al., 2018; Eggink et al., 2014; Ortigoza-Escobar, 2020; Sedel et al., 2008).

Vlastné sledovanie

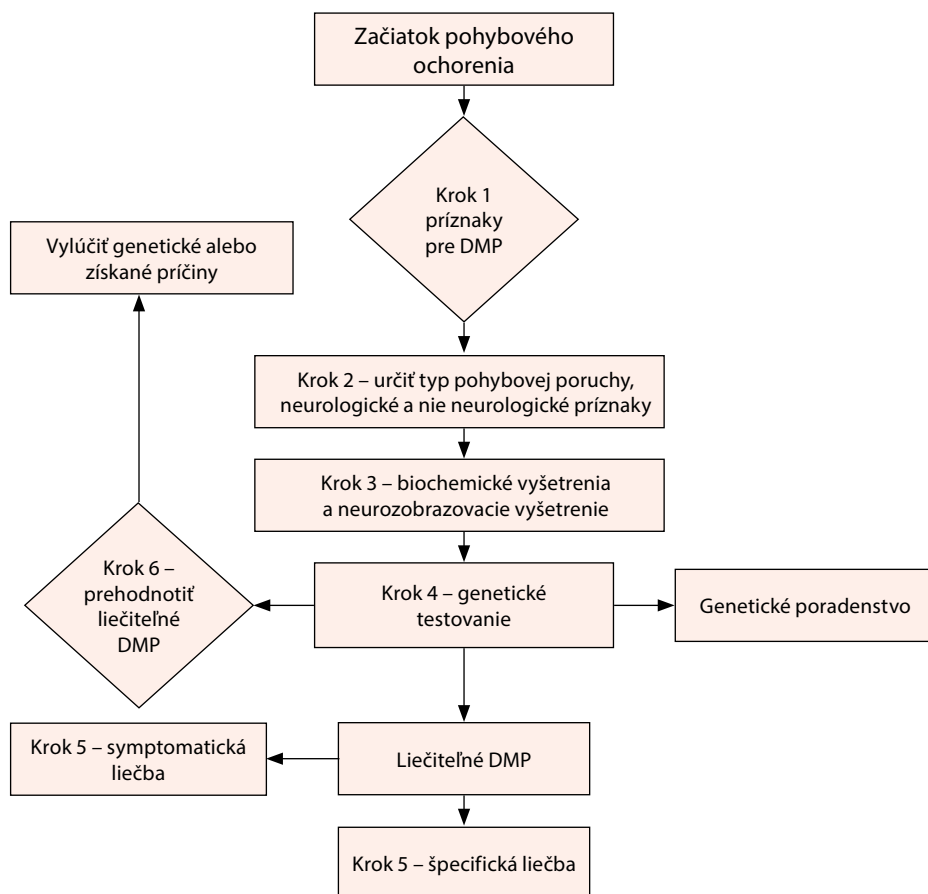
Na Klinike detskej neurológie LF UK a NÚDCH v Bratislave sme od roku

2000 diagnostikovali a sledovali spolu 26 pacientov s DMP a pohybovou poruchou, bližšie údaje uvádzame v tabuľke. V krátkosti uvádzame 2 kazuistiky detí s liečiteľnou DMP a poruchou pohybu, ktorá bola dôležitým neurologickým prejavom.

Porucha kreatínového metabolizmu GAMT (guanidínoacetát metyltransferáza) – kazuistika 1

Predstavujeme dve sestry so závažnou psychomotorickou retardáciou (PMR) s autistickými prejavmi a postupným rozvojom epileptických záchvatov, u ktorých bola diagnostikovaná DMP s poruchou biosyntézy kreatínu – deficit GAMT. Staršia sestra, t.č. 29-ročná pacientka, bola na našej klinike sledovaná od dojčenského veku pre závažnú psychomotorickú retardáciu s poruchou správania v zmysle autistických prejavov, poruchou vývinu reči a s dlhodobou nekompensovanými generalizovanými atonickými záchvatmi. Vo veku 5 rokov bolo realizované CT a MRI vyšetrenie mozgu bez nálezu štrukturálnych zmien, cytogenetickým vyšetrením bola vylúčená chromozómová aberácia. Vo veku 14 rokov sa zvýraznila porucha správania (agresivita), v objektívnom neurologickom náleze bola spastická kvadruparéza. Vzhľadom na reprodukčné straty u matky (2-krát abortus), nález PMR s epileptickými záchvatmi u mladšej sestry, bolo vyslovené podozrenie na dedičnú metabolickú poruchu. Realizovalo sa MR

Obr. 1. Algoritmus pri diagnostike DMP s pohybovým postihnutím (Ortigoza-Escobar, 2020)



mozgu so spektroskopiou z bazálnych ganglií, pri ktorom bol nález nemerateľného píku kreatínu (obrázok 2). V selektívnom skríningu bol prítomný výrazne zvýšený guanidínoacetát v moči, čo potvrdilo poruchu biosyntézy kreatínu, konkrétne deficit GAMT. Po nastavení pacientky na špecifickú liečbu kreatín monohydrát, L-ornitín a nízkobielkovinú stravu sa stav stabilizoval.

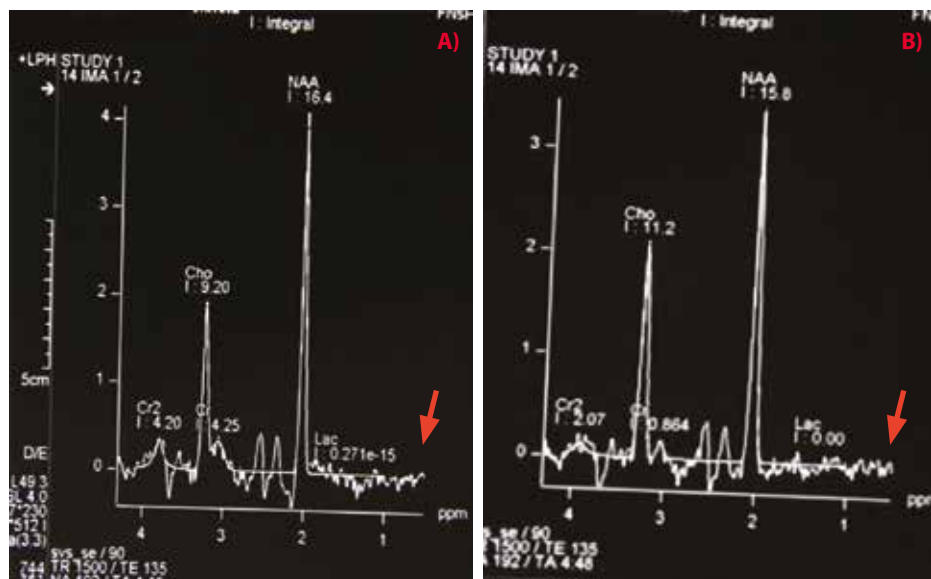
19-ročná, mladšia sestra bola neurologicky sledovaná na našej klinike od 9. mesiaca života s podobnými ťažkosťami, ale s miernejším prejavom epilepsie. V spektroskopickom MR obraze bol tiež nález nemerateľného píku kreatínu a selektívny skríning preukázal výrazne pozitívny test na guanidínoacetát v moči, čím bolo verifikované dedičné metabolické ochorenie biosyntézy kreatínu

Tab. Prehľad DMP s pohybovou poruchou na KDN od roku 2000 do 2021

Skupina DMP	Typ poruchy	Pohybová porucha	Počet	Liečba
Energetická	Leighov syndróm	tremor, dystónia	5	symptomatická
	<i>POLG1</i> súvisiace ochorenie	ataxia, dystónia	1	symptomatická
Lyzozómová	NPC infantilná	ataxia, hypotónia	1	miglustat
	NPC juvenilná	ataxia, dystónia	6	miglustat
	NPC adultná	ataxia, dystónia	1	miglustat
Neurotransmitterová porucha	GLUT1	ataxia, dystónia	2	ketogénna diéta
		ataxia	2	
	DOPA-responzívna dystónia (Segawa)	dystónia	1	L-DOPA
Porucha kreatínového metabolizmu	deficit GAMT	chorea	2	kreatín monohydrát/arginín/ornitín
Porucha metabolizmu vitamínov, transportu a využitia kovov	biotín-tiamín responzívna encefalopatia typ 2	ataxia, tremor	1	biotín/tiamín
	Wilsonova choroba	chorea	2	zinok, penicilamín/neskôr trientín
	neurodegeneratívne ochorenie mozgu s akumuláciou železa v BG MPAN	ataxia	1	symptomatická
Beta-propellerproteín-asociovaná neurodegenerácia (BPAN)	WDR45	choreoatetóza	1	symptomatická

POLG1 – DNA polymeráza gamma, NPC – Niemann-Pickova choroba typ C, GAMT – deficit guanidínoacetát metyltransferázy, GLUT1 – porucha glukózového transportéra typ 1

Obr. 2a, b. MRS s nálezom nízkeho píku kreatínu (Cr) (a), až nemerateľného (b) (z archívu Kliniky detskej neurológie LF UK a NÚDCH Bratislava)



– deficit GAMT. Následne bola pacientka nastavená na špecifickú liečbu s priaznivým efektom na jej mentálny status – bola pokojnejšia, čulejšia, postupne sa začala rozvíjať reč a zlepšoval sa sociálny kontakt, záujem o hračky. Keďže porucha bola zachytená podstatne skôr, celkový stav a vývoj bolo možné liečbou lepšie ovplyvniť.

Poruchy metabolizmu kreatínu sú známe od roku 1994: deficit GAMT (guanidinoacetát metyltransferáza), deficit AGAT (arginín-glycín amidinotransferáza), a od roku 2001 X-viazaný deficit prenášača kreatínu SCL6A8. *Ich hlavným biochemickým znakom je deficit kreatínu v mozgu zistený na MR pomocou H-MRS, kde je nízky až nemerateľný pik kreatínu predovšetkým v bazálnych gangliách.* Kreatín je aminokyselina, ktorá vzniká metyláciou kyseliny guanidínoctovej. Je získaný exogénne stravou a potrebný na tvorbu ATP (dôležitý zdroj energie) pomocou kreatínkinázy. Hlavné prejavy poruchy metabolizmu kreatínu sú zastavenie vývoja, mentálna retardácia rôzneho stupňa, hyperkinetické prejavy a epilepsia (Zschocke a Hoffmann, 2004; Ortigoza-Escobar, 2020).

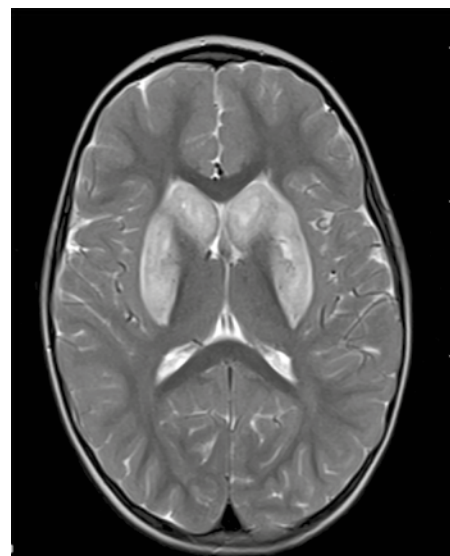
Biotín-tiamín rezpozívna encefalopatia typ 2 – kazuistika 2

Uvádžeme 2-ročné dievčatko so 4-dňovou anamnézou neistej chôdze s pádmi bez poruchy vedomia s postup-

ným zhoršovaním, ku ktorej sa pridružil neutíšiteľný plač s trasom a nechutenstvom. Dieťa bolo z 1. gravidity po IVF s negatívnou perinatálnou anamnézou a primeraným psychomotorickým vývinom v predchorobí. V neurologickom náleze dominoval výrazný psychomotorický nepokoj, hypersalivácia, dyzartria, paleo- a neocerebelárny syndróm (neistá chôdza o širokej báze s titubáciami do strán, intenzívny tremor). V CT obraze bol nález symetricky zníženej denzity bazálnych ganglií. Doplnené MR mozgu potvrdilo obojstranné symetrické signálové zmeny v bazálnych gangliách (ncl. caudatus, putamen, v mediálnych talamochoch) (obrázok 3). Realizované likvorologické vyšetrenie bolo cytobiochemicky, metabolicky aj kultivačne v norme, sérologickým vyšetrením sa nezachytil infekčným agens v likvore ani sére, protilátky proti neuronálnym antigénom boli negatívne, taktiež bola vylúčená autoimunitná encefalitída. Metabolický skrining bol bez nálezu svedčiaceho o špecifickej DMP.

Vzhľadom na klinický obraz a MRI nález sme zvažovali geneticky podmienené ochorenie metabolizmu biotínu a tiamínu (Biotin-Thiamin-Responsive Basal Ganglia Disease – BTBGD). Po začatí liečby vysokými dávkami tiamínu (40 mg/kg/deň) a biotínu (3,3 mg/kg/deň) došlo v priebehu niekoľkých dní k úprave klinického stavu ad integrum, čo podporilo horeuvedenú diagnózu. Genetické vyšetrenie odhalilo mutáciu

Obr. 3. V T2WI prítomné obojstranné symetrické signálové zmeny v bazálnych gangliách – ncl. caudatus a putamen (z archívu Kliniky detskej neurológie LF UK a NÚDCH Bratislava)



v géne SLC19A3. Ochorenie vyžaduje včasnú a doživotnú liečbu vysokými dávkami vitamínov. Pacientka bola ponechaná na perorálnej liečbe biotínom (v dennej dávke 3,3 mg/kg/deň) a tiamínom (v dennej dávke 40 mg/kg/deň). Subjektívne je bez ťažkostí, psychomotorický vývin napreduje, objektívne je bez topickej neurologickej symptomatológie.

Záver

V diagnostike a liečbe pohybových porúch u detí je dôležité zvažovať DMP, keďže patologické pohybové prejavy môžu byť ich súčasťou. Pohybové poruchy zvlášť v kombinácii s inými neurologickými a neneurologickými prejavmi sú signálom na vylúčenie DMP. Z ochorení zvažujeme hlavne: Wilsonovu chorobu, deficit GLUT1, Niemann-Pickovu chorobu typ C, poruchy kreatínového metabolizmu, neurotransmitterové poruchy – DOPA rezpozívnu dystóniu a cerebrotendinóznou xantomatózu, ktoré sú liečiteľnými poruchami. V diagnostike je dôležité správne vyhodnotiť pohybový vzorec alebo jeho kombináciu a zistiť pridružené prejavy. Na základe podozrivých nálezov je potrebné realizovať selektívny metabolický skrining, keďže veľká väčšina DMP má stanoviteľný metabolit. V prípade, že sa týmto postupom nedospeje k diagnóze, je namieste genetické vyšetrenie pomocou NGS alebo celoexómové sekvenovanie (WES), ktoré

významne skráti pátranie po diagnóze. DMP spojené s poruchou pohybu sú vždy pre lekára výzvou. Dôležitá je včasná diagnóza, keďže niektoré z nich sú liečiteľné a stačí diéta alebo ochorenie modifikujúca terapia, ktorá významne zmení kvalitu života. Diagnostika je často zložitá, ale nie je nemožná.

Literatúra

1. Aulická Š, Česká K, Ošlejšková H. Syndrom GLUT-1 deficiencie – expandujúci klinické spektrum léčiteľného onemocnění. *Cesk Slov Neurol*. 2018;114(2):171-173.
2. Bzdúch V, Sýkora P, Behúlová D, et al. Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency: Short communications. *Bratislava medical journal*. 2008;109(5):245.
3. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *GeneReviews®*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>.
4. Cordeiro D, Bullivant G, Siriwardena K, et al. Genetic landscape of pediatric movement disorders and management implications. *Neurol Genet*. 2018;4:e265.
5. Ebrahimi-Fakhari D, Van Karnebeek C, Münchau A. Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism. *Mov Disord*. 2019;34(5):598-613.
6. Eggink H, Kuiper A, Peall K, et al. Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:177.
7. Ferreira C, Hoffmann G, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. I. Movement disorders. *Mol Genet Metab*. 2019;127:28-30.
8. Ferreira C, van Karnebeek C, Vockley J, et al. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019;21:102-106.
9. Garcia-Cazorla A, Ortez C, Pérez-Dueñas B, et al. Hypokinetic-rigid syndrome in children and inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:295-302.
10. Gregory A, Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 2002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1490/>.
11. Kuiper A, Eggink H, Tijssen MA, de Koning TJ. Neurometabolic disorders are treatable causes of dystonia. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(8-9):455-464.
12. Ng J, Papandreou A, Heales S, et al. Monoamine neurotransmitter disorders – clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:567-584.
13. Ortigoza-Escobar JD. A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting with Movements Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:1353.
14. Patterson M. Niemann-pick disease type C. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington, Seattle, 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>.
15. Rattay T, Lindig T, Baets J, et al. FAHN/SPG35: a Narrow phenotypic spectrum across disease classifications. *Brain*. 2019;142:1561-1572.
16. Sanger T, Chen D, Fehlings D, et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord*. 2010;25:1538-1549.
17. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, et al. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inher Metab Dis*. 2008;31:308-318.
18. Zschocke J, Hoffmann GF, Milupa AG. *Vademecum metabolicum: Manual of metabolic paediatrics*. Friedrichsdorf: Milupa 2004.

Článok je prevzatý z:
Neurol. praxi. 2022;23(2):108-112

doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD.

Klinika detskej neurológie
LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
miriam.kolnikova@nudch.eu

