

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2013

Tereza Janesová

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD
ÚSTAV PORODNÍ ASISTENCE

Tereza Janesová

Sterilita a fertilita galaktosemických žen

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Olomouc 2013

PALACKÝ UNIVERSITY OLOMOUC
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
INSTITUTE OF MIDWIFERY

Tereza Janesová

**Sterility and fertility of women with
galactosemia**

Thesis

Supervisor: MUDr. Soňa Šuláková

Olomouc 2013

ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Název práce: Sterilita a fertilita galaktosemických žen

Název práce v AJ: Sterility and fertility of women with galactosemia

Autor: Janesová Tereza

Pracoviště garantující obor: Ústav porodní asistence, FZV UP, Olomouc

Vedoucí práce: MUDr. Soňa Šuláková

Oponent práce: Bc. Jana Protivánková, DiS.

Klíčová slova: galaktosémie, sterilita, fertilita, metabolická porucha, předčasná ovariální nedostatečnost, těhotenství a galaktosémie

Keywords: galactosemia, sterility, fertility, metabolic disease, premature ovarian insufficiency, pregnancy and galactosemia

Abstrakt: Bakalářská práce se věnuje problematice metabolické nemoci zvané galaktosémie a jejímu vlivu na orgány, zejména na ženský reprodukční systém. Skrze jednotlivé cíle se zaměřuje na všechny oblasti spojené s galaktosémií a to na klinické projevy, diagnostiku, galaktózovou toxicitu a gonadální insuficienci, předčasnou ovariální nedostatečnost, sterilitu a fertilitu.

Abstrakt v AJ: The thesis deals with problematic of metabolic disease called galactosemia and its influence on organs especially on female reproducing system. Through individual goals it focuses on all areas linked with galactosemia namely on clinical effects, diagnosis, galactose toxicity and gonadal insufficiency, premature ovarian insufficiency, sterility and fertility.

Datum zadání: 2012-09-01

Datum odevzdání: 2013-05-02

Rok obhajoby: 2013

Místo zpracování: Olomouc

Rozsah práce: 49 s

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením
MUDr. Soni Šulákové a uvedla v ní veškerou použitou literaturu.

V Olomouci dne 2.5.2013

.....

podpis

Poděkování

Na tomto místě chci poděkovat paní MUDr. Soni Šulákové za odborné vedení, čas věnovaný konzultacím a za podporu při psaní této bakalářské práce.

OBSAH

Úvod

1	Metabolismus galaktózy	11
1.1	Sacharidy	11
1.2	Metabolismus galaktózy u zdravého jedince	12
1.3	Porucha metabolismu galaktózy	12
1.4	Resumé.....	12
2	Galaktosémie	13
2.1	Historie	13
2.2	Klinické formy.....	13
2.2.1	Galaktosémie I. typu = klasická galaktosémie.....	13
2.2.2	Galaktosémie II. typu	15
2.2.3	Galaktosémie III. typu	16
2.3	Resumé.....	16
3	Incidence, dědičnost a diagnostika galaktosémie.....	17
3.1	Incidence	17
3.2	Dědičnost	17
3.3	Screening.....	18
3.4	Diagnostika.....	19
3.5	Diferenciální diagnostika.....	20
3.6	Hodnoty galaktózy	20
3.7	Resumé.....	21
4	Galaktózová toxicita.....	22
4.1	Fyzické komplikace.....	22
4.1.1	Katarakta	22
4.1.2	Játra.....	24
4.1.3	Kosti.....	24
4.1.4	Vzrůst	25
4.1.5	Pohlavní žlázy u mužů	25
4.1.6	Pohlavní žlázy u žen	26
4.2	Intelektové komplikace.....	26
4.2.1	Mentální retardace	26

4.3	Psychomotorický vývoj.....	27
4.3.1	Řečové problémy	27
4.3.2	Koordinace	28
4.4	Celková kvalita života galaktosemiků.....	28
4.5	Resumé.....	31
5	Gonadální insuficience galaktosemických žen	32
5.1	Předčasná ovariální nedostatečnost	32
5.1.1	Klinické kritéria POI	32
5.1.2	Diagnostika POI	33
5.1.3	Etiologie POI	33
5.1.4	POI u klasické galaktosémie a Duarteho galaktosémie	35
5.1.5	Léčba POI.....	37
5.2	Sterilita, fertilita	37
5.2.1	Sterilita galaktosemických žen	37
5.2.2	Fertilita galaktosemických žen	38
5.3	Vztah kojení a hladiny gal-1-P	41
5.4	Resumé.....	41
6	Závěr	42

Úvod

Galaktosémie se řadí mezi velmi vzácná metabolická onemocnění, která s sebou nesou následky i při pečlivém dodržování léčebného a dietního režimu. Řadí se mezi ně i problémy s fertilitou, jež jsou v této práci blíže rozpracovány spolu s ostatními klinickými projevy galaktosémie.

Honzík vysvětluje princip poškození orgánů u galaktosémie hromaděním toxické galaktóza-1-P, jež se nadále metabolizuje alternativní cestou v těle na galaktitol. Právě tyto dvě látky negativně působí například na játra, mozek, ledviny, ovaria a oční čočky. (2008, s 1)

Jako nejčastější diagnózu u žen související s galaktosémií uvádí Fridovich-Keil et al předčasnou ovariální nedostatečnost. K této diagnóze vede zejména nedostatek anti Müleriánského hormonu, vysoká hladina folikulostimulačního hormonu a nedostatek estradiolu. (2005, s 5)

Kasteren a Schoemaker in Gubbels et al udávají 5–10 % šanci na spontánní těhotenství po vyslovení diagnózy předčasné ovariální nedostatečnosti. (2008, s 3)
Prokopová a Crha definují tento stav jako hypergonadotropní hypogonadismus. (2007, s 170)

Tato bakalářská práce se zaměřuje na sumarizaci poznatků problematiky toxického vlivu metabolitů galaktózy na orgány, primární pozornost zaujímá ženský reprodukční systém.

Byly stanoveny následující cíle:

Cíl 1: Předložit poznatky o klinických projevech galaktosémie u novorozence.

Cíl 2: Předložit poznatky o aktuální diagnostice a screeningu galaktosémie.

Cíl 3: Předložit poznatky o galaktózové toxicitě a jejím vlivu na jednotlivé orgány.

Cíl 4: Předložit poznatky o gonadální insuficienci galaktosemických žen, o předčasné ovariální nedostatečnosti, sterilitě a fertilitě.

Vyhledávací strategie

Mé vyhledávací strategie zahrnovaly dvě metody a to rešerši v Ústřední knihovně Univerzity Palackého a vyhledávání v on-line databázích PubMed, Medvik, ProQuest, NCBI, EBSCO a Link Springer.

Pro tuto přehledovou práci bylo použito 29 článků, 27 z nich bylo v anglickém jazyce, 2 články v českém jazyce. Celkem bylo nalezeno 38 článků, avšak 9 článků nebylo použito z důvodu nehodícího se tématu k mé bakalářské práci.

Vyhledávací období: 2000–2013

1 Metabolismus galaktózy

1.1 Sacharidy

Sacharidy tvoří nedílnou součást lidské stravy. Jak uvádí Hellingerová, je možno je rozdělit na monosacharidy, disacharidy, oligosacharidy a polysacharidy. Galaktóza je složkou disacharidu laktózy, tudíž sama je monosacharidem. (2008, s 2)

Rozdělení sacharidů a jejich výskyt v potravinách podle Dostála:

- Monosacharidy
 - Glukóza (= cukr hroznový), jedná se o nejrozšířenější cukr v přírodě; v ovoci je obsaženo 1–5 % glukózy.
 - Galaktóza, součást disacharidu laktózy; je obsažena v agaru, který se v potravinářství využívá coby stabilizátor a ochucovadlo. Jeho častý výskyt ztěžuje dodržování nízkogalaktózové diety.
 - Fruktóza (= cukr ovocný) se vyskytuje zejména v ovoci (3–6 % obsahu) a medu.

- Disacharidy
 - Sacharóza (= cukr třtinový, řepný), vyrábí se z cukrové řepy nebo třtiny, je dokonale sladký.
 - Maltóza (= cukr sladový), vzniká při trávení škrobu.
 - Laktóza (= cukr mléčný), je obsažen v mléce.

- Oligosacharidy
 - Rafinóza
 - Stachyóza

- Polysacharidy
 - Vlákna, jedná se o rostlinné polysacharidy, v trávicím traktu člověka se neštěpí.
 - Škrob je složen z molekul glukózy, vyskytuje se v bramborách, rýži a obilovinách.

- Inulin je tvořen molekulami fruktózy.
- Glykogen se nachází v játrech a ve svalech, kde plní funkci rezervy rychle využitelné glukózy pro potřeby organismu. Do své podoby se syntetizuje z cukrů přijatých potravou. (2005, s 165)

Potravou přijímaná laktóza se vlivem střevní laktázy štěpí na glukózu a galaktózu. (Hellingerová, 2008, s 2–3)

1.2 Metabolismus galaktózy u zdravého jedince

Podle Hellingerové, galaktóza je v játrech fosforylována galaktokinázou, za vzniku galaktózy-1-P. Galaktóza-1-P je dále přeměněna enzymem galaktóza-1-fosfáturidylyltransferázou (dále jen GALT) na glukózu za pomoci uridyldifosfátgalaktóza-4-epimerázy. Z toho plynou 3 klinické formy galaktosémie. (2008, s 20)

1.3 Porucha metabolismu galaktózy

V případě, že některý z výše uvedených tří enzymů nefunguje správně, či je v těle jeho absolutní nedostatek, nedochází ke korektní přeměně galaktózy na glukózu, jak uvádí Gitzelmann. Ve tkáních se hromadí toxicky působící galaktóza ve formě galaktóza-1-P, či ve formě galaktitolu. (1995, s 45 – 49)

1.4 Resumé

Galaktóza, coby monosacharid laktózy, je metabolizována za pomoci tří enzymů. V případě deficitu či nesprávné funkce dochází k řadě symptomů označovaných jako galaktosémie.

2 Galaktosémie

Galaktosémie je autozomálně recesivní dědičná porucha uhlohydrátového metabolismu. Je pro ni charakteristická neschopnost přeměny galaktózy na glukózu. Jak bylo uvedeno v podkapitole 1.2, vzniká absencí či insuficientní funkcí některého ze tří enzymů, které se uplatňují v procesu odbourávání galaktózy. Podle toho Dufková rozlišuje 3 klinické formy.

2.1 Historie

První zmínky o galaktosémii pocházejí z roku 1935, kdy lékaři H. Mason a M. Turner popsali tuto nemoc v časopise *American Journal of Child Disease* (Americký časopis dětských nemocí). Článek pojmenovali *Chronic Galactosemia* (Chronická galaktosémie). V následujících letech se postupně objevovaly další zmínky o této nemoci, v roce 1970 byly zveřejněny výsledky longitudinální studie 60 galaktosemických pacientů z Velké Británie. O deset let později vydal písemně své zkušenosti pan Fishler, který s galaktosemiky pracoval 30 let. Velmi významná mezinárodní studie byla uveřejněna v roce 1990, kdy pan Waggoner s kolektivem zpřístupnili výsledky své práce s 350 galaktosemiky. (Dufková, 2008, s 16)

2.2 Klinické formy

U galaktosémie rozlišujeme tři následující klinické formy.

2.2.1 Galaktosémie I. typu = klasická galaktosémie

Tato forma je charakteristická poruchou ve druhém kroku metabolismu galaktózy. Pacientům s klasickou galaktosémií chybí enzym GALT, který běžně spouští přeměnu galaktózy-1-P na UDP galaktózu, proto se v jejich tělech hromadí galaktóza-1-P, která má na organismus toxické účinky.

Klinické projevy galaktosémie I. typu u novorozence

Muntau uvádí, že dítě s galaktosémií se narodí jako zdravý, bezproblémový novorozenec, ale již pár dní po zahájení krmení mateřským mlékem (či jinou formulí laktózového typu) se rozvíjí klinický obraz podobný sepsi, novorozenec zvrací, odmítá krmení, je letargický, má průjmy a svalovou hypotonii. Na hepatomegalii nasedá porucha jaterních funkcí, což vede k výraznému ikteru, objevují se edémy s ascitem, taktéž koagulopatie se sklonem ke krvácení. Porucha ledvinového aparátu se projeví jako tubulopatie s hyperaminoacidurií. Během následujících dnů až týdnů se rozvíjí katarakta, která se brzy stává ireverzibilní.

Jako klinickou triádu klasické galaktosémie označuje Muntau jaterní cirhózu, kataraktu a mentální retardaci. V tabulce č.1 jsou uvedeny klinické příznaky klasické galaktosémie podle Berryho. (2009, s 129)

Tab. č. 1: **Klinické příznaky galaktosémie (Berry, 2012)**

Klasická galaktosémie	Neprospívání Průjem Zvracení Letargie Hypotonie Vyboulení přední fontanely Hepatomegalie Hyperbilirubinémie Krvácení Sepse
-----------------------	---

Hyperbilirubinémie

Přetrvávající hyperbilirubinémie u galaktosémie je varovným signálem, který by měl vést k dalšímu pátrání po jeho příčině. Za hyperbilirubinémií považuje Česká neonatologická společnost zvýšení koncentrace hladiny bilirubinu v krvi nad 25 mmol/l bez ohledu na věk. U novorozence je ikterus klinicky patrný až při

zvýšení bilirubinu nad 85 mmol/l. Vždy je třeba rozlišit konjugovanou a nekonjugovanou hyperbilirubinémii. Konjugovaná hyperbilirubinémie je vždy patologická, za všech okolností. Fototerapie se u těchto dětí neindikuje, přistupuje se k efektivnějším metodám, jako je například výměnná transfuze. Varovným znamením je opětovné zvýšení bilirubinu po výměnné transfuzi, většinou do druhého dne je hladina bilirubinu opět vysoká. Značí to na výrazné poškození jaterních buněk, které by mělo vést neonatology k intenzivnějšímu pátrání po příčině. (Česká neonatologická společnost, 2010, s 1–4)

V tabulce č.2 jsou uvedeny laboratorní ukazatele klasické galaktosémie, jak je uvádí Berry. (2012, s 2–3)

Tab. č. 2: **Laboratorní ukazatele galaktosémie (Berry, 2012)**

Klasická galaktosémie	Pozitivní protein v moči Zvýšený sérový nepřímý a/nebo přímý bilirubin Zvýšené sérové ALT, AST Snížený sérový fibrinogen Prodloužené aPTT Hypoglykémie Hyperchloremická metabolická acidóza Hypofosfatémie Aminoacidurie Snížená hladina hemoglobinu/hematokritu
-----------------------	---

2.2.2 Galaktosémie II. typu

U tohoto typu galaktosémie vážne první metabolický krok, tedy přeměna galaktózy na gal-1-P, což vede k bilaterální kataraktě. Jedná se o deficit enzymu galaktokinázy (dále jen GALK).

Klinicky se často manifestuje jako pseudotumor cerebri, který se projevuje zvýšeným nitrolebním tlakem, avšak bez zjevné příčiny. Stejně jako u deficitu GALTu, i v tomto případě je katarakta přímým důsledkem hromadění galaktitolu v čočkách, což způsobuje osmotický edém vláken čočky. (Fernandes, 2006, s 155)

2.2.3 Galaktosémie III. typu

Tento vzácný typ galaktosémie je charakterizován deficitem uridin–difosfát–galaktóza–4–epimerázou (dále GALE). Jen vzácně vede k těžkým klinickým projevům. (Muntau, 2009, s 130)

Tab. č.3: Porovnání laboratorních hodnot u jednotlivých typů galaktosémie

(Berry, 2012)

Onemocnění	Celková galaktóza v krvi	Galaktóza v krvi	Erytrocytární galaktóza–1–fosfát	Galaktitol v moči
Deficit galaktokinázy (GALK)	↑↑↑	↑↑↑	normální nebo nízké	↑↑↑
Deficit galaktóza–1–P–uridyltransferázy (GALT)	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑
Uridyndifosfátgalaktóza–4–epimeráza (GALE)	-	-	-	-

Berry poukazuje na rozdílné hodnoty u jednotlivých typů galaktosémie, deficit GALTu i GALKu se manifestují jak klinicky, tak laboratorně. Naproti tomu, deficit GALE se v laboratoři neprojeví. (2012, s 10)

2.3 Resumé

Galaktosémie je recesivně dědičná porucha, při níž nedochází k přeměně galaktózy na glukózu. Poprvé byla popsána v roce 1935. Vyskytuje se ve třech klinických formách, nejčastější je deficit galaktóza–1–P–uridyltransferázy, dále deficit galaktokinázy a za nejvzácnější je pokládán deficit uridyldifosfát–galaktózy–4–epimerázy.

3 Incidence, dědičnost a diagnostika galaktosémie

3.1 Incidence

Galaktosémie je autozomálně recesivní onemocnění. Podle Českého statistického úřadu byla porodnost v České republice k roku 2011 cca 110 tisíc novorozenců za rok. Podle Honzíka je incidence galaktosémie I. typu 1:40 000–1:60 000 živě narozených dětí, čemuž odpovídají ročně 2 nové případy klasické galaktosémie. (2008, s 2)

Nejnižší výskyt klasické galaktosémie byl zjištěn v Koreji, kde byla provedena 11 letá studie, při níž bylo kontrolováno 158 126 korejských novorozenců. Diagnóza klasické galaktosémie nebyla stanovena ani jedinému z nich. Při rozšíření působnosti studie z novorozenců i na děti do 18 let, autoři studie našli tři pacienty s klasickou galaktosémií, avšak s rozdílnými mutacemi, než které se vyskytují v naší populaci. Tento fakt naznačuje, že i klasická galaktosémie podléhá etnické rozmanitosti. (Hee Lee, 2011, s 3–4)

Naproti tomu deficit galaktokinázy je vzácnější, Fernandes uvádí, že ve většině Evropy, USA a v Japonsku je výskyt 1:150 000–1:1 000 000 živě narozených dětí. Vyšší incidence je v balkánských zemích, kde je podíl romské populace výraznější. U Romů je totiž incidence vyšší a to 1:2500 živých novorozenců. (2006, s 153)

Podle Muntau je deficit uridyl–difosfát–galaktóza–4–epimerázy ze všech tří variant galaktosémie nejvzácnější. Ve své mírně formě se klinicky nemanifestuje. (2009, s 130)

3.2 Dědičnost

Gen zodpovědný za funkci GALTu je umístěn na 9. chromozomu. Berry ve své studii novorozeneckých screeningů uvádí, že existuje více než 230 mutací a polymorfismů, v 70 % se jedná o mutaci Q188R. (2012, s 1) Heterozygoti pro tento gen jsou asymptomatictí, aktivita GALTu je snížena, avšak v životě je to nijak neomezuje. Pouze je třeba myslet na to, že jsou nositelem této nemoci a v případě,

že jeho partner bude taktéž nositelem, je 25 % riziko, že jejich dítě bude trpět galaktosémií. (Janesová, 2012, s 7–8)

Mezi další mutace, které jsou často spojovány s klasickou galaktosémií Mahmood řadí také mutace S135L a K285N. (2012, s 1)

Z celkového počtu mutací je 10% Duarteho varianta, která je spojená s pouze 50% redukcí aktivity enzymu, proto nemá klinické projevy a není třeba úprava diety. Duarteho varianta se označuje jako mutace N314D. Klasickou galaktosémií a Duarteho variantu od sebe rozlišíme pomocí gelové elektroforézy při stanovování diagnózy. Je taktéž možná heterozygocie N314D a Q188R, která se většinou manifestuje jako příznaky klasické galaktosémie, avšak není to pravidlem, záleží na konečné aktivitě konkrétního enzymu. (Fernandes, 2006, s 162)

3.3 Screening

Hoffman definuje výtěžnost novorozeneckého screeningu na galaktosémií celkově jako nízkou, často falešně negativní a zároveň nákladnou, což jsou důvody, proč screening na galaktosémií není v České republice zaveden. Někteří novorozenci jsou přitom symptomatictí ještě před tím, než je výsledek screeningu dostupný. (2006, s 56)

Před falešnou negativitou varuje i Honzík, ta se totiž může vyskytnout u těch novorozenců, kterým byla provedena výměnná transfuze, a odběry krve nutné pro screeningové vyšetření byly odebrány do dvou dní od transfúze. (2008, s 5)

Hoffman popisuje provádění novorozeneckého screeningu na galaktosémií v USA, kde hlavní metodou je měření aktivity GALTu, spolu s koncentrací galaktózy, díky čemuž jsou schopni zachytit i deficit galaktokinázy, tedy galaktosémie II. typu. Aktivita transferázy se vyšetřuje z heparinizované krve, nebo z lyzátu erytrocytů. (2006, s 56–57)

3.4 Diagnostika

Diagnóza v ČR se stanovuje na průkazu zvýšené hodnoty galaktitolu v moči, či dle hladiny galaktóza-1-fosfát v lyzátu erytrocytů. Po stanovení podezření na galaktosémii je třeba provést ještě enzymatické testy z krve dítěte. (Hellingerová, 2008; s 21)

Výrazným pomocníkem při stanovování diagnózy je taktéž vyšetření krve rodičů na sníženou aktivitu transferázy, jelikož u heterozygotů je enzymatická aktivita přibližně na 50% normálních hodnot. (Fernandes, 2006, s 151–174)

Bohužel, jelikož se jedná o velmi vzácné onemocnění, diagnostika je velmi obtížná a záleží na zdravotnících, zda si spojí dohromady všechny symptomy a vzpomenou si na nemoc s tak řídkým výskytem a ne přímo specifickými projevy.

Prenatální diagnostika:

Galaktosémii je možno diagnostikovat i prenatálně. Stanoví-li se diagnóza ještě před narozením, mají rodiče možnost se na tuto skutečnost připravit, nastudovat si potřebné materiály, které jim pomohou smířit se s celoživotní dietou jejich dítěte. Dítě má pak příznivější start do života, nevznikají u něj poškození orgánů tak významná, jako u dětí s galaktosémií, kterým se nemoc diagnostikuje až ve druhém či třetím týdnu postnatálního života.

Prenatální diagnózu galaktosémie je možno určit následujícími invazivními metodami:

- Choriovou biopsií – z nativních choriových klků se stanoví aktivita transferázy, provádí se mezi 10.–13. týdnem těhotenství,
- Aminocentéza – odběr vzorku plodové vody; provádí se mezi 16.–18. týdnem gestace; zde pátráme po přítomnosti galaktitolu, jelikož plod do amniové tekutiny močí; určujeme aktivitu transferázy v kultivovaných amniocytech,

- Kordocentéza – odběr vzorku pupečnickové krve; možnost provedení od 18. gestačního týdne.

Všechny výše zmíněné metody se provádí zavedením speciální jehly transabdominálně, pod kontrolou ultrazvuku, do děložní dutiny, kde se odebere požadovaný materiál. (Dufková, 2008, s 20)

Za irelevantní se pokládá maternální omezení příjmu laktózy, nedochází k ovlivnění testů. (Fernandes, 2006, s 160)

3.5 Diferenciální diagnostika

Ridel upozorňuje, že při stanovování diagnózy galaktosémie musí být brán v potaz difuzní edém mozku prezentující se vyklenutou velkou fontanelou, dále nedostatečný příjem potravy, doprovázený nechutenstvím, žloutenkou a hepatomegalií. Výzkumy prováděné na krysách vysvětlují mechanismus mozkového edému. Zvýšená koncentrace galaktitolu a změny v množství přítomné glukózy, adenosintrifosfátu a kreatinfosfátu zvyšují osmolalitu mozkových buněk. Mozkový edém však velmi dobře reaguje na zavedení dietních opatření, avšak v případě dlouhé expozice periferních nervů vůči galaktitolu může dojít k demyelinizačním změnám z důvodu zvýšeného tlaku edému. (2005, s 3)

3.6 Hodnoty galaktózy

V případě naměření hodnot galaktózy mezi 0,8–1,1 mmol/l Hoffman doporučuje jen zkontrolovat celkový stav dítěte, zejména zvracení, hmotnostní přírůstek, případnou hepatomegalií a zaslat kontrolní vzorek krevní skvrny do novorozenecké screeningové laboratoře ke stanovení koncentrace galaktózy.

U naměřených hodnot koncentrace galaktózy v rozmezí od 1,1–2,8 mmol/l by se měla stanovit hladina galaktózy v plazmě a gal-1-fosfátu v erytrocytech. Dokud nejsou k dispozici výsledky, krmí se pouze bezlaktózovým mlékem.

K okamžité hospitalizaci dochází s hladinou galaktózy nad 2,8 mmol/l. Bezlaktózová strava se zavádí ihned po odebrání vzorků krve a moči. Následuje

ultrasonografické vyšetření funkce jater a ledvin, spolu s hemokoagulačním vyšetřením. (Hoffmann in Hellingerová, 2008, s 21–22)

Pacienti s galaktosémií si stejně jako všichni ostatní tvoří endogenní galaktózu. Bohužel, u galaktosemiků pozorujeme výraznější tvorbu galaktózy než u zdravých jedinců. (Janesová, 2012, s 17)

3.7 Resumé

Ročně se narodí cca 2 novorozenci s klasickou galaktosémií. Existuje mnoho mutací, nejčastěji nalézáme mutaci Q188R, klasickou galaktosémií, či N314D, tedy Duarteho variantu. V ČR se novorozenecký screening neprovádí, prenatální diagnostika je možná. V případě mozkového edému, který nemá dlouhého trvání, je možno počítat pouze s minimálním poškozením mozkových funkcí, avšak při nedodržování dietních opatření, či při pozdě stanovené diagnóze, již dochází k demyelinizaci periferních nervů.

4 Galaktózová toxicita

Galaktóza ve formě galaktóza-1-P je pro tkáň toxická. Čím dříve se galaktosémie diagnostikuje a zavede se bezlaktózová a nízkogalaktózová strava, tím je následné poškození orgánů menší. Avšak i přes dobrou dietní compliance se galaktosémie pojí s fyzickými, psychickými, intelektuálními i psychomotorickými komplikacemi. (Janesová, 2012, s 9–12)

4.1 Fyzické komplikace

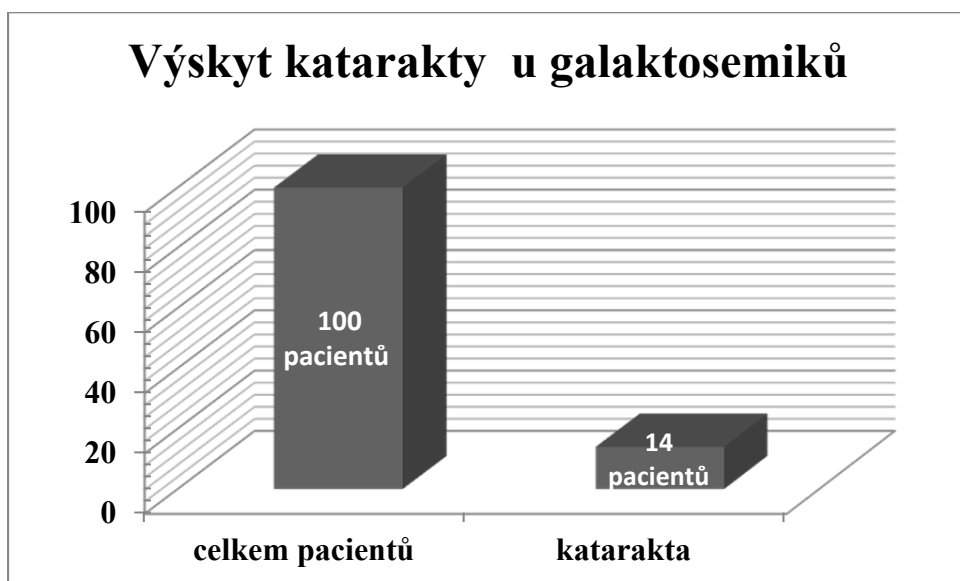
4.1.1 Katarakta

Katarakta se objevuje již v prvních dnech až týdnech života. Vzniká hromaděním galaktitolu v oční čočce; pokud se dítě brzy převede na bezlaktózovou a nízkogalaktózovou dietu, jsou změny reverzibilní. Avšak při dlouhé expozici čočky galaktitolu dochází k ireverzibilnímu poškození. (Schmidt et al, 2011, s 2)

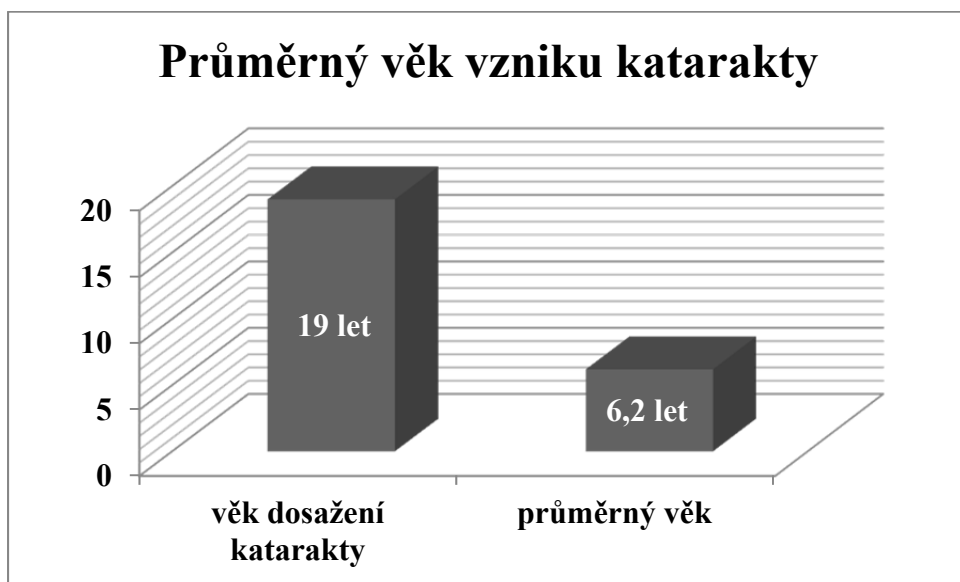
Skalka a Prchal ve své studii tvrdí, že nedostatek enzymu transferázy způsobuje vlivem galaktitolu na čočku oka presenilní kataraktu. (Skalka a Prchal in Schmidt et al., 2011, s 3) Ridel ve své studii zašel dále a podrobněji vysvětlil, že galaktitol způsobuje otok vláken čočky, což vede k šedému zákalu. Proto takto postiženým pacientům navrhuje lensektomii s implantací umělé čočky. Při této operaci se za původní čočku voperuje umělá, a to do původního pouzdra přirozené čočky. (2005, s 2)

Widger et al se zabývali otázkou věku a doby vyvstání příznaků katarakty u galaktosemiků. Pracovali se 100 pacienty s galaktosémií a u 14 z nich byla diagnostikována katarakta, viz graf č.1. U všech zmíněných se katarakta objevila do 19. roku života. Průměrným věkem propuknutí katarakty byl 6. rok života, viz graf č.2. Zajímavým poznatkem plynoucím z této studie bylo, že pacienti sice měli kataraktu, avšak neudávali poruchu vidění. Autoři studie se také zabývali dodržováním nízkogalaktózové diety a jejím vztahem ke kataraktě. Nebyl prokázán přímý vztah mezi dodržováním či nedodržováním diety a vznikem katarakty. (2009, s 3–4)

Ke galaktosémii se pojí i jiné oční vady, které se své studii popisuje Schmidt a kolektiv, jedná se o subluxaci čočky, astigmatismus a krátkozrakost. (2011, s 2)



Graf č. 1: Studie Widger et al, 2009



Graf č.2: Studie Widger et al, 2009

4.1.2 Játra

V případě neléčení galaktosémie jedinec umírá nejčastěji na jaterní selhání. Ze začátku se v játrech jedná o změny reverzibilní, avšak po delší době působení gal-1-P na jaterní buňky, dochází k nevratnému poškození. Játra se stávají cirhotickými a přestávají plnit svou funkci. (Leifer, 2004, s 387)

U 5 měsíční dívky s klasickou galaktosémií byla před nasazením bezlaktózové a nízkogalaktózové diety provedena biopsie jater. Nález na játrech odpovídal rozsáhlé periportální a intralobulární fibróze, duktální dysplázii a narušení periportálních cév. Po třech měsících dodržování diety byla opět provedena biopsie, která ukázala normální jaterní histologii. Tyto informace vedou k závěru, že poškození jaterní buňky může být v případě zavedení diety pouze dočasné. (Applebaum, 1975, s 1)

4.1.3 Kostí

Rubio-Gozalbo díky své studii o hustotě kostní tkáně došla k závěru, že pacienti s galaktosémií mají významně sníženou kostní hustotu. Porovnávala dvě skupiny, první soubor byl složen z galaktosemických pacientů, druhý ze zdravých jedinců. Měřila hustotu kosti v krčku femuru a i přes více než dostatečný příjem vápníku, fosfátů, vitamínu D, parathormonu a osteokalcinu, byla u pacientů s galaktosémií kostní denzita výrazně nižší než u kontrolních subjektů. Poukazuje to i na nižší kostní resorpci. (2002, s 1-4) Kaufman et al v návaznosti na toto zjištění spekuluje nad tím, zda se nejedná o vnitřní vady kolagenu, jež je primární komponentou kostní hmoty. (1994, s 2-5) Rubio-Gozalbo udává, že kolagen obsahuje uridin-difosfát-galaktózu, která by mohla být snížena z důvodu deficitu GALTu. Mohlo by to vést k abnormálnímu kolagenu, patologiím v kostní formaci, mineralizaci a resorpci. (2002; s 1-4) Gajewska uvádí snížení kostní resorpce o 20% oproti zdravé populaci. (2008, s 2)

4.1.4 Vzdělání

Vzdělání pacientů s galaktosémií bývá opožděné, tak jako je opožděn nástup puberty, tak dochází i ke zpomalení růstového tempa. Nicméně celková výška pacientů s galaktosémií se v období dospělosti nijak neliší od zdravé populace. (Ridel, 2005, s 2)

4.1.5 Pohlavní žlázy u mužů

Gonády u mužů jsou postiženy daleko méně, než u žen. Chlapci spontánně dosahují puberty, i když její nástup může být opožděn. (Janesová, 2012, s 10)

Gubbels et al zkoumali kvalitu semene mužských galaktosemiků a výskyt kryptorchismu. Porovnávali dvě skupiny mužů, v první kohortě bylo 26 galaktosemiků ve věku od 19–59 let, druhou bylo 46 zdravých mužů ve věkovém rozmezí 25–45 let. Všichni muži s galaktosémií dosáhli 5. stupně dle Tannerovy stupnice, hodnotila se u nich správná testikulární velikost. U 3 pacientů s galaktosémií přetrvával kryptorchismus i do dětského věku, proto bylo nutné provedení orchidopexie. Tyto zákroky byly však provedeny později, než se obvykle dělají, a to až v 11 letech života. Celková prevalence kryptorchismu a jiných testikulárních abnormalit ve věku 3 měsíců byla u galaktosemických mužů vyšší než u zdravé populace. U jednoho galaktosemika byl diagnostikován mikropenis a hydrokéla, u tří pacientů byla hypertrofická varlata. Alespoň průměrný objem varlat byl stejný u obou skupin. Hladiny testosteronu galaktosemiků byly celkově nižší než u zdravé populace, ale stále ještě v rozmezí normy, až na dva případy galaktosemických chlapců, kdy hodnota jejich testosteronu byla výrazně pod hranicí normy. Průměrná koncentrace spermií v odebraném vzorku byla nižší u galaktosemiků, než u kontrolní skupiny. Tři z 26 galaktosemiků se pokoušeli o dítě, dva muži dosáhli se svou partnerkou gravidity do jednoho měsíce, zatímco třetí se neúspěšně snažil po dobu tří let, avšak zde jistě hrál důležitou roli i věkový faktor jeho partnerky, které v té době bylo 40 let. (2012, s 1–8)

4.1.6 Pohlavní žlázy u žen

O předčasném ovariálním selhání více viz 5. kapitola na s. 32.

4.2 Intelektové komplikace

Poškození mozku u galaktosemiků se často nevyhneme ani při včasné diagnóze a striktním dodržování bezlaktózové a nízkogalaktózové diety. Vyplývají pak z toho potíže jako mentální retardace, řečové problémy a narušená paměť. (Janesová, 2012, s 9–14)

4.2.1 Mentální retardace

Nejčastější potíží z oblasti psychického vývoje je snížení intelektu, tedy mentální retardace.

Antshel a kolektiv provedli studii zabývající se intelektem u galaktosemiků. Účastníky studie rozdělili do dvou skupin, v první byli galaktosemici s mutací Q188R a v druhé byli zdraví jedinci. Oproti zdravé kontrolní skupině měli galaktosemici jednoznačně nižší IQ a vykazovali známky dysfunkce levé mozkové hemisféry. Levá hemisféra je zaměřená na analytické myšlení, jazyk, počítání, psaní a další úkony. Přitom problémy se slovy jsou primární součástí galaktosemického profilu, co se týče intelektuálních dovedností.

Po ukončení studie autoři požádali děti s galaktosémií o sebehodnocení, s otázkou „Ve kterých činnostech pociťují nesnáze?“. O stejné hodnocení byli požádáni i jejich rodiče. Galaktosemické děti se hodnotily kladně, zatímco rodiče u nich popisovali mentální deficity i neschopnost analyticky uvažovat. Kognitivní komplikace galaktosémie se objevovaly i u dětí, které velmi přísně dodržovaly dietu, z čehož vyplývá, že i endogenně vyprodukované množství galaktózy stačí k poškození některých mozkových funkcí. (2004, s 3)

Doyle souhlasí s výše uvedeným tvrzením o podprůměrném fungování celé řady kognitivních funkcí, zejména se jedná o verbální složku, IQ, paměť a řídicí funkce mozku. (2009, s 5)

Waggoner et al in Ridel zmiňuje vztah mezi pohlavím a průměrnou inteligencí ve studii, které se účastnilo 298 pacientů. Hůře na tom byly ženy, které měly signifikantně nižší průměrné IQ než mužští pacienti. (Ridel, 2005, s 5)

Následující studie potvrzuje tezi o těžším průběhu galaktosémie u homozygotů mutace Q188R, než u heterozygotů. Elsas et al in Ridel porovnávali dvě skupiny a to 22 homozygotních pacientů s Q188R mutací a 20 pacientů heterozygotů, s mutací Q188R a jinou alelou genu pro galaktosémii. Byla nalezena významně nižší inteligence u homozygotů, konkrétně o 20bodů nižší IQ. (Ridel, 2005, s 7) Je zřejmé, že genotyp má nezanedbatelný vliv na fenotyp jedince, i přes jeho vlastní vzdělání a vliv vnějšího prostředí.

Ridel také popisuje provedení retrospektivní kohortové studie na dvou sourozencích, oba trpěli klasickou galaktosémií. Starší sourozenec byl diagnostikován velmi pozdě, až 63. den života a tudíž i převeden na bezlaktózovou a nízkogalaktózovou dietu, zatímco mladšímu sourozenci byla diagnóza stanovena již 1. den života. Byly určeny tři věkové hranice, kdy každý ze sourozenců podstoupil měření IQ, až tohoto věku dosáhl. Při každém ze tří měření byly výsledky stejné. Mladší (dříve diagnostikovaný) měl průměrné IQ o 9–15 bodů vyšší než starší sourozenec. (2005, s 8)

4.3 Psychomotorický vývoj

Psychomotorický vývoj zahrnuje vše, co souvisí s vědomým ovládním motorických funkcí.

4.3.1 Řečové problémy

Řeč nezahrnuje pouze slyšenou část mluvy, ale také vnitřní tok myšlenek, kdy člověk hovoří sám k sobě a přemýšlí.

Pacienti s galaktosémií udávají problém zejména s expresivní částí mluvy, vnímání mluveného slova je víceméně nepoškozeno, tedy pokud není přítomna významně nižší inteligence. Řečové a jazykové abnormality se podle Timmerse objevují u 36–38 % galaktosemiků. Stále se diskutuje nad otázkou, zda se problém

skrývá v kognitivní složce, či zda je spíše smyslového původu nebo jestli se jedná o selhání motoriky, tak jako například u dětské verbální apraxie.

V roce 2007 v Německu proběhla studie 22 galaktosemiků, 11 chlapců a 11 dívek, věkové složení 1–18 let. Všechny děti dodržovaly dietu, 13 dětí docházelo na logopedickou péči. Jako jejich problém byl definován deficit v tvorbě věty. Děti dělaly syntaktické chyby ve větách, věty byly nepřiměřeně krátké vzhledem k jejich věku a inteligenci, či produkovali věty neúplné. Autoři studie vyvodili závěry, že pacienti s galaktosémií mají problémy se syntaxí, s krátkou pracovní pamětí, která je zapojena do procesu skládání slov za účelem tvorby vět, které u nich byly neúplné. (2010, s 2–3)

Hoffmann ve své analýze řeči galaktosemických pacientů došel k závěru, že nejčastěji se vady řeči objevují v dětství a přetrvávají do dospělosti. V kohortě 32 pacientů mělo vadu řeči 84 % galaktosemiků. Problémy nastávaly zejména při vyslovování tří a více slabičných slov. (2011, s 1–6)

Nejčastější diagnózou z logopedických ambulancí je verbální apraxie či dyspraxie, neboli slovní patlavost. Ta se projevuje redukcí hlásek či slabik ve slovech. (Janesová, 2012, s 12)

4.3.2 Koordinace

Janesová uvádí, že u dětí s galaktosémií často pozorujeme potíže v koordinaci pohybů, může pro ně být obtížné zkoordinovat více pohybů najednou, proto mohou například zaostávat v tělesné výchově oproti zdravým spolužákům. (2012, s 11)

4.4 Celková kvalita života galaktosemiků

V roce 2004 byla v Nizozemí provedena studie mapující kvalitu života pacientů s galaktosémií. Výzkumu se účastnilo 63 galaktosemiků, ve věku od 1–20 let, u všech zúčastněných zároveň byla možnost doptat se na doplňující informace jejich rodičů. Pacienti starší 8 let zodpovídali otázky sami, za mladší dotazník vyplňovali rodiče.

Děti ve věku od 8–16 let se výrazně lišili od svých zdravých vrstevníků v kognitivních funkcích (porozumění otázce a textu, čtení, psaní, v matematice a v koncentraci).

Z odevzdaného dotazníku bylo zřejmé, že pacienti starší 16 let mají významně nižší kognitivní funkce (soustředění, paměť, pozornost) a také sociální funkce (návštěva jiných lidí, vedení smysluplného rozhovoru s jiným člověkem).

Vzdělávání

Ve věkové kategorii 6–11 let bylo 16 dětí, 44 % z nich navštěvovalo speciální školu, ve srovnání s 3 % dětí navštěvujících speciální školu, z jinak zdravé populace.

Z 15 pacientů starších 18 let všichni zodpověděli otázku ohledně svého vzdělávání, výsledkem bylo, že speciálního vzdělávání se účastnilo 28 %.

V porovnání s obecnou populací je celkové vzdělání galaktosemiků na velmi nízké úrovni, více než polovina z nich skončí pouze se základním vzděláním a již dále ve vzdělávacím systému nepokračuje.

Specifické obavy

Z celkového počtu rodičů se jich 73 % domnívá, že galaktosémie narušila jejich vztah k dítěti; 66 % rodičů uvádí, že péče o galaktosemické dítě je pro ně zátěží. Téměř polovina rodičů se shodla, že jejich dítě má vadu řeči, která jim ztěžuje kontakt s ním.

Ze samotných pacientů s galaktosémií, 34 % z nich vnímá svou nemoc jako přítěž, jako břemeno. Třetina dotazovaných se kvůli své nemoci cítí být výrazně odlišnými od okolí a udávají, že ostatní jejich nemoci nerozumí, z čehož pramení problémy. Nicméně, 91 % dotazovaných věří, že i přes své onemocnění mohou vést kvalitní život. Obavu ohledně možné neplodnosti vyjádřilo 22 dívek starších 8 let. (Bosch, 2004, s 2–8)

Tato ojedinělá studie předkládá zajímavá data, přímo ze života pacientů s galaktosémií a jejich rodin. Vzhledem k tomu, jak se lékařská věda stále zdokonaluje, bude přibývat pozdních potíží, které budou tyto lidi trápit a v mladém věku se nestihly projevit.

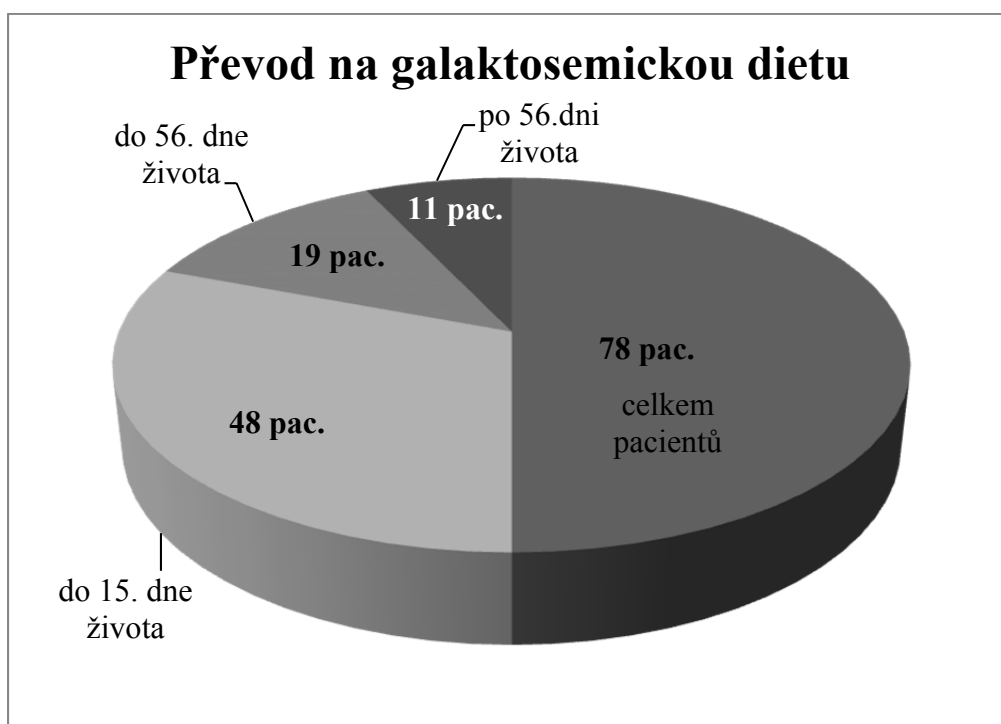
Další studie ohledně kvality života byla provedena v roce 1992, v Německu. Schweitzer pracoval se 78 pacienty s klasickou galaktosémií narozených v rozmezí let 1955 až 1989.

Přechod na galaktosemickou stravu

Ze souboru 78 pacientů bylo 48 převedeno na bezlaktózovou a nízkogalaktózovou stravu do 15. dne jejich života, 19 dětí přešlo na novou stravu mezi 15.–56. dnem života a 11 pacientům zavedli galaktosemickou stravu až po 56 dnech života, viz graf č.3.

Opožděná puberta

Autoři studie potvrdili tezi, že pacienti s galaktosémií mají pozdější nástup puberty než jejich zdraví vrstevníci. Konkrétně je tento problém častější u žen než u mužů. Z 11 žen uvedlo opožděný nástup puberty 6 patientek, zatímco z 18 mužů se pozdější puberta objevila jen u jednoho pacienta. Z uvedených údajů vyplývá, že ženské pohlavní orgány jsou toxickou galaktóza-1-fosfatázou významně ovlivněny v negativním slova smyslu.



Graf č.3: Studie Schweitzer , 1992

Neurologické abnormality

I přes včasné zahájení léčby a optimální dietní zásady se u přibližně 10–20 % pacientů s galaktosémií vyskytují neurologické potíže, jako jsou progresivní ataxie, intenční tremor a mikrocefalus. Z celkového počtu 83 pacientů byla minimálně jedna z těchto obtíží nalezena u 27 osob. (Schweitzer, 1992, s 1)

4.5 Resumé

Galaktóza 1–P je pro tkáň toxická. Katarakta a poškození jater patří mezi reverzibilní poškození, se správnou dietou po čase vymizí. Kosti galaktosemiků mají výrazně nižší kostní denzitu, proto jsou náchylnější k frakturám. Mužské gonády jsou postiženy méně než ženské, muži spontánně dosahují puberty a mohou se reprodukovat. Inteligence bývá u galaktosemiků snižena, problémy jsou zejména v levé hemisféře. V oblasti řeči je častá verbální dyspraxie, narušena je totiž zejména expresivní složka vyjadřování. Koordinace více jemných pohybů může pro galaktosemiky představovat problém, jemná motorika bývá často insuficientní.

5 Gonadální insuficience galaktosemických žen

Ženy s klasickou galaktosémií mají výrazně poškozeny pohlavní žlázy, z dlouhodobých komplikací se nejčastěji vyskytuje primární ovariální nedostatečnost.

5.1 Předčasná ovariální nedostatečnost

Fridovich-Keil et al studovala ovariální funkce u žen a dívek s GALT deficitem a pod označením primární či předčasná nedostatečnost vaječnicků (= dále POI, tzn. primary ovarian insufficiency) chápe celou škálu poruch, která se liší u jednotlivých žen. Za nejmírnější formu považuje subfertilitu spolu se sníženým množstvím oocytů v ovariích. Nejčastěji se však vyskytuje u mladých adolescentních dívek jako primární amenorea s totální absencí pohlavních hormonů, tyto dívky bez léčby nemají sekundární pohlavní znaky. Mnoho žen s POI prospívá v dětství normálně, až do puberty, kdy se projeví nepravidelné menstruační cykly spojené s neplodností. (2010, s 1–10) Van Kasteren a Schoemaker in Gubbels et al udávají 5–10 % šanci na spontánní těhotenství po vyslovení diagnózy předčasné ovariální nedostatečnosti. (2008, s 3)

5.1.1 Klinické kritéria POI

Fridovich-Keil et al uvádí následující klinická kritéria pro diagnózu předčasné ovariální insuficience a to přítomnost sekundární amenorey po dobu alespoň 4 po sobě jdoucích měsíců, věk nižší než 40 roků života, vysoká hladina gonadotropinů, nízká hladina estradiolu a zvýšená úroveň folikulostimulačního hormonu (nad 40 IU/l) změřena minimálně 2x v po sobě jdoucích týdnech. (2005, s 3) Průměrný věk, kdy ženy přichází do menopauzy je podle Goswami a Conway 51 let, nález některého z výše uvedených příznaků u ženy mladší 51 let poukazuje na POI. (2005, s 1)

Prokopová a Crha definují POI jako hypergonadotropní hypogonadismus. Podle nich se jedná o nedostatek ovariálních steroidů, který se laboratorně projeví

jako vysoké hladiny folikulostimulačního hormonu (FSH > 40 IU/l), vysoké hladiny luteinizačního hormonu (LH > 25 IU/l) a nízké hladiny 17 beta–estradiolu (E2 < 0,1 nmol/l). (2007, s 170)

Termín „předčasná ovariální insuficience“ byl poprvé použit ve 40. letech 20. století, coby náhrada nepřesných výrazů, jako je například „předčasná menopauza“ či „předčasné selhání vaječnicků“. POI totiž ve skutečnosti není úplným selháním ovárií, mnoho žen s touto diagnózou prožilo měsíce bez menstruačních cyklů, které střídaly měsíce pravidelné menstruace s ovulací.

Není známa incidence POI v obecné populaci, často se udává výskyt 1 % populace, jak tvrdí Goswami a Conway. Často není známa příčina, největší skupinou, u které bylo POI diagnostikováno, byly pacientky s genetickou vadou, například Turnerovým syndromem či fragilním X chromozomem. (2005, s 3)

5.1.2 Diagnostika POI

Způsob, kterým se nejčastěji diagnostikovala ovariální nedostatečnost, bylo zjištění hodnot folikulostimulačního hormonu (= dále jen FSH). Zvýšené hladiny FSH (> 40IU/l, LH > 25IU/l) mohou značit buď sníženou funkci gonád, či receptorovou dysfunkci.

Novějším způsobem je stanovení hodnot anti Müleriánského hormonu (= dále jen AMH), který je produkován v granulóznicích buňkách folikulů všech stádií (od primárních až po antrální). Jeho hodnoty jsou víceméně stálé v průběhu celého menstruačního cyklu. Hodnoty AMH jsou nezávislé na tom, zda pacientka užívá jakékoliv hormonální preparáty, což z něj činí daleko efektivnější prostředek pro zjištění předčasné ovariální nedostatečnosti. (Sanders et al, 2008, s 2)

5.1.3 Etiologie POI

Sanders et al uvádí svou teorii o vzniku POI, předpokládá hromadění galaktózových metabolitů ve tkáni vaječnicků a to jak postnatálně, tak i prenatalně. (2008, s 2) S tvrzením o prenatalním poškození ovárií nesouhlasí Levy et al, který provedl pitvu 5 dní staré novorozené holčičky s klasickou galaktosémií, která měla zjevně normální folikulogenezi, jelikož u ní našel velké množství oocytů. (Levy et al in Sanders et al, 2008, s 5)

Fraser et al uvádí případ dívky s klasickou galaktosémií, u které byl nalezen syndrom rezistentního ovaria, kdy primordiální folikuly byly na ovariu přítomny, avšak nereagovaly na FSH. Autoři studie se domnívají, že tomuto stavu předcházelo samotné ovariální selhání. (Fraser et al in Sanders et al, 2008, s 5)

Berry předkládá teorie vzniku POI u galaktosemických žen:

- 1) Galaktóza-1-fosfát vede k apoptóze oocytů a také ovariálních stromálních buněk;
- 2) Galaktitol vede k apoptóze u oocytů a také ovariálních stromálních buněk;
- 3) Galaktóza-1-fosfát a galaktitol společně indukují apoptózu oocytů a také ovariálních stromálních buněk;
- 4) Další metabolity galaktózy indukují apoptózu u oocytů a také ovariálních stromálních buněk;
- 5) Deficit UDP galaktózy v oocytech či v ovariálních stromálních buňkách má za výsledek buněčnou smrt a postupnou destrukci.

Je však třeba zmínit, že u žádné z těchto teorií nebyla prokázána pravdivost, ani nebyla vyvrácena. (Berry, 2008, s 4)

Dámy Gubbels, Land a Rubio-Gozalbo uvádí ještě další možnou příčinu POI u galaktosemických žen a to narušení glykosylace vedoucí k poruše vzniku proteinů nutných pro správnou ovariální funkci. Mutace v GALT genu vede k abnormální glykosylaci. Autorky upozorňují na fakt, že pacientky s primární vrozenou poruchou glykosylace trpí také předčasnou ovariální nedostatečností, tedy hypergonadotropním hypogonadismem, což naznačuje podobnou etiologii. (2008, s 3)

5.1.4 POI u klasické galaktosémie a Duarteho galaktosémie

POI a klasická galaktosémie

Berry ve své studii ovariální dysfunkce uvádí, že předčasnou ovariální nedostatečností trpí 80% žen a dívek s klasickou galaktosémií. (2010, s 2) Fridovich-Keil však s tímto tvrzením nesouhlasí a udává výskyt u více než 90% případů. (2010, s 4)

POI a Duarteho galaktosémie

Badik et al porovnávali skupinu 57 dívek s Duarte variantou galaktosémie, se skupinou 89 dívek s klasickou galaktosémií a s 64 zdravými dívkami. Kontrolní subjekty byly rozděleny do tří věkových kategorií, viz tabulka č. 4.

AMH má inhibující účinek na tvorbu primordiálních folikulů a zároveň potlačuje vnímavost rostoucích folikulů na FSH. Čím vyšší je tedy hladina AMH, tím je vyšší šance, že žena v budoucnu otěhotní, protože má k dispozici dostatek nezralých vajíček. Stanovování hladiny tohoto hormonu je přesnější než UZ vyšetření folikulů, stanovování bazální hladiny FSH či hladiny inhibinu. (www.arleta.cz)

U všech zúčastněných se analyzovala hladina AMH a FSH ve srovnání s jejich věkem. (Badik, 2011, s 3–6) U dívek do 3 měsíců věku s klasickou galaktosémií Badik et al popisuje hladiny AMH jako nízké, zatímco u zdravých novorozenech dívek byly mírně vyšší. Rozdíl mezi zdravou populací a dívkami s Duarte variantou byl zanedbatelný. Hladina FSH byla u všech tří skupin na stejné úrovni.

Ve věkové kategorii 3 měsíce až 18 měsíců autorky zjistily, že hladina AMH je u dívek zdravých a s Duarte variantou stejná a u klasických galaktosemiček je významně nižší, avšak u nich byla rovněž zjištěna i aktivní hypotalamus-hypofýzo-ovariální osa, která by až do puberty měla správně zůstat v klidovém stavu. Proto došlo při měření hladiny FSH u klasických galaktosemiček k tak vysoké hladině (> 15mIU/ml), zatímco u Duarteho varianty a zdravých dívek bylo FSH výrazně nižší (5 mIU/ml).

U dívek ve věkovém rozmezí 18 měsíců–10 a půl let opět nebyl nijak signifikantní rozdíl mezi hladinami AMH u dívek s Duarte galaktosémií a u zdravých slečen. Dívky s klasickou galaktosémií měly i v tomto věku významně nižší hladiny AMH. Co se týče hladin FSH, nejvyšší úrovně dosahovaly klasické galaktosemičky, které sice měly nižší hladinu než v předchozí věkové kategorii, ale stále byla hladina FSH příliš vysoká (< 10mIU/ml). Dívky zdravé a Duarteho galaktosemičky měly hladinu v normě (< 4 mIU/ml).

Závěrem lze říci, že autoři studie provedli srovnání mezi dívkami s Duarte galaktosémií, klasickou galaktosémií a zdravými dívkami stejného věku. Zjistili, že výsledky zdravých a těch s Duarte galaktosémií jsou od sebe k nerozeznání, proto Badik et al tvrdí, že dívky s Duarte variantou galaktosémie nejsou ohroženy výskytem POI. (2011, s 3–6)

Tab. č. 4: Věkové rozložení kontrolních subjektů
(Badik et al, 2011)

<i>Počet kontrolních subjektů</i>	<i>Věk</i>
Zdravé dívky	
26	0–3 měs.
15	>3–18 měs.
23	>18 měs.–10.5 roků
64	celkem
Duarteho varianta	
30	0–3 měs.
20	>3–18 měs.
7	>18 měs.–10.5 roků
57	celkem
Klasická galaktosémie	
7	0–3 měs.
20	>3–18 měs.
62	>18 měs.–10.5 roků
89	celkem

S výše uvedeným výzkumem souhlasí i Sanders et al, která se přiklání k poznatku, že dívky a ženy s klasickou galaktosémií mají nízké hladiny AMH a vysoké hladiny FSH. V roce 2008 byla vykonána studie zaměřena na hladiny těchto hormonů. Počet jejich kontrolních subjektů s klasickou galaktosémií čítal 35 žen a dívek, oproti tomu ze zdravé populace se zúčastnilo 43 žen a dívek ve věku od 1–51 let. Výsledným zjištěním bylo, že téměř 90 % žen s klasickou galaktosémií trpí předčasnou ovariální nedostatečností. (2008, s 2–11)

5.1.5 Léčba POI

U diagnózy POI je třeba počítat s řešením dvou hlavních problémů a to nutnosti hormonální substituce a léčbou sterility.

Prokopová a Crha se shodují, že exogenně dodávané estrogény mají pozitivní vliv na vazomotorické symptomy nedostatku estrogenů, zabraňují vzniku urogenitální atrofie, působí proti ukládání tuků v cévách a zabraňují ateroskleróze, zabraňují zvýšené fragilitě kostí a příznivě působí na sexualitu.

Hormony se dodávají buď ve formě kombinované hormonální antikoncepce (tato možnost se využívá zejména u mladých žen), či ve formě substituční terapie, která je směřována spíše na ženy staršího věku. (Prokopová, Crha, 2007, s 173)

5.2 Sterilita, fertilita

Rozmnožovací funkce patří k nejdůležitějším, jakých je naše tělo schopno, závisí na tom naše budoucnost, příští generace. Po dlouhou dobu nebylo zřejmé, jak na tom ženy s galaktosémií jsou, co se reprodukce týče.

5.2.1 Sterilita galaktosemických žen

Mnoho autorů se shoduje v názoru, že ženy s klasickou galaktosémií jsou sterilní a že nejsou schopny otěhotnět, natož dítě donosit. Po dlouhou dobu neexistovaly studie, které by tuto myšlenku vyvrátily, což vzhledem k diagnóze předčasné ovariální nedostatečnosti je pochopitelné.

5.2.2 Fertilita galaktosemických žen

I nyní existují odborníci, kteří předpokládají, že ženy s klasickou galaktosémií nejsou schopny spontánně otěhotnět, víceméně se předpokládá možnost otěhotnění pouze s pomocí asistované reprodukce. Následující studie však předkládají informace o opaku.

Gubbels, Land a Rubio–Gozalbo se shodují, že těhotenství u žen s klasickou galaktosémií možné je a dokonce tvrdí, že není tak vzácné, jak si mnozí myslí.

Autorky se zabývaly problémem kolísavého průběhu POI u kontrolovaného vzorku. Jinak si nedovedly vysvětlit, jak je možné spontánní těhotenství u ženy, které byla provedena laparoskopická operace, při níž byly objeveny vaječníky, jež Brivet et al popsal jako: “dva pruhy vláknitého stromatu, postrádající folikuly“. Autorky jako viníka označily endogenní tvorbu galaktózy, která různou mírou ovlivňuje funkci FSH. Tím si vysvětlují náhodné ovulační cykly a tak na místo označení předčasné ovariální nedostatečnosti navrhují termín syndrom rezistentního ovaria. (2008, s 2-7)

Když se nemoc galaktosémie dostala do popředí zájmu a začala se blíže zkoumat, zjistilo se, že těhotenství bez výrazných problémů dosáhly černé ženy, u kterých byl fenotyp mírnější než u žen bílé rasy. Jelikož závažný fenotyp bývá nejčastěji spojen s GALT mutací Q188R, u těchto žen se předpokládá sterilita z důsledku anovulace. Nicméně Gubbels, Land a Rubio–Gozalbo v literatuře dokládají, že z 10 těhotenství byly 4 gravidity matek Evropanek s homozygotní mutací Q188R.

Autorky také zastávají názor, že těhotenství galaktosemické ženy nemá žádný negativní dopad ani na ni samotnou, ani na plod. V několika případech sice byla hlášena zvýšená galaktóza–1–P ke konci gravidity, ale bez jakéhokoliv klinického dopadu na matku, jako je například katarakta či zhoršení psychomotorických funkcí, apod. Také udávají, že u galaktosemických žen není zapotřebí zvýšených kontrol v prenatální poradně. (2008, s 2-7)

Kazuistika fertlilní ženy s homozygotní Q188R mutací

V roce 2001 Kimonis uveřejnil velmi zajímavou kazuistiku 27 leté kavkazské ženy s homozygotní mutací Q188R klasické galaktosemie. V 18 letech se jí narodila spontánně počatá trojčata a o 5 let později byla opět těhotná. Této ženě byla galaktosémie diagnostikována ve 2. týdnu života, mezi klinické příznaky, jež vykazovala, patřilo například zvracení, katarakta, hepatomegalie, neprospívání i žloutenka. Ve věku 11 let dostala menarché, její menstruační cykly byly velmi nepravidelné, doprovázené i 6 měsíční amenorheou. Ve věku 16 let se její menstruace ustálila a o dva roky později otěhotněla, těhotenství bylo trojčetné.

První gravidita nebyla bezproblémová, v 17. t.t. měla zvýšené hodnoty gal-1-P na 4,12 mg/dl (zatímco normální hladina se pohybuje <1 mg/dl). Ve 29. t.t. jí byla diagnostikována preeklampsie a azotémie, během následujících 36 hodin se začala zhoršovat funkce ledvin, byla u ní nalezena vysoká proteinurie, nízká clearance kreatininu, proto byl indikován akutní císařský řez. Všichni tři novorozenci trpěli dechovou tísní a insuficiencí surfaktantu, museli být intubováni, prodělali hyperbilirubinémii, avšak testy na galaktosémii měli negativní.

Po porodu byla této ženě zjištěna ovariální nedostatečnost, proto začala užívat HAK. I přes diagnózu POI o 5 let později otěhotněla znovu, ve 41. týdnu těhotenství porodila chlapečka, taktéž bez známek galaktosémie. (Kimonis, 2001, s 1–2) Z této kazuistiky je zřejmé, že se dá otěhotnět i přes diagnózu předčasné ovariální insuficience. Stejně tak je příběh této ženy nadějí pro ostatní ženy s homozygotní mutací Q188R, které v ordinacích lékařů často slýchávají, že spontánní těhotenství u nich není možné.

Kazuistika fertlilní ženy s heterozygotní mutací Q188R/ S135W

S výše uvedeným výzkumem souhlasí i Gubbels et al, která se zabývala vztahem mezi naměřenou hodnotou anti Müleriánského hormonu a skutečným těhotenstvím. Autorka popisuje případ 24 leté ženy s heterozygotní mutací Q188R/S135W. Pacientka navzdory přísnému dodržování diety měla komplikace způsobené galaktosémií, například sníženou inteligenci, sníženou kostní denzitu a

nepravidelné menstruační cykly. Menarché spontánně dostala v 16 letech, o 5 let později spontánně otěhotněla, avšak ve 36. t.t. pacientka necítila ozvy a na ultrazvukovém vyšetření ozvy plodu nebyly nalezeny. Příčina tohoto samovolného odumření plodu nebyla zjištěna, nebyl prokázán vztah mezi daným těhotenstvím a galaktosémií. Po této graviditě trpěla amenorheou a laboratorně jevila známky POI, avšak navzdory těmto příznakům o rok později opět spontánně otěhotněla a následně porodila zdravého chlapce, kterého kojila po dobu 6 měsíců. Syn po ní galaktosémii nezdědil. Když pacientce bylo 25 let, opět laboratorní obraz ukazoval na POI, hladina AMH byla téměř nulová. I přes tyto ukazatele, žena otěhotněla potřetí a porodila zdravou holčičku, kterou kojila taktéž 6 měsíců, spolu s příkrmem z důvodu nedostatečné tvorby mateřského mléka. Měřené hladiny galaktitolu a gal-1-P byly nejvyšší v době okolo porodu, postpartálně klesly. (2012, s 4)

Zde popsaná pacientka otěhotněla 3x navzdory svým nízkým hladinám AMH a tomu, že jí byla diagnostikována už v pubertě předčasná ovariální nedostatečnost. Přitom zmíněná mutace S135W je spojována s nízkou až téměř nulovou funkcí ovariální tkáně, takže není možno pacientčinu graviditu vysvětlovat mírně postiženým fenotypem, protože s touto mutací se pojí velké množství závažných komplikací, jako již zmíněná nižší inteligence, apod.

Těhotenství heterozygotních matek

Fernandes doporučuje heterozygotním matkám zdržení se od pití mléka a mléčných výrobků, je-li potvrzeno, že nosí galaktosemický plod. Tento zákaz vznikl na podkladě hypotézy, že matkou přijatá laktóza prochází transplacentárně do těla plodu a poškozuje jej. Avšak i přes dietní restrikcí matek, se gal-1-P a galaktitol kumulují v plodu a v amniové tekutině. Fernandes vyslovil hypotézu, že galaktosemický plod galaktózu-1-P vytváří z glukózy-1-P. (2006, s 162)

5.3 Vztah kojení a hladiny gal-1-P

Schadewaldt et al se zabývali biochemickými ukazateli žen s klasickou galaktosémií v průběhu jejich těhotenství a následného kojení. Kontrolní vzorek byl bohužel malý, avšak data získána z tohoto výzkumu jsou nedocenitelná.

Studie se zúčastnilo 5 žen ve věkovém rozmezí 22–38 let s klasickou galaktosémií, podle hodnoty galaktóza-1-P v erytrocytech se dá říci, že velmi dobře dodržovaly dietní omezení, spontánní nástup menarché byl ve věku od 11–15 let. Od té doby měly pravidelnou menstruaci, bez jakýchkoliv přidružených onemocnění. Porody všech žen proběhly v rozmezí 37.–39. týdne gravidity, novorozenci byli zdraví.

Dvě matky odmítly své dítě kojit a rozhodly se pro užívání bromokryptinu k zástavě laktace, zbývající tři plně kojily. V průběhu celého těhotenství a šestinedělí byly tyto ženy sledovány, pravidelně docházely na odběry krve a moči.

U všech žen došlo ke krátkodobému zvýšení galaktózy-1-P, maximálních hodnot bylo dosaženo 1 týden po porodu, do tří týdnů po porodu došlo k normalizaci hodnot. Zdá se, že laktóza obsažená v mateřském mléce ženu nijak neovlivňuje, hodnoty galaktózových metabolitů jsou po 3 týdnech od porodu víceméně totožné u kojících a nekojících žen. Autoři studie proto galaktosemickým ženám doporučují kojit své dítě, pokud taktéž netrpí galaktosémií. (2008, s 1–8)

5.4 Resumé

POI je charakterizováno klinickými kritérii a to přítomností sekundární amenorey po dobu alespoň 4 po sobě jdoucích měsíců, věk nižší než 40 roků života, vysoká hladina gonadotropinů, nízká hladina estradiolu a zvýšená úroveň folikulostimulačního hormonu (nad 40 IU/l) změřena minimálně 2x v po sobě jdoucích týdnech. POI se diagnostikuje na základě hodnot FSH a AMH. Existuje několik teorií vzniku POI, žádná však nebyla potvrzena. Tato diagnóza se týká žen s klasickou galaktosémií, ne s Duarteho galaktosémií. Léčba je možná, podáváním vhodné hladiny estrogenů. Byly předloženy validní informace o těhotenství několika žen s klasickou galaktosémií, proto není platné tvrzení, že galaktosemické ženy jsou sterilní. Kojení zdravého dítěte galaktosemické matky dlouhodobě nijak nezvyšuje její hladinu gal-1-P v krvi.

6 Závěr

V této kapitole zhodnotím cíle, které jsem si před vypracováním bakalářské práce stanovila.

Prvním cílem bylo předložit poznatky o klinických projevech galaktosémie u novorozence. Muntau uvádí, že novorozenec s klasickou galaktosémií po pár dnech krmení se mateřským mlékem se dostává do stavu podobného sepsi, je letargický, zvrací, projevuje se u něj hepatomegalie a ikterus. (2009, s 129) Berry souhlasí a u klinických příznaků zdůrazňuje ještě i průjem, hypotonii a vyboulení přední fontanely. (2012, s 3) Fernandes u klinických příznaků diskutuje i o kataraktě a pseudotumoru cerebri. (2006; s 155)

Druhý cíl se zabíral aktuální diagnostikou a screeningem galaktosémie. Hellingerová doporučuje vycházet z hodnot galaktitolu v moči, či z hodnot galaktózy-1-fosfátu z erytrocytů. (2008, s 21) Fernandes má na tuto problematiku stejný názor a navíc ještě zmiňuje i možnost vyšetření aktivity transferázy. (2006, s151-174) Dufková zmiňuje i možnosti prenatální diagnostiky transabdominálně, vyšetřením odebraného vzorku. (2008, s 20) Hoffman vysvětluje důvody pro absenci novorozeneckého screeningu a to falešně negativní výsledky (2006, s 56), stejně tak i Honzík varuje před falešnou negativitou, zejména po výměnné transfúzi. (2008, s 5)

Třetím cílem bylo předložit aktuální poznatky o galaktózové toxicitě a vlivu na jednotlivé orgány. Skalka a Prchal spolu s Ridelem se shodují na kataraktě, kterou považují za velmi častou komplikaci galaktosémie. (2001, s 3) Souhlasí také Schmidt, který dodává i možnost lensektomie a implantaci umělé čočky. (2005, s 2) Leifer tvrdí, že galaktosemici mají velké sklony k cirhóze jater (2004,s 387), avšak Applebaum in Schmidt nesouhlasí a uvádí, že se jedná o pouze reverzibilní změnu a při dobré dietní complianci nehrozí poškození jater. (2011, s 1) Rubio-Gozalbo a Gajewska se přiklání k názoru, že kostní denzita galaktosemiků je nižší než u zdravé populace. (2002, s 1-4 a 2008, s 2) Ridel je toho názoru, že vzrůst galaktosemiků se neliší od obecné populace. (2005, s 2) Gubbels et al se zabírala mužskými gonádami a na základě svého výzkumu tvrdí, že testikulární abnormality jsou u galaktosemických mužů častější než u zdravé populace. Janesová uvádí, že intelektové komplikace jsou přítomny i u kvalitního dodržování diety, (2012, s 9-14),

souhlasí s ní i Antshel et al shodující se na nižší inteligenci galaktosemiků. (2004, s 3) S výše uvedenými názory na nižší IQ galaktosemiků se ztotožňuje i Doyle. (2009, s 5) Řečové problémy má podle Timmerse cca 37 % galaktosemiků (2010, s 2-3), zatímco Hoffman udává vyšší incidenci a to 84 % galaktosemiků. (2011, s 1-6)

Čtvrtým cílem bylo předložit poznatky o gonadální insuficienci galaktosemických žen, o předčasné ovariální nedostatečnosti, sterilitě a fertilitě. O POI se vyjadřuje Fridovich-Keil, která pod tímto termínem chápe celou škálu poruch, které se u jednotlivých žen liší. Jako kritéria uvádí přítomnost sekundární amenorhey, vysokou hladinu gonadotropinů, nízkou hladinu estradiolu a zvýšenou úroveň FSH. (2005, s3) Goswami a Conway souhlasí a dodávají další kritérium a tím je věk nižší než 51 let. (2005, s 1) Prokopová a Crha definují POI jako hypergonadotropní hypogonadismus. (2007, s 170) Berry uvádí incidenci POI u klasické galaktosémie 80 % (2010, s 2), avšak Fridovich-Keil nesouhlasí a uvádí incidenci více než 90 % případů. (2010, s4) Badik et al došel k závěru, že dívky s Duarteho variantou nejsou ohroženy výskytem POI. (2011, s 3-6) Na doložené kazuistice ženy s klasickou galaktosémií demonstruje Gubbels et al schopnost těchto žen počít dítě a přivést ho na svět. (2008, s 2-7) Stejně tak i Kimonis uveřejnil kazuistiku ženy s klasickou galaktosémií, s diagnostickou POI, která porodila 3 zdravé děti. (2001, s 1-2) Je zřejmé, že těhotenství žen s galaktosémií není tak vzácné, tuto myšlenku potvrzuje i Schadewaldt et al, který matkám s galaktosémií doporučuje své dítě i kojit, nejsou totiž prokázány žádné komplikace. (2008, s 1-8)

Seznam použitých zkratk

- ALT = alaninaminotransferáza
- AMH = anti Müleriánský hormon
- AST = aspartátaminotransferáta
- aPTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas
- E2 = 17 beta-estradiol
- FSH = folikulostimulační hormon
- GALE = uridin-difosfát-galaktóza-4-epimeráza
- GALK = galaktokináza
- GALT = galaktóza-1-fosfáturidyltransferáza
- gal-1-P = galaktóza-1-fosfát
- IU/l = jednotka / litr
- IQ = inteligenční kvocient
- LH = luteinizační hormon
- mmol/l = milimol / litr
- pac = pacient
- POI = předčasná ovariální insuficience
- S = strana
- tab = tabulka
- t.t. = týden těhotenství
- viz = vizte

Bibliografické zdroje

Bibliografická citace vstupních zdrojů

- 1) DOSTÁL, Jiří a Petr KAPLAN. Lékařská chemie. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2001, 223 s. ISBN 80-210-2731-2.
- 2) HOFFMANN, Georg Friedrich. Dědičné metabolické poruchy. Vyd. 1. Praha: Grada, 2006, 416 s. ISBN 80-247-0831-0.
- 3) HOLEČEK, Milan. Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 286 s. ISBN 80-247-1562-7.
- 4) LEIFER, Gloria. Úvod do porodnického a pediatrického ošetřovatelství. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 951 s., čb. obr. ISBN 80-247-0668-7.
- 5) IVANOVÁ, Kateřina a Lubica JURÍČKOVÁ. Písemné práce na vysokých školách se zdravotnickým zaměřením. 2. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2007, 99 s. ISBN 978-802-4418-322.

Časopisy a sborníky

- 1) ANTSHEL, Cognitive Strengths and Weaknesses in Children and Adolescents Homozygous for the Galactosemia Q188R Mutation: A Descriptive Study. *Neuropsychology*. 2004, roč. 18, č. 4. ISSN 0894-4105.
- 2) APPLEBAUM. Reversibility of extensive liver damage in galactosemia. *Gastroenterology*. 1975, roč. 69, č. 2. ISSN 1528-0012.
- 3) BADIK, Jennifer et al. Ovarian function in Duarte galactosemia. *Fertility and sterility*. 2011, roč. 96, č. 2. ISSN 0015-0282.
- 4) BERRY, Gerard T. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency?. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012, roč. 106, č. 1, s. 7-11. ISSN 10967192. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.03.007. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719212001084>
- 5) BOSCH, Annet. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. *Pediatrics*. 2004, roč. 113, č. 5. ISSN 1098-4275.
- 6) DOYLE, Claire M., et al, The neuropsychological profile of galactosaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009, roč. 33, č. 5, s. 603-609. ISSN 0141-8955. DOI: 10.1007/s10545-010-9154-y. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-010-9154-y>

- 7) DUFKOVÁ, Marie. *Galaktosemie jako chronické onemocnění u dětí školního věku*. Brno, 2008. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce doc. PhDr. Mgr. Jarmila Pipeková.
- 8) FRIDOVICH-KEIL, Judith. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011, roč. 34, č. 2. ISSN 1573-2665.
- 9) GAJEWSKA, J, et al,. Serum markers of bone turnover in children and adolescents with classic galactosemia. *Advances in Medical Sciences*. 2008, roč. 53, č. 2, s. -. ISSN 1898-4002. DOI: 10.2478/v10039-008-0026-8. Dostupné z: <http://www.degruyter.com/view/j/ams.2008.53.issue-2/v10039-008-0026-8/v10039-008-0026-8.xml>
- 10) GOSWAMI, D. Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*. 2005, roč. 11, č. 4, s. 391-410. ISSN 1355-4786. DOI: 10.1093/humupd/dmi012. Dostupné z: <http://humupd.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/humupd/dmi012>
- 11) GITZELMANN, R. Galactose-1-phosphate in the pathophysiology of galactosemia. *European journal of pediatrics*. 1995, roč. 154, č. 2. ISSN 0340-6199.
- 12) GUBBELS, Cynthia S., et al, The male reproductive system in classic galactosemia: cryptorchidism and low semen volume. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2012, s. -. ISSN 0141-8955. DOI: 10.1007/s10545-012-9539-1. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-012-9539-1>
- 13) GUBBELS, Cynthia et al, Pregnancy in classic galactosemia despite undetectable anti-Müllerian hormone. *Fertility and sterility*. 2009, roč. 91, č. 4. ISSN 0015-0282.
- 14) GUBBELS, Cynthia S., Jolande A. LAND a M Estela RUBIO-GOZALBO. Fertility and Impact of Pregnancies on the Mother and Child in Classic Galactosemia. *Obstetrical*. 2008, roč. 63, č. 5, s. 334-343. ISSN 0029-7828. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31816ff6c5. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>
- 15) HELLINGEROVÁ, Petra. *Poruchy metabolismu sacharidů*. Brno, 2008. Bakalářská práce. Masarykova univerzita. Vedoucí práce Mgr. Veronika Březková.
- 16) KAUFMAN. Correlation of cognitive, neurologic, and ovarian outcome with the Q188R mutation of the galactose-1-phosphate uridyltransferase gene. *The Journal of Pediatrics*. 1994, roč. 125, č. 2. ISSN 0022-3476.

- 17) KIMONIS, V. ,Increased fertility in a woman with classic galactosaemia, *Journal of inherited metabolic disease*. 2001, roč. 24, č. 5. ISSN 0141-8955.
- 18) LEE, Beom Hee, et al, Low prevalence of classical galactosemia in Korean population. *Journal of Human Genetics*. 2011, roč. 56, č. 1, s. 94-96. ISSN 1434-5161. DOI: 10.1038/jhg.2010.152. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/jhg.2010.152>
- 19) MAHMOOD, Umair, et al, Detection of common mutations in the GALT gene through ARMS. *Gene*. 2012, roč. 509, č. 2, s. 291-294. ISSN 03781119. DOI: 10.1016/j.gene.2012.08.010. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111912009729>
- 20) *Metabolik*. NS PKU, 2008, roč. 8, č. 2., ISSN není
- 21) PROKOPOVÁ, I. a I. CRHA. Předčasné ovariální selhání. *Česká gynekologie*. 2007, roč. 11, č. 4. ISSN 1210-7832.
- 22) SANDERS, Rebecca. Biomarkers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *Fertility and sterility*. Birmingham, Ala. [etc.]: American Society for Reproductive Medicine [etc.], 2008, roč. 92, č. 1. ISSN 0015-0282.
- 23) RIDEL, Keith. An Updated Review of the Long-Term Neurological Effects of Galactosemia. *Pediatric Neurology*. 2005, roč. 33, č. 3. ISSN 0887-8994
- 24) RUBIO-GOZALBO, M E. Bone mineral density in patients with classic galactosaemia. *Archives of Disease in Childhood*. 2002, roč. 87, č. 1, s. 57-60. ISSN 00039888. DOI: 10.1136/adc.87.1.57. Dostupné z: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.87.1.57>
- 25) RUBIO-GOZALBO, et al, Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Human Reproduction Update*. 2010, roč. 16, č. 2, s. 177-188. ISSN 1355-4786. DOI: 10.1093/humupd/dmp038. Dostupné z: <http://humupd.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093>
- 26) SCHADEWALDT, et al, Biochemical monitoring of pregnancy and breast feeding in five patients with classical galactosaemia and review of the literature. *European Journal of Pediatrics*. 2008, roč. 168, č. 6, s. 721-729. ISSN 0340-6199. DOI: 10.1007/s00431-008-0832-9. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-008-0832-9>
- 27) SCHMIDT, Dieter, Yoon S. SHIN, Claudia AUW-HAEDRICH a Uta TACKE. Congenital ocular malformations (lens subluxation, pupillary displacement, cataract,

myopia) and classic galactosaemia associated with Q188R and/or G1391A mutations. *Acta Ophthalmologica*. 2011, roč. 89, č. 5, s. 489-494. ISSN 1755375x. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01691.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1755-3768.2009.01691.x>

28) TIMMERS, Inge. et al, Language production and working memory in classic galactosemia from a cognitive neuroscience perspective: future research directions. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010, roč. 34, č. 2, s. 367-376. ISSN 0141-8955. DOI: 10.1007/s10545-010-9266-4. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-010-9266-4>

29) WIDGER, John, et al, Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary?. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2009, roč. 33, č. 2, s. 129-132. ISSN 0141-8955. DOI: 10.1007/s10545-009-9042-5. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10545-009-9042-5>

Internetové zdroje

- 1) *Arleta: Centrum reprodukčního zdraví* [online]. © 2013 [cit. 2013-04-04]. Dostupné z: <http://www.arleta.cz/>
- 2) *Česká neonatologická společnost* [online]. © 2011 - 2012 [cit. 2013-02-24]. Dostupné z: <http://www.neonatology.cz/>
- 3) *Český statistický úřad* [online]. 11.01.2013 [cit. 2013-02-13]. Dostupné z: <http://www.czso.cz/>
- 4) *Edukafarm: Vzdělávání v oblasti OTC a Rx léčiv* [online]. © 2003-2013 [cit. 2013-03-05]. Dostupné z: <http://www.edukafarm.cz/>

Knihy

- 1) FERNANDES, J. *Inborn metabolic diseases: Diagnosis and treatment*. 4th, rev. ed. Heidelberg: Springer, 2006, xxii, 561 p. ISBN 35-402-8783-3.
- 2) JANESOVÁ, Tereza. *Život s galaktosémií*. 1. vyd. Olomouc, 2012. Bez ISBN
- 3) LEIFER, Gloria. *Úvod do porodnického a pediatrického ošetřovatelství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, xxxiii, 951 s., čb. obr. ISBN 80-247-0668-7.
- 4) MUNTAU, Ania. *Pediatric*. 1. české vyd. Praha: Grada, 2009, 581 s. ISBN 978-802-4725-25