

# EXISTUJE GEN PRO SYNDROM NÁHLÉHO ÚMRTÍ KOJENCŮ (SIDS)?

SIDS představuje nosologickou jednotku, která prakticky vždy krutě zasáhne do života příslušné rodiny. Současně však obvykle vyvolává mnoho nejistoty, složité otázky a nejasné odpovědi mezi zúčastněnými dětskými lékaři. Zejména proto, že etiopatogeneze SIDS není doposud objasněna, ale i proto, že náhle a neočekávaně přicházející úmrtí bývá provázáno řadou aspektů, které se odvíjejí z pomezí medicíny a legislativy. Možná přílehavě je v této souvislosti uváděno nepsané pravidlo soudních lékařů Velké Británie, že: „jedno neočekávané úmrtí v rodině je tragédií, dvě jsou velmi podezřelá, v případě třech se jedná o vraždu“. Jde jistě jen o určitou nadsázku, neboť literárně jsou uvedeny fatální rodiny, které zažily u svých dětí 2–3 případy dobře dokumentovaného SIDS. Soustavnost sledování dětí zemřelých na SIDS a rozvoj nových vyšetřovacích metod však přinesl některé nové pohledy, které si zasluhují proniknout k široké pediatrické veřejnosti. Jde především o aspekty související s předpokládanou genetickou vazbou SIDS. V této souvislosti jsou uváděny dvě kategorie, z nichž první reprezentují mutace geneticky podmíněných chorob, které samy o sobě mohou vést k SIDS. Druhou kategorií pak představují polymorfismy některých genů, které u příslušného jedince vytvářejí predispozici rozvoje SIDS. V případech, kdy úmrtí kojence vyvolává podezření na SIDS, je optimální toto úmrtí zařadit do některé z uvedených kategorií. K tomu je třeba s velkou pečlivostí využít detailně zpracovaných anamnestických údajů, nezbytná je znalost podmínek, v nichž ke smrti došlo, a precizně musí být provedena autopsie, vč. některých speciálních vyšetření. Dodržení těchto zásad může být v běžné praxi někdy značně obtížné a přispívající tak k následným problémům medicínským či právním.

*V kategorii 1 jsou diskutovány:*

**a) poruchy v  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin (BMK).** Celkově je známo více než 20 chorob s BMK, dědičnost všech je autosomálně recesivní. Nejčastější z těchto poruch je MCAD (medium-chain-acyl-CoA dehydrogenase), u které je prokázána řada mutací (např. A985G, G583A, T199C). Současně znalosti však předpokládají, že mutace genu kódujícího MCAD se podílejí na SIDS pravděpodobně z méně než 1%, a proto se pozornost v problematice  $\beta$ MK soustřeďuje i na jiné jednotky, než je MCAD.

**b) poruchy metabolismu glukózy.** Těžká hypoglykemie může vést k úmrtí, tato laboratorní abnormalita je však neprokazatelná při pitvě. I přesto se předpokládá, že mutace klíčových genů metabolismu glukózy může svůj význam pro SIDS mít.

**c) porucha iontových kanálů myokardu,** především pak u syndromu dlouhého intervalu QT (LQTS). Je známo nejméně 5 genů (KVLQT1, HERG, SNC5A, KCNE1, KCNE2), které podmiňují LQTS, přitom u 2 z nich byl SIDS zaznamenán. Jiné analýzy však u některých z LQTS genů prokázaly pouze jejich polymorfismus. Pravděpodobně méně než z 3% vede LQTS k SIDS.

**d) trombofilní poruchy.** Nejrozsáhlejší analýza v této souvislosti proběhla v Dánsku. Zde byla mezi dětmi se SIDS nalezena určitá převaha těch, které byly nositelem některé z mutací FV. Sami autoři této studie však uvedli, že i prokázané trombofilní riziko není rozhodující v etiopatogeneze SIDS.

Uvedená kategorie tedy má vztah k víceméně jasně definovaným nosologickým jednotkám, které bohužel svým průběhem, obtížnou diagnostikou a především možností neočekávaného/náhlého úmrtí se jako SIDS mohou manifestovat. Ve skutečnosti SIDS imitují.

*V kategorii 2 je pozornost věnována zejména:*

**a) komplementu,** především pak C4 složce. Gen pro C4 se svými podjednotkami C4A a C4B je značně polymorfní a parciální delece je nalézána u 5–20% příslušníků bílé rasy. Vychází-li se z předpokladu, že u SIDS dochází k aktivaci imunitního systému, nejčastěji v podobě „lehké/inaparentní“ infekce, pak asociace mezi touto infekcí a delecí C4A/C4B zvyšuje riziko rozvoje SIDS.

**b) systému HLA-DR.** Nálezy jsou v tomto směru nejednotné, neboť u dětí se SIDS byla popsána snížená frekvence HLA-DR2, jiné studie však žádné významné závěry v tomto směru nepotvrdily.

**c) účasti cytokinů.** Souvislost je hledána především u interleukinu 10 (IL-10). Je to imunoregulační cytokin sehrávající významnou roli ve vývoji infekčních chorob. Jeho produkce je z 50–70% hereditárně

kódována, navíc jsou popsány i polymorfismy genu pro IL-10. Kojenec s nepříznivým IL-10 genotypem tak pravděpodobně produkuje „jiný/dysfunkční (?)“ IL-10, což v konečném důsledku může k manifestaci SIDS přispívat.

**d) mechanismům termoregulace.** Zde se většina analýz soustřeďuje na skupinu heat-shock proteins (Hsp). Ty za normálních okolností sehrávají významnou úlohu ve fyziologii buňky. Zcela přesvědčivé závěry dokládající asociaci mezi účastí Hsp a SIDS však nebyly dosud uveřejněny, a to i přesto, že u některých SIDS pacientů byla vazba ke genu kódující Hsp60 doložena.

**e) serotoninu (Se),** který zasahuje do řady fyziologických procesů majících vztah např. k dýchání, kardiovaskulárnímu systému, termoregulaci, CNS či imunitnímu systému. Předpokládá se, že alterována je tvorba transportních systémů pro Se. Uvedená hypotéza byla u některých dětí se SIDS prokázána (studie v USA a Japonsku) a je tak oprávněn další výzkum v této problematice.

**f) mitochondriální DNA (mtDNA),** která je nezbytná pro tvorbu polypeptidů, jež modelují různé intracelulární procesy. Asociace mezi mutovanou mtDNA a některými chorobami je známa a zákonitě se tak uvažuje, že podobný vztah může být i k SIDS. Tento předpoklad navíc některé ojedinělé studie prokázaly a v problematice je tak prozatím opatrný badatelský optimismus.

Všechna výše uvedená fakta dokládají snahu objasnit etiopatogenezu SIDS na celulární/molekulární úrovni a určit v současné době hypoteticky předpokládané SIDS-geny. Prozatím se zdá, že ve více než 50% případů je SIDS jakýmsi průnikem a) predispozičních faktorů, b) činitelů pocházejících ze zevního prostředí a c) iniciálního spouštěcího mechanismu. Zda je v některých případech tímto prvotním impulzem infekce, jindy poloha dítěte na břiše nebo nepřiměřená okolní teplota, není jasné. Neobjasněný také zůstává detailní mechanismus následných změn vedoucí např. k alteraci dýchání, selhání autoregulačních regulací nebo poruše termoregulace.

*Pediatrics 2004; 114: e506–e512  
prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.*