

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA NEUROMETABOLIČKIH POREMEĆAJA

KSENIIJA FUMIĆ, MILJENKA MARADIN*

U skupinu neurometaboličkih bolesti ubraja se velik broj uglavnom nasljedno uvjetovanih oštećenja i/ili poremećaja funkcija živčanog sustava. To su većinom progresivne bolesti živčanog sustava koje za posljedicu imaju zastoj u razvoju te gubitak motoričkih, mentalnih i osjetilnih sposobnosti. Nakon osnovane kliničke sumnje slijedi postupna specijalistička i laboratorijska dijagnostička obrada. U okviru selektivne laboratorijske obrade razlikuju se tri razine dijagnostike: osnovne metaboličke i dodatne dijagnostičke pretrage te testovi potvrde. Od velikog broja mogućih dijagnostičkih pretraga potreban je najracionalniji odabir koji ovisi o kliničkoj slici i rezultatima osnovnih pretraga. Za konačnu potvrdu dijagnoze najčešće je potrebna suradnja s drugim metaboličkim laboratorijima koji pokrivaju usko specifično područje laboratorijske metaboličke dijagnostike. Proces selektivne laboratorijske dijagnostike neurometaboličkih bolesti u većini slučajeva je izuzetno složen i često dugotrajan, te stoga zahijeva timski rad.

Deskriptori: SELEKTIVNA LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA; NEUROMETABOLIČKE BOLESTI

UVOD

Skupinu neurometaboličkih bolesti čine biokemijski i uglavnom molekularno genetički razjašnjene metaboličke bolesti koje se u prvom redu očituju neurološkim poremećajima. Iako su pojedinačno rijetke, neurometaboličke bolesti kao skupina imaju značajnu učestalost koja se procjenjuje na oko 0,6:1000 živorođene djece. Do sada su mnoge bolesti iz te skupine još uvijek nelječive, no i za njih rana dijagnoza ipak ima veliku važnost prvenstveno zbog mogućnosti primjene odgovarajućih simptomatskih metoda liječenja, mogućnosti genetskog savjetovanja te prijenatalne dijagnostike. Dijagnostički pristup ovoj skupini bolesti uglavnom je složen i financijski zahtijevan zbog velikog broja mogućih diferencijalnih dijagnoza.

VOĐEĆI SIMPTOMI

Početak i pretpostavka svakog selektivnog traganja jest kliničko prepoznavanje poremećaja. U slučaju neurometaboličkih bolesti to može biti veoma teško, naročito kod djece prije treće godine života, jer to je razdoblje u kojem razvojni proces može prikriti progresivnu patologiju. Druge se pak bolesti mogu razvijati tijekom nekoliko godina, pa i desetljeća, prije očitovanja prepoznatljive kliničke slike. Sam početak kliničkih simptoma ključan je i za raz-

vrstavanje većine tih bolesti: *infantilni, kasni infantilni, juvenilni, kasni juvenilni i adultni oblici*. Pri kliničkom prepoznavanju neurometaboličkih poremećaja od pomoći mogu biti slijedeći čimbenici:

- *obiteljska anamneza*: konsangvinitet
- *tijek bolesti*: progresivno pogoršanje, bolest na mahove, gubitak stečenih sposobnosti
- *početni motorički simptomi*: spasticitet, ekstrapiramidni simptomi
- *početni osjetilni simptomi*: gubitak sluha, gubitak vida
- *epilepsija kao početni simptom*: etiološki nejasne epilepsije
- *početni mentalni simptomi*
- *istovremena zahvaćenost više organa*
- *organomegalija*

Treba napomenuti da sve progresivne neurološke bolesti nisu ujedno i neurometaboličke. Primjerice, neke infekcije, cerebrovaskularne bolesti, hidrocefalus te slabo kontrolirana epilepsija mogu imati progresivne simptome koji mogu biti reverzibilni nakon odgovarajućeg liječenja.

Tablica 1.
Osnovne metaboličke pretrage selektivne laboratorijske dijagnostike neurometaboličkih poremećaja

Table 1
Basic metabolic tests in selective laboratory diagnosis of neurometabolic disorders

Biološki materijal	Analit
Krv	krvna slika, acido bazni status
Serum/plazma	glukoza, amonijak, aminokiseline, laktat, karnitin
Urin	reduktivne tvari, organske kiseline, aminokiseline

* Klinički bolnički centar, Zagreb
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Ksenija Fumić
Klinički bolnički centar, Zagreb
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Tablica 2.

Najčešće progresivne neurometaboličke bolesti koje se očituju akutnom metaboličkom encefalopatijom

Table 2

Most frequent progressive neurometabolic diseases manifested by acute metabolic encephalopathy

Poremećaji	Dodatne dijagnostičke pretrage	Testovi potvrde
Poremećaji metabolizma ugljikohidrata		
1. Galaktozemija	- galaktoza u krvi i urinu - galaktoza-1-fosfat u E	- katalitička aktivnost galaktoza-1-fosfat-uridil transferaze ili UDP-galaktoza epimeraze u E
2. Nasljedna nepodnošljivost fruktoze	- opterećenje fruktozom - mono i disaharidi u U	- katalitička aktivnost fruktoza-1-fosfat aldolaze u bioptu jetre - molekularna analiza
Poremećaji metabolizma aminokiselina		
1. Leucinoza		- katalitička aktivnost kompleksa dehidrogenaze razgranatih 2-oksokiselina u F
2. Neketotična hiperglicinemija	- glicin likvor/plazma	- katalitička akt. enzima koji sudjeluju u cijepanju glicina u F - molekularna analiza
3. Poremećaji ureja ciklusa	- orotska kiselina, orotidin i uracil u U - alopurinolski test	- katalitička aktivnost pojedinih enzima u bioptu jetre - molekularna analiza
Organske acidurije		
1. Propionska acidemija		- katalitička aktivnost propionil-CoA karboksilaze u L i F - molekularna analiza
2. Metilmalonska acidurija	- vitamin B ₁₂ u plazmi	- katalitička aktivnost metilmalonil-CoA mutaze u F - genetičke komplementacijske an. (mut ^o , mut ^r , cblA i cblB)
3. Izovalerijanska acidurija		- katalitička aktivnost izovaleril-CoA dehidrogenaze u F
4. Glutarna acidurija tip I	- acilkarnitini u suhoj kapi krvi	- katalitička aktivnost glutaril-CoA dehidrogenaze u L ili F - molekularna analiza
5. Glutarna acidurija tip II	- acilkarnitini u suhoj kapi krvi nakon opterećenja karnitinom	- katalitička aktivnost flavoproteina koji prenosi elektrone (ETF) i ETF-dehidrogenaze u F ili bioptu jetre
Poremećaji β-oksidacije masnih kiselina		
1. Primarni nedostatak karnitina	- tubularna reapsorpcija karnitina	- unos karnitina u kulturi Lkc i F
2. Nedostatak karnitin-palmitoil-transferaze I (CPT I)		- katalitička aktivnost CPT I u Lkc ili F
3. Nedostatak karnitin-palmitoil-transferaze II (CPT II)	- slobodne masne kiseline i 3-OH-butirat u P - acilkarnitini u suhoj kapi krvi - mioglobin u U	- katalitička aktivnost CPT II u bioptu mišića, Lkc ili F - molekularna analiza
4. Nedostatak karnitin-acilkarnitin translokaze	- slobodne masne kiseline i 3-OH-butirat u P - acilkarnitini u suhoj kapi krvi	- katalitička aktivnost karnitin-acilkarnitin translokaze u F - molekularna analiza
5. SCAD, MCAD, VLCAD, SCHAD i LCHAD	- slobodne masne kis. i 3-OH-butirat u plazmi - acilkarnitini u suhoj kapi krvi - opterećenje fenilpropionskom kiselinom kod MCAD i LCHAD	- katalitička aktivnost odgovarajućih dehidrogenaza u F - molekularna analiza
Ostale bolesti		
1. Manjak glicerol kinaze	- glicerol u U	- katalitička aktivnost glicerol-kinaze u Lkc ili F
2. Porfirije	- porfirini u U	- katalitička aktivnost u E i bioptu jetre

Tablica 3.a

Najučestalije progresivne neurometaboličke bolesti bez akutne metaboličke encefalopatije

Table 3a

Most frequent progressive neurometabolic diseases without a acute metabolic encephalopathy

Poremećaj	Dodatne dijagnostičke pretrage	Testovi potvrde
Poremećaji metabolizma aminokiselina		
1. Hiperfenilalaninemije		
1.1. Fenilketonurija		- katalitička aktivnost fenilalanin hidroksilaze u bioptu jetre - molekularna analiza
1.2. Nedostatak tetrahidrobiopterina	- pterini u U - test opterećenja tetrahidrobiopterinom	- katalitička aktivnost dihidropteridin reduktaze u E, GTP-ciklohidrolaze ili 6-piruviltetrahydropterin sintaze u Lkc
2. Poremećaji metabolizma glutatona		
2.1. Oksoprolinurija (Piroglutaminska acidurija)	- glutation u E	- katalitička aktivnost glutation sintetaze u E
2.2. Nedostatak γ - glutamilcistein- sintetaze	- glutation u E	- katalitička aktivnost γ - glutamilcistein-sintetaze u E
3. Hiperornitinemija		- katalitička aktivnost ornitin aminotransferaze u F - molekularna analiza
4. Homocistinurije		
4.1. Deficit cistation β -sintaze	- ukupni homocistein u P - opterećenje metioninom	- katalitička aktivnost cistationin β -sintaze u F
4.2. Nasljedni poremećaji metabolizma folata	- folna kiselina - ukupni homocistein u P	
4.3. Neki nasljedni poremećaji metabolizma kobalamina	- B12 u S	
5. Tirozinemije		
5.1. Tip I	- suksinilaceton u U	- katalitička aktivnost fumariloacetoacetaze u F
5.2. Tip II		- katalitička aktivnost tirozin aminotransferaze u bioptu jetre
5.3. Tip III		- katalitička aktivnost 4-idroksifenilpiruvat-bioksigenaze
6. Nedostatak arginaze	- orotska kiselina , orotidin i uracil u U	- katalitička aktivnost arginaze u E
Organske acidurije		
1. Canavanova bolest		- katalitička aktivnost aspartoacilaze u F - molekularna analiza
2. L-2-Hidroksiglutarna acidurija	- L-2-hidroksiglutarna kiselina u U - lizin u likvoru	
3. D-2- Hidroksiglutarna acidurija	D-2-hidroksiglutarna kiselina u U	
4. 4-hidroksimaslačna acidurija		- katalitička aktivnost suksinat semialdehid dehidrogenaze u F - molekularna analiza
5. 3-metilglutakonična acidurija		- katalitička aktivnost 3-metilglutakonil-oA hidrataze u F
6. Glutarna acidurija tip I	- acilkarnitini u suhoj kapi krvi	- katalitička aktivnost glutaril-CoA dehidrogenaze u Lkc ili F - molekularna analiza
7. Mevalonska acidurija	- leukotrieni u U	- katalitička aktivnost mevalonat kinaze u Lkc ili F
Mitohondrijski poremećaji		
1. Nedostatak piruvat karboksilaze	- laktat/piruvat i 3-OH butiracetoacetat u deproteiniziranoj krvi	- katalitička aktivnost piruvat karboksilaze u F
2. Nedostatak piruvat dehidrogenaze	- laktat/piruvat i 3-OH butiracetoacetat u deproteiniziranoj krvi - test opterećenja glukozom	- katalitička aktivnost piruvat ehidrogenaze u F
3. Poremećaji respiratornog lanca	- histologija i histokemija u bioptu mišića - elektronska mikroskopija - biopta mišića	- katalitička akt. enzima kompleksa respiratornog lanca u bioptu mišića - molekularna analiza nDNA i mtDNA

Tablica 3.b

Najučestalije progresivne neurometaboličke bolesti bez akutne metaboličke encefalopatije

Table 3b

Most frequent progressive neurometabolic diseases without acute metabolic encephalopathy

Poremećaj	Dodatne dijagnostičke pretrage	Testovi potvrde
4. Mitohondrijski sindromi: Pearson, MELAS, MERRF, NARP, MNGIE, LHON, Kearns-Sayre		- molekularna analiza nDNA i mtDNA
Peroksizomski poremećaji		
1. Sindrom Zellweger	- masne kiseline vrlo dugih lanaca (> C22) - test latencije katalaze u F - pipkolična kiselina u S - plazmalogeni u E	- molekularna analiza
2. Neonatalna adrenoleukodistrofija	- masne kiseline vrlo dugih lanaca (> C22) - test latencije katalaze u F - pipkolična kiselina u S - plazmalogeni u E	- molekularna analiza
3. RCDP	- masne kiseline vrlo dugih lanaca (> C22) - fitanska kiselina u S - plazmalogeni u E	
4. Sindrom Pseudo-Zellweger	- masne kiseline vrlo dugih lanaca (> C22) - plazmalogeni u E	- katalitička aktivnost 3-oksoacil-CoA tiolaze, acil-CoA oksidaze i bifunkc. enzima u biopu jetre
5. X-vezana adrenoleukodistrofija	- masne kiseline vrlo dugih lanaca (> C22)	- molekularna analiza
6. Refsumova bolest	- masne kiseline vrlo dugih lanaca (> C22) - fitanska kiselina u S	- katalitička aktivnost fitanat α -oksidaze u F
Lizosomske bolesti taloženja		
1. Mukopolisaharidoze	- mukopolisaharidi u U - oligosaharidi u U	- katalitičke aktivnosti odgovarajućih lizosomskih hidrolaza u Lkc i F
2. Mukolipidoze II i III	- mukopolisaharidi u U - katalitička akt. lizosomskih hidrolaza u S	- katalitička aktivnost fosfotransferaze u F
3. Mukolipidoza I (Sijalidoza)	- oligosaharidi u U - sijalinska kiselina u U	- katalitička aktivnost neuraminidaze u F
4. Oligosaharidoze	- oligosaharidi u U	- katalitička aktivnost odgovarajućih lizosomskih hidrolaza u Lkc i F
5. Glikosfingolipidoze	- citotriozidaza u S - oligosaharidi u U	- katalitička aktivnost odgovarajućih lizosomskih hidrolaza u Lkc i F
Poremećaji metabolizma pirimidina		
1. Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze	- pirimidini i purini u U	- katalitička aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze u Lkc i F
2. Nedostatak ureidopropionaze	- pirimidini i purini u U	- katalitička aktivnost ureidopropionaze u biopu jetre
Poremećaji metabolizma metala		
1. Wilsonova bolest	- bakar u S - ceruloplazmin u S	- bakar u biopu jetre molekularna analiza
2. Menkesova bolest	- bakar u S	- test unosa bakra u F - molekularna analiza
3. Nedostatak kofaktora molibdena	- sulfiti u svježem U	- katalitička aktivnost sulfit oksidaze u F
Poremećaji metabolizma vitamina		
1. Poremećaji metabolizma folata	- ukupni homocistein u P - folna kiselina u S	- katalitička aktivnost 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze u F - molekularne analize
2. Poremećaji metabolizma kobalamina	- B12 u P - ukupni homocistein u P - Schillingov test	
3. Poremećaji metabolizma biotina	- acilkarnitini u suhoj kapi krvi	- katalitička aktivnost biotinidaze u S, odnosno holokarboksilaza sintetaze u F
4. Poremećaji metabolizma piridoksina	- 4-aminomaslačna kiselina u likvoru	

Tablica 3.c

Najučestalije progresivne neurometaboličke bolesti bez akutne metaboličke encefalopatije

Table 3c

Most frequent progressive neurometabolic diseases without acute metabolic encephalopathy

Poremećaj	Dodatne dijagnostičke pretrage	Testovi potvrde
Poremećaji metabolizma lipida		
1. Abetalipoproteinemija	- kolesterol, trigliceridi u S - vitamin E	- apolipoprotein B u S - molekularna analiza
2. Tangierova bolest	- kolesterol, trigliceridi u S	- apolipoprotein A-I u S
Poremećaji prijenosa		
1. Poremećaji metab. sijalinske kiseline	- sijalinska kiselina u U	- sijalinska kiselina u Lkc
2. Cistinoza		- cistin u Lkc ili F - molekularna analiza
Poremećaji biosinteze		
1. Poremećaji biosinteze kreatina	- gvanidinoacetat u U - kreatinin u P	- katalitičke aktivnosti odgovarajućih enzima u biopitu jetre
2. Smith-Lemli-Opitz sindrom	- steroli u P - kolesterol u P	- katalitička aktivnost sterol delta-7-reduktaze u F
3. Nasljedni poremećaji glikozilacije	- izoelektrično fokusiranje transferina	- katalitičke aktivnosti odgovarajućih enzima u F - molekularne analize

Lkc, leukociti; E, eritrociti; F, fibroblasti; P, plazma; U, urin; SCAD, MCAD VLCAD, acil -CoA dehidrogenaze kratkih, srednjih i dugih lanaca; SCHAD, LCHAD, OH-acil-CoA dehidrogenaze kratkih i dugih lanaca; MERRF, mioklona epilepsija, raščupana crvena vlakna u biopitu mišića; MELAS, mitohondrijska encefalopatija, laktacidoza i epizode nalik epilepsiji; NARP, neurogena slabost mišića, ataksija i pigmentozni retinitis; LHON, Leberova optička neuropatija; RCDP, rizomelična točkasta hondrodisplazija.

DIJAGNOSTIČKA STRATEGIJA

U pojedinim slučajevima već se iz anamneze i prisutnih kliničkih simptoma može naslutiti dijagnoza. Tada je za potvrdu potrebna samo dodatna ciljana dijagnostika i potvrdni testovi. No u najvećem broju slučajeva sami klinički simptomi nisu dovoljno karakteristični, pa je potrebno provesti opsežno selektivno traganje koje uglavnom započinje slikovnim pretragama mozga: CT, NMR i rentgen. Zatim najčešće slijede oftalmološka te elektrofiziološka specijalistička obrada. Usporedno s tim pretragama potrebno je započeti i selektivnu laboratorijsku dijagnostiku neurometaboličkih bolesti.

LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Proces laboratorijskog selektivnog traganja određuju anamnestički podaci i klinički tijek bolesti. Zbog toga je neophodno uz odgovarajući biološki materijal poslati i pažljivo ispunjen obrazac koji uz osnovne podatke o bolesniku, liječniku i biološkom materijalu, sadrži i anamnestičke podatke, nalaze slikovnih pretraga, laboratorijske nalaze, posebno sti prehrane, terapije i ostale značajne

podatke. Takav obrazac olakšava odabir pretraga tijekom laboratorijske dijagnostike kao i tumačenje dobivenih nalaza.

Predanalitička faza, koja podrazumijeva pripremu bolesnika, način uzorkovanja te dostavu do laboratorija, ima značajan utjecaj na dobivene rezultate mjerenja. To predstavlja dodatan problem u bolnicama koje nemaju u svojoj blizini metabolički laboratorij, pa uzorke moraju slati poštom.

Laboratorij u koji se šalje biološki materijal mora biti uključen u odgovarajuće programe vanjske procjene kvalitete. To je neophodno za svaki laboratorij, a posebice za laboratorije koji se bave dijagnostikom metaboličkih bolesti. Razlog tome je izuzetno veliki broj laboratorijskih pretraga koje nisu standardizirane, već svaki takav laboratorij koristi svoju rutinsku metodu. Na putu do konačne dijagnoze često je potrebno slati biološki materijal u odgovarajući inozemni laboratorij. Stoga su metabolički laboratoriji u Europi uključeni u program procjene kvalitete ERNDIM (*European Research Network for evaluation and improvement of screening, diagnosis and treatment of Inherited Disorders of Metabolism*). To je važno

jer je jedino tako moguće u svakom od tih laboratorija koristiti izmjerene vrijednosti bilo kojeg metabolita u drugom laboratoriju.

Laboratorijska dijagnostika neurometaboličkih poremećaja najčešće je dugotrajan i skup proces, pri čemu se mora naglasiti da ne postoji jednostavan "metabolički test". Racionalan pristup takvoj dijagnostici podrazumijeva postupno provođenje testova na tri razine: osnovni metabolički testovi, dodatne dijagnostičke pretrage i testovi potvrde.

Osnovni metabolički testovi (*metabolički screening*) u nekim slučajevima provode se jednostavnim kemijskim testom urina (*reduktivne tvari u urinu*), dok za druge metabolite može značiti uporabu visokoosjetljive tehnologije primjerice, plinske kromatografije-spektrometrije masa (GC-MS) za organske kiseline.

Za provođenje dodatnih dijagnostičkih pretraga potrebne su uglavnom složenije metode i zahtijevna laboratorijska oprema (primjerice *tandem* - MS). Uz enzimske testove, metode molekularne biotehnologije osnova su postavljanja

konačne dijagnoze niza neurometaboličkih bolesti.

Na svim razinama provođenja laboratorijske dijagnostike koristi se raznolik biološki materijal: serum, urin, likvor, suha kap krvi, izolirani eritrociti, leukociti, kultura kožnih fibroblasta, biopsi jetre i mišića. Stoga je poželjno o odabiru odgovarajućeg uzorka, načinu pohrane i dostave do laboratorija konzultirati metabolički laboratorij.

Kod neurometaboličkih bolesti koje se očituju akutnom metaboličkom encefalopatijom i zahtijevaju što raniji početak liječenja, važno je uzeti uzorak (serum, urin) prije uvođenja terapije jer jedino takav uzorak odražava stvarno metaboličko stanje.

I kod iznenadne smrti bolesnika sa sumnjom na nasljednu metaboličku bolest neophodno je spremati sav dostupni biološki materijal (serum, urin, biopsi kože), kako bi se naknadno mogla dokazati ili isključiti neurometabolička bolest. Selektivno laboratorijsko traganje mora biti postupno i osmišljeno kao tim-

ski rad u kojem je neophodna suradnja liječnika, genetičara i specijalista laboratorijske dijagnostike. Neovisno o kliničkom prikazu poremećaja, laboratorijsku dijagnostiku treba započeti osnovnim metaboličkim pretragama (Tablica 1.).

Ovisno o dobivenim nalazima tih pretraga, rutinskih laboratorijskih nalaza i kliničkoj slici potrebno je odabrati dodatne dijagnostičke pretrage (Tablice 2. i 3.).

Dobiveni nalazi u većini su slučajeva dovoljni liječniku za uvođenje odgovarajuće početne terapije.

U Tablicama 2. i 3. prikazane su najučestalije neurometaboličke bolesti razvrstane prema najčešćem kliničkom očitovanju: sa, odnosno bez akutne metaboličke encefalopatije. Također su navedene najracionalnije dodatne dijagnostičke pretrage i testovi potvrde potrebni za konačnu dijagnostiku. Ovaj pregled naravno ne obuhvaća sve do danas poznate neurometaboličke poremećaje. Nove tehnologije kao što su *in*

vivo i *in vitro* NMR spektroskopija omogućuju otkrivanje sve više novih neurometaboličkih bolesti, no nezamjenjiva je uloga liječnika u njihovom prepoznavanju. Zbog toga to područje ostaje i dalje jedan od izazova moderne medicine (1).

LITERATURA

1. Moolenaar SH, Knaap MS, Engelke UF, Pouwels PJ, Janssen-Zijlstra FS, Verhoeven NM, et al. In vivo and in vitro NMR spectroscopy reveal a putative novel inborn error involving polyol metabolism. *NMR Biomed* 2001; 14: 167-76.
2. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 8. izd., New York: McGraw-Hill, 2001.
3. Hoffmann GF, Nyhan WL, Kahler SG, Mayatepek E, Zschoke J. Handbook of inherited metabolic diseases. Philadelphia: William & Wilkins, 2001.
4. Blau N, Duran M, Blaskovics ME. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. 1. izd. London: Chapman & Hall, 1996..

Summary

LABORATORY DIAGNOSIS OF NEUROMETABOLIC DISORDERS

K. Fumić, M. Maradin

A large number of mostly hereditary disorders and/or lesions related to functions of the nervous system belong to a group of neurometabolic diseases. They are predominantly progressive diseases of the nervous system resulting in developmental delay and loss of motor, mental and sensory abilities. Confirmed clinical suspicion is followed by progressive specialist and laboratory diagnostic management. Selective laboratory patient management comprises three diagnostic levels, i.e. basic metabolic, additional and confirmation tests. The most reasonable choice out of a wide range of possible diagnostic tests depends on clinical data and results of basic tests. Collaboration with other metabolic laboratories involved in the narrow specific field of laboratory metabolic diagnosis is most often necessary for final confirmation of diagnosis. The process of selective laboratory diagnosis of neurometabolic diseases is in most cases complex and time-consuming and requires team approach.

Descriptors: SELECTIVE LABORATORY DIAGNOSIS; NEUROMETABOLIC DISORDERS