

NÁDORY LEDVIN DĚTSKÉHO VĚKU

prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc.

Klinika dětské onkologie 2. LF UK v Praze a FN Motol

Přehledný článek shrnuje problematiku nádorů ledvin u dětí. Nádory dětí představují pouze jedno procento všech nádorů vyskytujících se u lidí. Nádory ledvin jsou na šestém místě v pořadí, většina z nich je maligní. Nejčastější je nefroblastom (Wilmsův nádor) vyskytující se v 80 % u dětí mladších 5 let, často je sdružen s vrojenými vývojovými malformacemi. Mikroskopicky je nejčastější klasický trifazický typ, nejmalignější je rhabdoidní nádor, další typy představují sarkom ze světlých buněk a anaplastický typ. Nefroblastom metastazuje do plic, jater, vzácně do mozku, kostí, lymfogenně se šíří do hilových a paraaortálních uzlin, lokálně do perirenálního tuku a retroperitonea. Projevuje se nejčastěji asymptomatickou rezistencí, méně často hematurií a bolestí. Diagnostiku se ultrazvukem, počítačovou tomografií (CT). Léčebně se uplatňuje operace a chemoterapie, radioterapie jen u agresivních a inoperabilních typů. Prognóza je dobrá, u lokalizovaných onemocnění vyléčíme 90 %, u generalizovaných 60 % všech dětí.

Klíčová slova: nádory ledvin u dětí, nefroblastom.

RENAL TUMORS IN CHILDHOOD

Review article summarizing the problem of renal tumors in children. Cancer in children comprises only one percent among all cancers in man. Renal tumors in children are the sixth in the scale of incidence. The majority of them are malignant, most frequent is nephroblastoma (Wilms' tumor). Almost 80 % appears in children younger of 5 years, very often is associated with inborn malformations. Pathologically the most frequent is the classical triphasic type, the furthers are rhabdoid tumor, clear cell sarcoma and anaplastic type. Nephroblastoma metastasizes into lung (predominantly), liver, rarely into the brain or bones, it involves hilar and paraaortic lymph nodes. Locally involves perirenal lipid tissue and retroperitoneum. The diagnosis of nephroblastoma is performed by ultrasound and CT. Therapeutically surgery and chemotherapy have their role, radiotherapy is used only in aggressive and inoperable tumors. Prognosis of localized tumors is 90 %, in most advanced diseases 60 % respectively.

Key word: renal tumors in children, nephroblastoma

V celkové incidenci nádorových onemocnění představují nádory dětí (a mladistvých, kteří patří celosvětově i u nás do péče dětských onkologů) zhruba 1 %. Jsou to tedy onemocnění vzácná, což je příčinou poměrně častých omylů při jejich diagnostice a následně i chyb při jejich léčbě. Vyšetřující lékař většinou ve svých diferenciálně-diagnostických úvahách na nádorové onemocnění nemyslí, příznaky bagatelizuje, dítě nevyšetří řádně a získané výsledky ev. provedených paraklinických vyšetření interpretuje špatně. Ještě stále se setkáváme s onkologicky nemocnými dětmi, jejichž anamnéza je několikátýdenní až několikaměsíční a zvláště u některých druhů nádorů shledáváme už při přijetí nemocného dítěte metastatický rozsev (IV. klinické stadium). Výjimkou nejsou ani nádory ledvin.

Smyslem a cílem tohoto přehledného sdělení je stručná informace o současném stavu poznatků a o klinickém postupu u nádorů ledvin v dětství a dorostovém období. Měla by zabránit diagnostickým omylům a zbytečným chybám. Jen stručná zmínka je věnována jejich léčbě, protože tu by mělo bez výjimky zajistit specializované pracoviště dětské onkologie, kam by mělo být dítě při podezření na nádorové onemocnění, a tím spíše při jeho nepochybném rozpoznání,

neprodleně přeloženo. Ačkoliv jsou nádorová onemocnění dětí svojí podstatou, průběhem a léčbou chorobami chronickými, jsou ve fázi diagnostikování (tedy do zahájení adekvátní léčby) onemocněními akutními. Je to dáno jejich biologickými vlastnostmi (rychlý růst, křehkost a zranitelnost nádorové tkáně) a z nich vyplývajících rizik (časné metastazování).

Mezi nádorovými onemocněními dětí jsou nádory ledvin v pořadí na šestém místě (tabulka 1).

Naprostou většinu představují nádory maligní, benigních je okolo 4 %. Mezi maligními dominuje nefroblastom (Wilmsův nádor), který má ovšem v současné době už několik mikroskopicky a biologicky odlišných variant. Kromě primárních nádorů může být ledvina postižena infiltrační nádorovými buňkami při systémových zhoubných onemocněních – leukemiích a lymfomech. Přehled nádorových onemocnění ledvin je v tabulce 2.

Nefroblastom (Wilmsův nádor ledvin – WN)

Nefroblastom je maligní, embryonální, smíšený nádor ledviny, který charakterizuje:

Tabulka 1. Pořadí výskytu zhoubných nádorů u dětí a mladistvých

leukemie	30 %
nádory centrální nervové soustavy	18 %
lymfomy	12 %
neuroblastom	8 %
nádory měkkých tkání (sarkomy)	7 %
nádory ledvin	6 %
nádory kostí	5 %
ostatní nádory (hepatoblastom, retinoblastom, germinální nádory gonadální i extragonadální, jiné vzácné nádory)	14 %

Tabulka 2. Přehled nádorů ledvin u dětí a mladistvých.

Primární maligní nádory	Primární benigní nádory	Metastázy
nefroblastom	mezoblastický nefrom	lymfomy
karcinom	fibrom	leukemie
leiomyosarkom	rabdomyom	
rabdomyosarkom	leiomyom	
fibrosarkom	lipom	
	hemangiom	
	lymfangiom	
	angiomyolipom	
	teratom, adenom	

1. výskyt v útlém dětství
2. rychlý růst
3. časně a hojně metastázování
4. chudá klinická symptomatologie
5. dobrá chemo- a radiosenzitivita
6. relativně časté sdružení s různými vrozenými malformacemi, které se občas sdružují do typických syndromů.

Epidemiologie

Incidence WN je 1:10 000. Postižení obou pohlaví je přibližně totožné, také lateralita není vyjádřená. Neexistují významnější geografické a rasové difference. WN je příkladem nádoru celosvětově totožného výskytu. Rodinné nahromadění je ojedinělé. V dospělosti je raritní (za celou dobu jeho existence jako samostatné nosologické jednotky v literatuře kolem 200 onemocnění). Asi 80 % těchto nádorů se manifestuje u dětí do věku pěti let (medián 3,5 roku). Na incidenci dětských nádorů se podílejí 5–6 %, v jejich pořadí jsou na šestém místě.

Přidružené anomálie

Nefroblastom je nádorem, který je mezi všemi ostatními nejčastěji sdružen s vrozenými vadami. Dominují mezi nimi aniridie (Wilms-aniridia syndrom), excesy růstové, zejména hemihypertrofie končetin (jednostranná nebo zkřížená) a jazyka, malformace urogenitální soustavy (kryptorchismus, hypospadie, ren arcuatus, ren duplex, ureter fissus, gonadální dysgeneze, ev. pseudohermafroditismus) a mentální retardace. K syndromům sdruženým často s WN patří:

Beckwith-Wiedemannův syndrom: visceromegalie (porodní váha nad 4000 g), makroglosie, defekty břišní stěny (omfalokéla), hyperplázie pankreatických ostrůvků, hypoglykémie.

Denysův-Drashův syndrom: pseudohermafroditismus a kongenitální poruchy nefronu.

WAGR syndrom: WN, aniridie, genitourinární abnormality, mentální retardace, hemihypertrofie.

Patologie

Jak už jsme zmínili, je nefroblastom většinou nádorem jednostranným – bilaterálních nádorů je okolo 7 %. Bývá jednoloziskový a může vycházet z kterékoliv části ledviny. Multifokálních nádorů (ve formě vícečetných uzlů různé velikosti) je zhruba 5 %. Velmi vzácné jsou extrarenální nefroblastomy, lokalizované v retroperitoneu, nejčastěji v přímém sousedství ledviny.

Makroskopicky je nádor kulovitý nebo ovoidní, zpočátku dobře ohraničený, na řezu má šedavou nebo nahnědlou barvu, bývá měkké a křehké konzistence (odtud nebezpečí traumatizace s diseminací nádorových buněk do periferie při palpaci a při operaci!). Zhusta ho prostupují cysty, hemoragie a nekrózy. Kalcifikace bývají, na rozdíl od neuroblastomu, druhého nejčastějšího nádoru dětského retroperitonea, daleko méně časté.

Mikroskopicky se od původního, Maxem Wilmssem popsaného nádoru, jehož tkáň se odvozuje od primitivního

metanefrického blastému, diferencuje několik dalších typů. Klasický, tzv. *trifazický nefroblastom* tvoří složka blastémová, epitelální (tubuly) a stromální (kosterní svalstvo, chrupavka). Epitelální složky převažují u nádorů nižších klinických stadií u mladších dětí. Blastémové u nádorů vyšších klinických stadií – jsou biologicky agresivnější.

Další varianty nefroblastomů, prognosticky vesměs nepříznivějších, se v mikroskopickém složení liší. Nej malignější je *rabdoidní nádor ledviny* (asi 2 %). Manifestuje se zhusta v kojeneckém a časném batolecím věku, časně metastazuje (relativně často do mozku) a bývá výrazně chemo- i radiorezistentní.

Sarkom ze světlých buněk (clear cell sarcoma, také „do kostí metastazující nádor ledviny“ – asi 4 %) je primitivní mezenchymální nádor vysoké malignity, který záhy metastazuje do kostí a do mozku.

Anaplastický typ je v mikroskopickém obrazu typický hyperdiploidními mitózami, značnou velikostí jader a jejich hyperchromazii. Asi 50 % lokálně relabujících nefroblastomů je této skladby.

Tzv. *nefroblastomatóza* je pozornosti hodnou lézí ledviny, charakterizovanou nálezem prekursorových složek nefroblastomu. Ostrůvky blastémových buněk, tubulů a stromálních buněk bývají nejčastěji na periférii renálních lobulů.

Šíření

Nefroblastom se může šířit lokálně (per continuitatem) do perirenálního tuku a retroperitoneálního prostoru, do vena renalis, vena cava inferior, ojediněle až do pravé srdeční síně. Může prorůstat do sousedních orgánů v retroperitoneu (zejména do nadledviny), ale i v dutině peritoneální (slezina, tlusté střevo, játra) a do bránice.

Diskontinuálně se šíří jednak cestou lymfatickou do lokálních a regionálních uzlin (15 %), ale také do uzlin nitrobřišních a nitrohruďních, jednak hematogenně do plic (85 %), jater (15 %), méně často do kostí, mozku, ev. dalších orgánů. Při prorůstání do peritoneální dutiny může vzniknout hemoperitoneum – buď nahlodáním cévy nebo rupturou nádoru.

Lokálně se šířící nádory mohou být při neradikální operaci zdrojem lokální recidivy.

Symptomatologie

Nefroblastom nemívá výraznější příznaky, většinou se rozpozná náhodně. Rodiče nebo rodinný pediatr zjistí pohledem (což už je pozdě!) nebo pohmatem nebolestivou *rezistenci* v dutině břišní (50–70 %). *Hematurie* (makroskopická) nebývá častá (asi 20 %) a bývá přechodná, takže může být omylem považována za spontánně zhojenou hematurii traumatickou. *Bolest* (také zhruba u 20 % pacientů) může mít charakter bolesti tlakové (distenzní), kterou ovšem malé děti nejsou schopné reprodukovat. Jindy se bolest může ohlásit náhle a podobat se bolesti při některé z chirurgických náhlých příhod břišních (více dětí je operováno pro domnělou apendicitidu, invaginaci či trauma). *Hypertenze* provází asi čtvrtinu dětí s nefroblastomem, ovšem je třeba připustit, že krevní tlak se na začátku vyšetřování naprostě

většiny nemocí u dětí nevyšetřuje. Onemocnění se může projevit také déle trvajícím *teplotami* (spíše subfebriliemi) neznámého původu.

U mnoha dětí se však nefroblastom manifestuje, právě tak jako více nádorů dětského věku, celkovými nespecifickými příznaky – změnou chování (apatie nebo předrážděnost), zvýšenou únavností, přibývajícím slabostí, bledostí (z anémie), nechutenstvím, vahovým úbytkem, vzácněji příznaky ze strany gastrointestinálního traktu – nevolností, zvracením, průjmami nebo zácpou.

Diagnostika

Základem správné diagnostiky (jak jinak, ale často tomu tak není) je uvážlivé zhodnocení uváděných příznaků a pečlivé fyzikální vyšetření. Nádor různé velikosti, lokalizovaný v jednom z horních břišních kvadrantů, je většinou hmatný (pohmatu mohou uniknout nádory, které vycházejí z horního pólu ledviny a skrývají se v brániční kopuli). Mívá hladký povrch a tuhou konzistenci, na pohmat nebolí. Na rozdíl od neuroblastomu nepřesahuje střední umbilikální čáru. Laterálně uložený nádor může vyklenovat konturu boku. Při zanedbaných, extrémně velkých nádorech bývá zvětšené celé břicho, na kůži výrazně zmnožená venózní kresba, v peritoneální dutině ascites (a na dolních končetinách otoky).

Palpace má být vyšetřením jednorázovým (lékař v terénu, přijímající lékař na pediatricko-onkologickém pracovišti). Nefroblastom je křehký, nebezpečí rozsevu nádorových buněk při palpaci vysoké. Při nešetrné palpaci (spíše ovšem při nárazu na břicho) může nádor dokonce perforovat.

Ne vždy je snadné odlišit nádorem ledviny na hranu postavená játra, která mohou imitovat hepatomegalii nebo nádorem vytlačenou slezinu, která může být považována za splenomegalii. V minulosti ne tak vzácný omyl je možné vyloučit v současné době neprodleně provedeným ultrazvukovým vyšetřením. Zjistí se jím výchozí orgán léze, jeho vztah k okolním tkáním, jeho velikost, struktura (cystické složky), ev. nádorový trombus v dolní duté žíle, stav jater a paraaortálních uzlin. Při jakékoliv nejistotě je indikováno vyšetření CT, které zpřesní ultrazvukový obraz, zejména ev. extrarenální šíření a stav druhé ledviny.

Vzhledem k charakteru šíření nádoru je nezbytné provést nejenom nativní snímek plic, ale vyšetřit plíce pomocí CT (nativní snímek nedostačuje!). Vyšetření kostí (nativní snímky, scintigrafie) a mozku indikujeme jenom při klinické symptomatologii, která vzbuzuje podezření z přítomnosti metastáz.

Hematologické a biochemické vyšetření přináší jen údaje o celkovém stavu pacienta (ev. anémie, středně zvýšená sedimentace erytrocytů, zvýšená srážlivost, funkční zdatnost ledvin a jater), žádný specifický marker neexistuje. V moči může být mikroskopická hematurie, také proteinurie a pyurie, které jsou projevem sekundární infekce močových cest.

Karyotyp bývá u většiny nefroblastomů normální, u 10–30 % se předpokládá zárodečná mutace WT 1 genu, většinou čerstvá. U nádorů sdružených s vrozenými malfor-

Tabulka 3. Nejdůležitější afekce ledvin v diferenciální diagnostice nefroblastomu

I. Ostatní nádory ledvin

primární maligní
benigní
sekundární maligní

} viz tabulka 2

II. Vrozené anatomické varianty a malformace ledviny

vrozená hypertrofie parenchymu ledviny, ren arcuatus
ren duplex
vrozená hydronefróza
cystóza
multicystická dysplazie

III. Získaná onemocnění ledvin

hydronefróza
cysta
poranění (intrarenální a perirenální hematom)
záněty – renální a perirenální absces, tzv. xantogranulomatózní pyelonefritida
trombóza v. renalis

macemi bývá konstitucionální delece krátkého raménka 11. chromozomu (11 p 13). Spíše výjimečně je tato delece u nádorů bez přidružených malformací.

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnosticky je třeba především odlišit afekce intraperitoneální od retroperitoneálních. Jsou uloženy vpředu a bývají při palpaci pohyblivější. Na ošidnost záměny s hepato- či splenomegalií jsem již upozornil. Současné zobrazovací metody riziko omylu výrazně snižují.

Mezi afekcemi retroperitoneálními je základním úkolem odlišit onemocnění ledvin od lézí extrarenálních. Nejdůležitější z onemocnění ledvin jsou uvedena v tabulce 3.

Extrarenální retroperitoneální afekce ukazuje tabulka 4.

Staging

Na závěr vyšetření je nutné stanovit klinické stadium onemocnění, které nevychází z běžné u dospělých užívaného systému TNM. Staging pro nefroblastom vypracovala americká National Wilms' Tumor Study, užívá se celosvětově (tabulka 5).

Léčba

Léčebný postup se principiálně liší v Evropě a v USA. Američané preferují jako primární léčebný výkon operaci. Evropané chemoterapii s cílem zmenšit nádor, usnadnit jeho operaci, snížit riziko peroperační ruptury a likvidovat

Tabulka 5. Klinická stadia nefroblastomu

Stadium I:	nádor ohraničený na ledvinu, kompletně resekabilní (nepunktovaný, neperforovaný, bez infiltrace pouzdra ledviny)
Stadium II:	nádor šířící se extrarenálně, kompletně resekabilní (bez mikroskopického rezidua) (patří sem i trombóza v. renalis a invaze do močovodu)
Stadium III:	nádor šířící se extrarenálně s reziduem nádorové tkáně po operaci (biopsie, ruptura pouzdra, metastázy na peritoneu, infiltrace uzlin za uzlinami lokoregionálními, neúplná exstirpace – vč. uzlin)
Stadium IV:	hematogenní metastázy (plíce, játra, kosti, mozek, ev. další orgány)
Stadium V:	bilaterální nádory

Tabulka 4. Diferenciálně-diagnostický přehled extrarenálních afekcí v retroperitoneu dítěte

Výchozí orgán (tkáň)	Primární nádor maligní	Primární nádor benigní	Metastázy	Nenádorové afekce (pseudotumory)
pankreas	karcinom, nesidioblastom cystadenokarcinom fibro-a rabdomyosarkom	multilobulární cystadenom nesidiom lymfangiom hemangiom	lymfomy	cysta pancreatitis
ledvinná pánvička	sarkom papilokarcinom	hemangiom papilom		
močovod	sarkom karcinom	fibroepiteliální polypy papilom polypózní leiomyom		
nadledvina	neuroblastom ganglioneuroblastom feochromoblastom karcinom kůry	ganglioneurom fibrom lipom leiomyom lymfangiom hemangiom adenom feochromocytom		kongenitální hyperplázie kůry
uzliny	lymfomy		lymfomy	
ostatní tkáň	neuroblastom ganglioneuroblastom lipo-, fibro-, leiomyo-sarkom maligní fibrózní histiocytom mezenchymom germinální nádor	ganglioneurom teratom lipom fibrom chemodectom feochromocytom xantogranulom	různých nádorů	fetus in fetu

ev. mikrometastázy. Pokud jsou přítomny metastázy už při stanovení diagnózy, měla by předoperační chemoterapie zmenšit nebo likvidovat i ty. Cytostatiky užívanými v léčbě nefroblastomu jsou vinkristin, aktinomycin D, ev. adriamycin. U biologicky agresivnějších typů se používá také etoposid, karboplatina, cisplatina a ifosfamid. Při relapsu chemosenzitivních typů nádoru je indikována megachemoterapie s následným převodem kmenových hematopoetických buněk.

Radioterapii jsme významně redukovali. Používáme ji jen u asi 15 % onemocnění – po perforaci nádoru, po neradikální operaci, při postižení paraaortálních uzlin a u histologicky nepříznivých typů nefroblastomu.

Primární operaci indikujeme pouze při diagnostických pochybách, závažné anemizaci, perforaci nádoru (i hrozící) a u dětí mladších jednoho roku.

Léčba probíhá podle přesně stanoveného mezinárodního protokolu – Klinika dětské onkologie je členem studie Mezinárodní společnosti dětské onkologie (SIOP).

Léčba plicních metastáz je ve vysokém procentu úspěšná. Aplikujeme chemoterapii, při špatné odpovědi indikujeme chirurgické odstranění metastáz. Metastázy jaterní, kostní i mozkové jsou, bohužel, chemorezistentní. Jen výjimečně v současné době používáme při léčbě plicních metastáz ozáření.

Při současných léčebných postupech jsou léčebné komplikace minimální. Použití antracyklinů může způsobit kardiomyopatii, po radioterapii vzniká skolióza a poškodí se svalstvo. Ozáření plic může navodit vznik pneumopatie (intersticiální pneumonie, tzv. pneumonitis), potencovat kardiotoxický účinek antracyklinů a u děvčat poškodit vývoj mléčné žlázy.

Léčebné výsledky

U lokalizovaných onemocnění je možné vyléčit více než 90 % nemocných dětí. U vyšších klinických stadií, včetně generalizovaných nádorů, 60 %. Bilaterální nádory mají prognózu totožnou s jednostrannými II. klinického stadia. Obecně zhoršuje prognózu vyšší klinické stadium a nepříznivý histologický typ.

Ostatní nádory ledvin

Benigní nádory ledvin u dětí (viz tabulka 2) jsou vzácné a významné spíše proto, aby se neléčily zbytečně jako nefroblastom. Rostou pomalu, nebývají velké, a proto jsou většinou klinicky němé. Tzv. symptomatickými nádory se stávají teprve tehdy, když dorostou do větší velikosti a působí tlakem na okolní tkáň a orgány.

Samostatnou zmínku si zaslouží *kongenitální mezoblastický nefrom*, nádor popsáný v roce 1967 Bolandem, do té doby začleněný k nefroblastomu. Je to benigní neonatální nádor s výrazně mikroskopické struktury. Bývá poměrně velký, tuhý, na řezu fascikulárního uspořádání. Proti ledvinové tkáni nebývá přesně ohraničený. Složen je ze svazků vřetenitých buněk připomínajících fibroblasty nebo buňky hladké svaloviny (vzhledem se přirovnává k děložním leiomyomům). Považuje se za cytologicky diferencovanou variantu nefroblastomu.

Ze zhoubných nádorů se u dětí vzácně setkáme s *adenokarcinomem ledviny (nádorem Grawitzovým)*. Uvádí se incidence 1 na 4 milióny dětí, průměrný věk 8–11 roků. Příznaková trias, typická pro dospělé, není zdaleka tak vyjádřena, takže u většiny nemocných se diagnostikuje mylně nefroblastom. Přece jenom bývá častější hematurie a větší děti

uvádějí přesvědčivěji bolest (břicha nebo zad). Rezistence v břiše není hmatná tak často jako při nefroblastomu. Diagnostický i léčebný postup se neliší od postupu při Grawitzově nádoru u dospělých. Vyšší věk nemocných je určitým varováním pro použití standardního postupu pro nefroblastom. Primární operace je absolutně indikována a teprve po histologickém vyšetření se zvolí další postup. Ten (ale i prognóza) záleží na klinickém stadiu. Nádory I. klinického stadia se konzervativně dále neléčí a jsou sto-

procentně vyléčitelné. U vyšších stadií aplikujeme interferon α a interleukin 2, ovšem efekt klesá až na 12 % ve IV. stadiu.

Zbývá zmínit nádorovou infiltraci ledvin při *hemoblastózach a hemoblastomech*. Na nádorech ledvin se podílí asi 5 %. Nejčastější je v průběhu akutní lymfoblastické leukemie. Postihuje obě ledviny, zejména u dětí předškolního věku. Diagnostika i léčba je výhradní záležitostí dětských onkologů.

Literatura

1. J. Koutecký a spol.: Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Karolinum, Praha 1997.
2. P. A. Pizzo, D. G. Poplack: Principles and Practice of Pediatric Oncology. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia 1997.

3. G. J. D'Angio: Tumors of the kidney. In: G. J. D'Angio, D. Sinniah, A. T. Meadows, A. E. Evans, J. Pritchard: Practical Pediatric Oncology. E. Arnold, London 1992.

INFORMACE

Vážená kolegyně, vážený kolego,

pracovní skupina zabývající se biochemickou a molekulárně biologickou podstatou cystinurie u českých pacientů nabízí spolupráci resp. možnost vyšetření pacientů a jejich rodinných příslušníků s tímto onemocněním na výzkumné bázi.

Biochemické a molekulárně genetické vyšetření cystinuriků

Ke kompletnímu vyšetření je postačující vzorek sběru moči za 24 hodin a nesrážlivé krve (EDTA).

Transport vzorku dohodněte, prosím, telefonicky s kontaktní osobou.

Velmi se těšíme na spolupráci.

Kontaktní osoby:

RNDr. Tomáš ADAM, Ph.D.
Mgr. Zuzana ŠKOPKOVÁ
Laboratoř dědičných metabolických poruch
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 OLOMOUC
tel. 068 / 541 65 55
email: tomasadam@email.cz
<http://iem.wz.cz/>

MUDr. Sylvie ŠTASTNÁ
MUDr. Eva KOŠTÁLOVÁ
Ústav dědičných metabolických poruch
VFN Praha
U nemocnice 2
128 08 PRAHA
tel. 02 / 249 181 14
email: sstastna@dec52.lf1.cuni.cz

Mgr. Eva HRABINCOVÁ
Mgr. Hana FRANCOVÁ
Výzkumný ústav zdravé dítěte
Křížkova 70
660 89 BRNO
tel. 05 7262854
email: eva.hrabcova@volny.cz