

DĚDIČNÉ METABOLICKÉ PORUCHY

MUDr.Hana Vinohradská

OKB PDM FN Brno

Dědičné poruchy metabolismu

(Hereditary metabolic disorders)

- **Dříve:** vrozené poruchy metabolismu
(Inborn errors of metabolism)
- **Definice:** různorodá skupina onemocnění jejichž společným jmenovatelem je přítomnost geneticky podmíněné změny proteinu
- Počátek 20.stol.-formulována koncepce DPM – sir Archibald Garrod – 4 DPM
- Dnes-DPM-více jak 700 nosologických jednotek

Patogeneze DPM

- DPM jsou choroby vznikající na molekulární úrovni
- Příčinou DPM je změna genetické informace (genu, DNA) → chybný přepis do m RNA → chybná syntéza proteinu → protein o změněné struktuře
- Mutace → defektní transkripce → defektní translace
- 1 gen kóduje syntézu 1 molekuly proteinu

Funkce proteinu v intermediárním metabolismu

- Enzym
- Transportní protein
- Strukturní protein
- Regulační protein

Nejčastěji-protein funguje jako enzym
enzym

Substrát ~~→~~ produkt

Způsoby přenosu DPM

JADERNÁ DNA

- Autosomálně recesivní
- Autosomálně dominantní
- Gonosomálně dominantní
- Gonosomálně recesivní

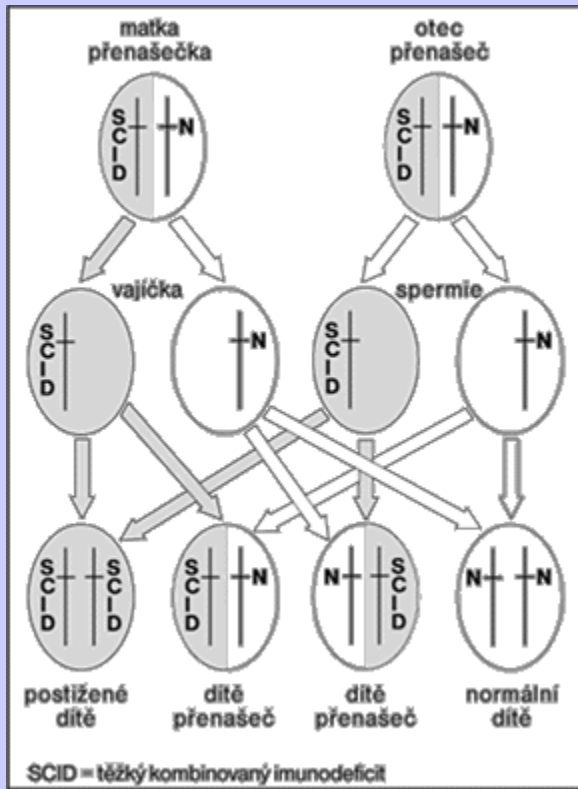
MIMOJADERNÁ DNA

- Maternální typ dědičnosti (mitochondriální DNA)

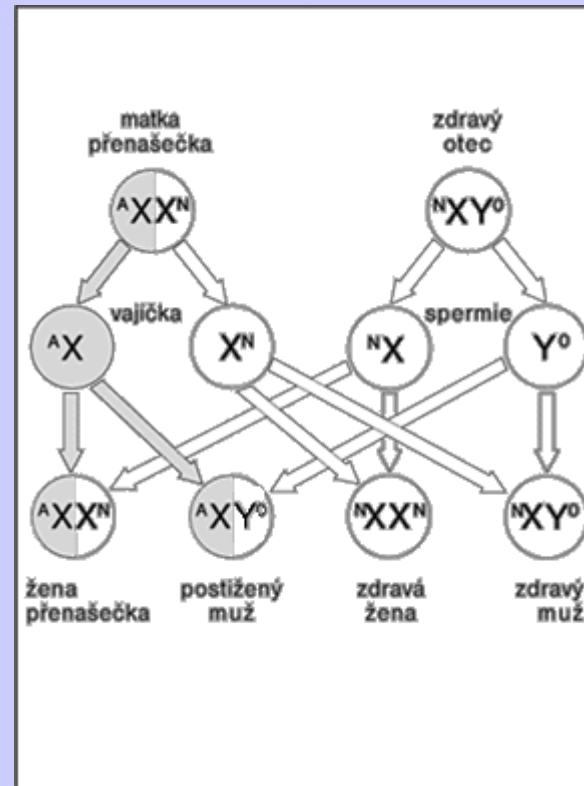
Dědičnost AR

- Dědí se tak naprostá většina DPM (např. PKU)
- Onemocnění se projeví pouze u homozygota (nositel obou defektních alel pro daný znak)
- Heterozygot je klinicky zdravý jedinec, je přenašečem defektního genu

Grafické znázornění AR a GR typu dědičnosti



Autosomálně recesivní dědičnost



Gonosomálně recesivní dědičnost

Incidence (výskyt) DPM

- Individuální výskyt poměrně vzácný (1:15 000 – 200 000)
- Kolektivní výskyt vysoký (1: 1000)
incidence pravděpodobně i vyšší

Klasifikace DPM

1. Podle rychlosti nástupu klinických příznaků
2. Podle jednotlivých metabolických systémů
3. Podle subcelulární lokalizace změněného proteinu
4. Podle analytické metodiky používané pro průkaz DPM

1. Podle rychlosti nástupu klinických příznaků – onemocnění:

- Akutní metabolická
- S intermitentním průběhem
- Chronicky progredující

2. Podle jednotlivých metabolických systémů – poruchy metabolismu

- aminokyselin
- sacharidů
- lipidů
- purinů a pyrimidinů
- mukopolysacharidů
- barviv atd.

3. Podle subcelulární lokalizace změněného proteinu – DPM:

- cytosolové
- mitochondriální
- lysozomální
- peroxisomální
- Golgiho aparátu
- iontových kanálů atd.

Klinika DPM

- Projevy DPM – v kterémkoliv věku od narození až do dospělosti
- Manifestace – pestrá, od mírných chronicky probíhajících forem až po akutní život ohrožující stavy
- Závažnost se odvíjí od stupně postižení změněného proteinu (např. aktivita enzymu 0-20%)

Klinické příznaky DPM

- **Nespecifické** – těch je většina (PMR, poruchy svalového napětí, poruchy chování, poruchy vědomí, křeče, neprospívání, zvracení, postižení funkce srdce, svalů, jater, ledvin...
- **Specifické** – např. typický abnormální zápach moče, potu...,ektopie čočky a trombembolické příhody

Laboratorní nespecifické nálezy

- Acidóza (např. laktátová při deficitu PDH)
- Alkalóza (např. deficit OTC)
- Hypoglykémie
- Hyperamonémie
- Hypoketóza (s hypoglykemií u poruch β oxidace)
- Hyperketóza (u některých organických acidurií)
- Hypourikémie/hyperurikémie (porucha metabol.purinů)
- Hypocholesterolémie/hypercholesterolémie (deficit 7-dehydrocholesterolu tzv. Smith-Lemli-Opitzův sy)

1. Akutní metabolická onemocnění

- **Začátek:** obvykle v časném novorozeneckém či raném kojenecké období
- **Projevy:** respirační selhání, sepse, křeče, poruchy vědomí, protrahovaná žloutenka, rozvíjející se RDS či DIC atd.
- **Příklady:** poruchy metabolismu AMK, galaktózy, ureageneze, organických kyselin, β oxidace mastných kyselin

2. Metabolická onemocnění s chronickým průběhem

- **Charakteristika:** střídání bezpříznakových období s atakami, které se typicky objevují po zátěži např. změna výživy (bílkovinná zátěž), horečnaté období (zvýšená energetická potřeba organismu v průběhu katabolismu)...
- **Příklady:** pozdní formy deficitu OTC, některé poruchy β oxidace MK

3. Chronicky progredující metabolická onemocnění

- **Charakteristika:** zpočátku normální psychomotorický vývoj se po určitém období zastavuje případně dochází k jeho regresi
- **Příklady:** strádavá onemocnění (mukopolysacharidózy, neurodegenerativní onemocnění...)

Laboratorní diagnostika DPM

1. Na úrovni metabolitů
2. Na úrovni enzymů
3. Na molekulární úrovni

1. Diagnostika na úrovni metabolitů

- **Charakteristika:** prokazujeme změněnou koncentraci nějakého metabolitu (substrát, produkt, abnormní metabolit).
Nestarší,nejjednodušší,nejrozšířenější.
- **Užití:** všude tam, kde defektním proteinem je enzym či transportní protein → v místě metabolického bloku dochází k hromadění substrátu a nedostatku produktu, případně k tvorbě jiných metabolitů v důsledku aktivace alternativních metabolických drah
- **Materiál:** sérum či plazma, moč, likvor, plná krev v podobě suché krevní skvrny na filtračním papírku

1. Diagnostika na úrovni metabolitů - pokračování

- **Vyšetřované metabolity:** AMK, sacharidy, oligosacharidy, glykosaminoglykany, puriny, pyrimidiny, lipidy, steroidy atd.
- **Používané laboratorní techniky:**
 - chromatografie - papírová
 - tenkovrstvá
 - kapalinová (iontoměničová, vysokoúčinná HPLC)
 - plynová (s hmotnostní spektrometrií GC/MS)
 - elektromigrační techniky
 - elektroforéza
 - kapilární elektroforéza
 - tandemová hmotnostní spektrometrie MS/MS

2. Diagnostika na úrovni enzymů

- **Charakteristika:** prokazujeme sníženou aktivitu postiženého enzymu. Vyšetření je náročnější (ekonomicky nákladnější, často větší zátěž pro pacienta – odběr materiálu).
- **Užití:** v prenatální diagnostice, pro potvrzení příslušné DPM, obvykle mu předchází vyšetření na úrovni metabolitů
- **Materiál:** leukocyty, erytrocyty a trombocyty izolované z periferní krve, sérum nebo plazma, kultura kožních fibroblastů, tkáň ze svalové či jaterní biopsie

3. Diagnostika na molekulární úrovni

- **Charakteristika:** diagnostika na úrovni DNA prokazuje přímo defektní gen. Ekonomicky nejnákladnější, indikovat uvážlivě
- **Užití:** k definitivnímu potvrzení diagnózy tam, kde tak nelze jednoznačně učinit na základě vyšetření metabolitů či enzymů, dále v genetickém poradenství
- **Materiál:** leukocyty z periferní krve, buňky z plodové vody získané amniocentézou, buňky choriových klků získané biopsií placenty

Léčba DPM

1. Na úrovni metabolitu
 2. Na úrovni enzymu
 3. Na buněčné úrovni
- Jediná kauzální léčba – na buněčné úrovni.
 - Léčba symptomatická a podpůrná – zmírňuje projevy, neodstraňuje příčinu.

1. Léčba na úrovni metabolitu

- a) Omezení příjmu či vzniku toxických metabolitů (např. dieta u PKU, galaktosémie, prevence katabolismu u aminoacidopatií, org.acidurií)
- b) Odstranění toxických metabolitů (peritoneální dialýza, hemodialýza, výměnná transfúze) a využití alternativních metabolických drah (např. podávání benzoátu u hyperamonémií)
- c) Podávání metabolických inhibitorů (např. allopurinol při hyperurikémii)
- d) Náhrada deficitních produktů (např. argininu u poruch močovinového cyklu, tyrosinu u PKU)

2. Léčba na úrovni enzymu

- a) **Aktivace enzymu** dodávkou koenzymů ve farmakologických dávkách (např. pyridoxinu u deficitu cystathionin β -synázy)

- b) **Dodávka deficitního enzymu** přímo – enzymoterapie (např. u Gaucherovy či Fabryho choroby, některých typů mukopolysachyridóz či glykogenóz)

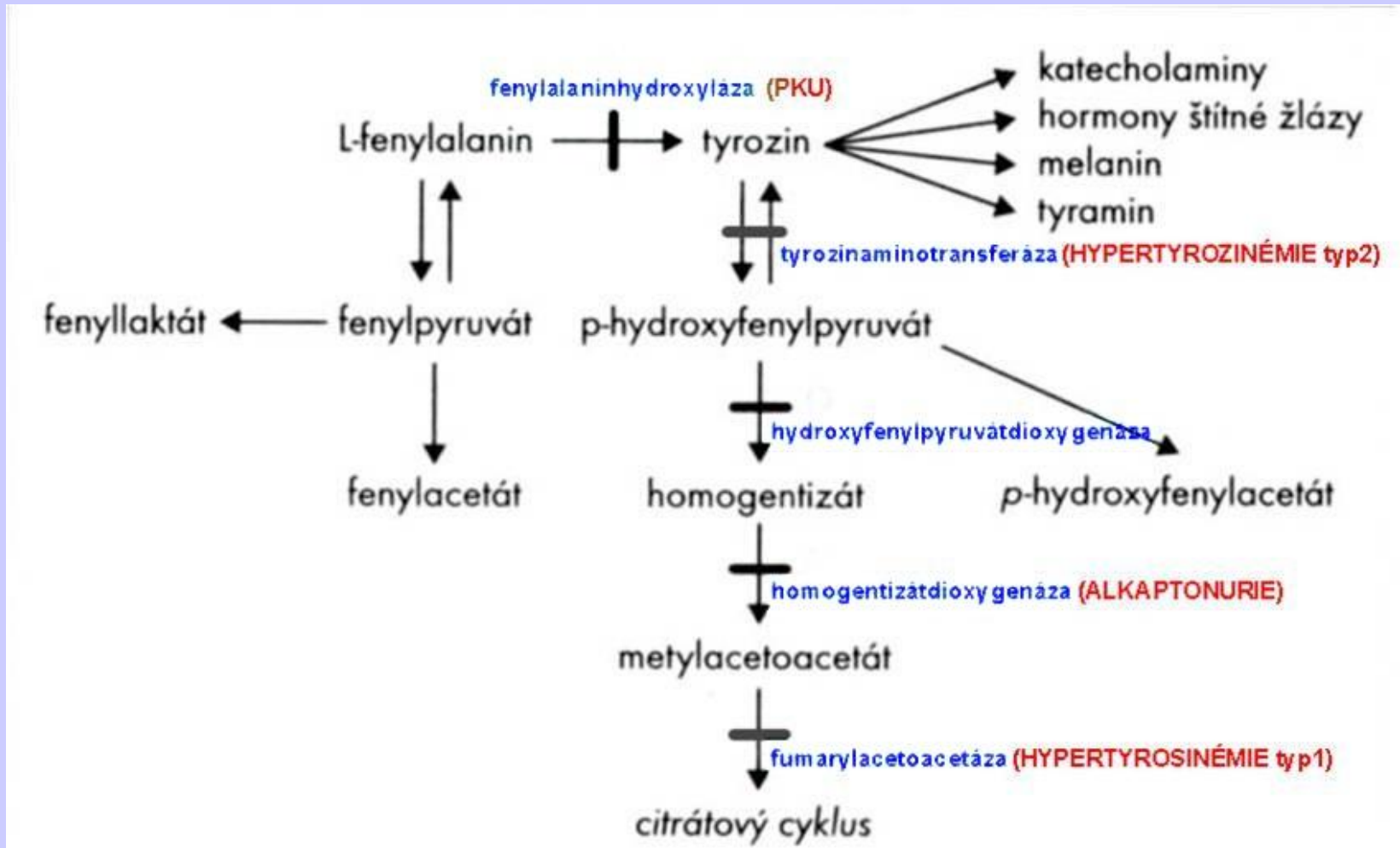
3. Léčba na buněčné úrovni

- **Genová terapie** s virovými či nevirovými vektory (zatím u žádné DPM není užívána rutinně, má svá úskalí)
- Zvláštní postavení v léčbě pak zaujímá **transplantace orgánů a tkání** (např. jater u tyrosinémie, ledvin u cystinózy, kostní dřeně u adrenaleukodystrofie)

Příklady nejznámějších DPM

- Poruchy metabolismu AMK
- Organické acidurie
- Poruchy metabolismu sacharidů
- Poruchy metabolismu lipoproteinů
- Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů
- Poruchy metabolismu vysokomol. látek
(mukopolysacharidózy, gangliosidózy atd.)

Aromatické AMK – schéma přeměny



Hyperfenylalaninémie/ fenylketonurie

- **Charakteristika:** nedostatečná přeměna Phe na Tyr
- **Příčina:**
 - 1) Deficit fenylalaninhydroxylázy
 - 2) Porucha metabolismu koenzymu tetrahydrobiopterinu
- **Výskyt:** asi 1:10 000, patří mezi nejčastější DPM
- Existuje novorozenecký screening - u nás od r. 1975 celoplošně
- Guthrieho test- do r.2008, r.2009 enzymatické stanovení, t.č.tandemová hmotnostní spektrometrie (MS/MS)

Klinika, diagnostika a terapie PKU

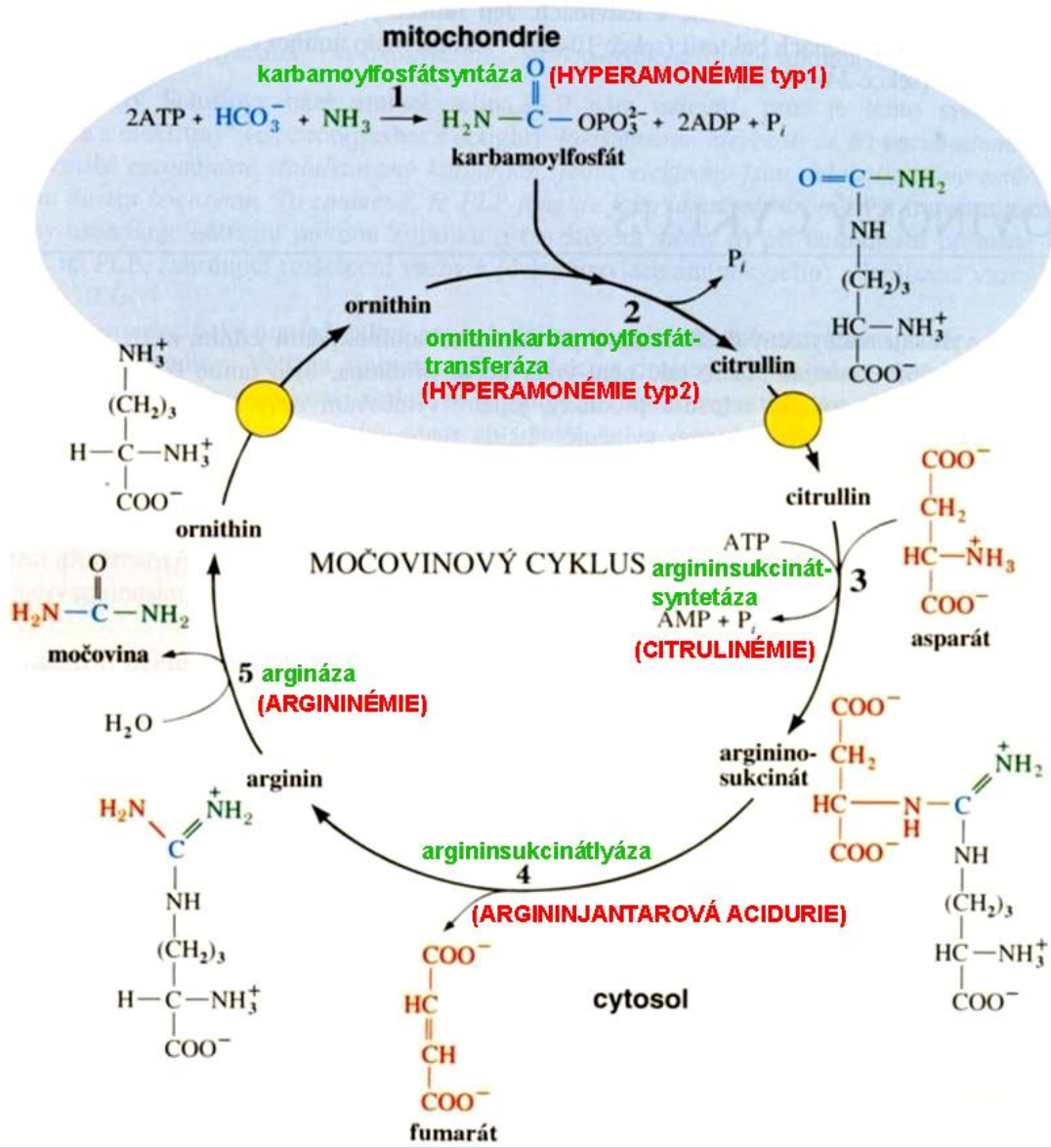
- **Klinika:** u neléčených PMR, epilepsie, ekzém, nízké IQ. Postižené děti-světlé vlasy, modré oči, bledá pokožka, typický je zápach moči po myšíně.
- **Diagnóza:** potvrzena kvantitativním stanovením Phe ze séra, lze potvrdit vyšetřením na molekulární úrovni
- **Terapie:** dietní – omezení příjmu Phe (vynechání přirozených bílkovin, náhrada směsmi esenciálních AMK bez Phe). Terapie celoživotní, do 15 let přísná, stejně tak u žen v prekoncepčním období a v těhotenství

AMK s rozvětveným uhlíkatým řetězcem

Leucinóza=nemoc javorového sirupu=MSUD

- **Příčina:** deficit dekarboxylázového systému větvených AMK (valin, leucin, izoleucin)→hromadění jejich oxokyselin v organismu
- **Klinika:** krátce po narození metabolická acidóza, letargie, křeče, kóma. Typický zápach moče po javorovém sirupu, karamelu, Maggi koření
- **Diagnostika:** vysoká hladina Leu, Val, Isoleu v séru i moči, kde rovněž přítomen alloisoleucin
- **Terapie:** symptomatická úprava vnitřního prostředí, chronicky omezení přísunu bílkovin s adekvátní náhradou AMK bez Leu, Val, Isoleu

AMK močovinového cyklu



Poruchy AMK močovinového cyklu

Charakteristika: skupina několika DPM, společným projevem je zvýšená hladina amoniaku v důsledku jeho sníženého odbourávání či zvýšené produkce

→ ireparabilní poškození mozku

- Hyperamonémie typ I
- Hyperamonémie typ 2
- Citrulinémie
- Argininjantarová acidurie
- Hyperornitinémie
- Hyperamonémie z deficitu resyntézy NH_3

Organické acidurie

- **Charakteristika:** skupina těžkých DPM s obvykle akutním průběhem, provázené metabolickou acidózou
- **Patogeneze:** porucha metabolismu AMK, mastných kyselin či sacharidů v důsledku snížené aktivity některého z enzymů event.kofaktoru enzymu, v důsledku chybné funkce respiračního řetězce či elektrotransportních systémů→akumulace organických kyselin v organismu
- **Klinika:** neurologické příznaky (poruchy vědomí, křeče, změny svalového tonu), poruchy vnitřního prostředí(metabolic.acidóza, hypoglykémie)

Dikarboxylová acidurie

- **Příčina:** deficit enzymu acyl-CoA dehydrogenázy o středně dlouhých řetězcích, který se účastní β oxidace mastných kyselin (MCAD=Medium Chain Acyl-CoA-dehydrogenase Deficiency)→nedostatečná tvorba ketolátek v játrech jako alternativního zdroje energie pro mozek, kosterní a srdeční sval při nedostatku glukosy
- **Klinika:** spavost, letargie, křeče, bezvědomí, zvětšená játra, obvykle v atakách při vyčerpání zásob glukosy (hladovění, infekce, horečka)
- **Laboratorní diagnostika:** hypoglykémie pod 2,5 mmol/l bez ketózy!, vysoké hladiny dikarboxylových kyselin v krvi i moči

Methylmalonová acidurie (ketotická hyperglycinémie)

- **Příčina:** deficit některého z enzymů methylmalonyl-CoA-mutázy, methylmalonyl-CoA-racemázy, deficit v syntéze deoxyadenosylkobalaminu nebo methylkobalaminu
- **Klinika:** závisí od tíže enzym.deficitu, akutní u novorozenců či mírnější u starších dětí, zvracení, PMR, poruchy vědomí, ketonurie s těžkou acidózou, kóma, anémie
- **Diagnostika:** v séru i moči methylmalonát, 3-hydroxybutyrát, 3-hydroxypropionát, zvýšený glycin

Izovalerová acidurie

(Choroba potivých nohou)

- **Příčina:** deficit enzymu izovaleryl-CoA-dehydrogenázy → hromadění izovaleryl-CoA v mitochondriích → vznik kyseliny izovalerové, která je příčinou typického zápachu dechu, moči, potu
- **Klinika:** manifestace většinou krátce po narození nechutenství, zvracení, křeče, kóma
- **Diagnostika:** v moči přítomnost N-izovalerylglycinu a jeho oxidačních derivátů

Poruchy metabolismu sacharidů

Galaktosémie

- Laktóza → galaktóza + glukóza
- **Typy galaktosémie:**
 1. Z deficitu galaktóza-1-fosfát uridytransferázy
 2. Z deficitu galaktokinázy
 3. Z deficitu galaktózo-4-epimerázy
- **Klinika:** rozmanitá, od benigního průběhu u deficitu epimerázy, přes kataraktu u deficitu galaktokinázy až po život ohrožující formu u deficitu transferázy (tzv. klasická galaktosémie). Přetrvávající žloutenka po narození, zvracení, hypoglykémie,
- **Diagnóza:** TLC, potvrzení cíleným enzymatickým vyšetřením v erytrocytech, DNA analýza možná
- **Terapie:** bezlaktózová a bezgalaktózová dieta (bez mléka)
- **Dědičnost:** AR

Poruchy metabolismu fruktózy

- **Typy:**
 1. Hereditární intolerance fruktózy z deficitu aldolázy-závažné onemocnění GIT, hypoglykémie, odpor k ovoci, anorexie, zástava růstu
 2. Esenciální fruktosurie-benigní odchylka, není hypoglykémie
 3. Intolerance fruktózy z deficitu fruktóza-1,6-difosfatázy-hypoglykémie, laktátová acidóza
- **Diagnostika:** fruktosurie-pozitivní redukční!!! zkouška na cukry (ne na glukózu!), albuminurie, hyperaminoacidurie
- **Terapie:** vyloučení fruktózy ze stravy
- **Dědičnost:** AR

Vyšetření sacharidů metodou TLC

Pozitivní nález fruktózy a galaktózy v moči

Pozitivní nález galaktózy v séru i moči



Glykogenózy

- **Charakteristika:** skupina asi 10 DPM, jimž je společný deficit některého enzymu, který se uplatňuje při syntéze či odbourávání glykogenu
- **Typy:**
 - GSD 1a- Gierke - jaterní
 - GSD 2 - Pompe-generalizovaná
 - GSD 3 - Cori-jaterní
 - GSD 4 - Anderson-generalizovaná
 - GSD 5 - McArdle-svalová
 - GSD 6 - Hers atd.-jaterní
- **Diagnostika:** vyšetření defektního enzymu po svalové či jaterní biopsii, případně zátěžové testy

Glykogenózy- pokračování

- **Klinika:** **jaterní** – hepatomegalie, hypoglykémie, hyperlaktacidémie, dyslipidémie. **Svalové**-svalová slabost, zvýšená únavnost, bolesti svalů, nejsou hypoglykémie, není hyperlaktacidémie, je vyšší CK, ALT, AST , **s postižením myokardu** – hypertrofická kardiomyopatie
- **Terapie:** většinou jen symptomatická
- **Dědičnost:** AR, jen typ IX vázaná na X-chromozom

Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů

- **Charakteristika:** vznik v důsledku zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání lipoproteinových částic
- **Typy:** dříve klasifikace dle Fredricksona, dnes členění na
 1. Familiární hypercholesterolémie
 2. Familiární defekt apolipoproteinu 100B
 3. Polygenní hypercholesterolémie
 4. Familiární smíšená hyperlipidémie
 5. Familiární hypertriacylglycerolémie
- **Incidence:** vysoká (1:400)
- **Dědičnost:** převážně AD, proto tak časté

Další DPM

- **DPM mitochondriálního metabolismu**

(mitochondrie dodávají buňkám energii činností cca 50 enzymů – nejdůležitější pyruvátdehydrogenázový komplex, enzymy respiračního řetězce a cyklu trikarboxylových kyselin)-deficit →nedostatečný energetický metabolismus

- **DPM peroxisomu** (např. Zellwegerův sy-deficit βoxidace velmi dlouhých MK=VLCFA)

- **DPM mědi, zinku, železa** (např. Wilsonova choroba-hepatolentikulární degenerace-v krvi nízká hladina Cu a ceruloplasminu, vylučování Cu močí vysoké, ukládání mědi v jatrech a pak prakticky všude v org.)

Odkazy na informační zdroje o DPM

- **Literatura:**

- *J.Hyánek a spol.-Dědičné metabolické poruchy-biochemické, klinické a genetické aspekty(1991)
- *G.F.Hoffmann,W.L.Nyhan a další-Dědičné metabolické poruchy (překlad 2006)
- *J.Fernandes, J.Saudubray a další- Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch (překlad 2008)
- *T.Zima-Laboratorní diagnostika-zde vybrané kapitoly k DPM(I.Šebesta,J.Zeman)
- *J.Racek-Klinická biochemie-vybrané kapitoly k DPM
- **Internet:** všechny známé DPM katalogizuje tzv. Mc.Kusicův katalog, který je dostupný na internetu- [http://www.mc-kusic.com](#) . Zde OMIM=Online Mendelian Inheritance in Man