

## Vrozené (metabolické) choroby

A. E. Garrod - 1908 - alkaptonurie, cystinurie, pentosurie, albinismus

- Geneticky podmíněná nepřítomnost nebo modifikace specifických proteinů

---

---

---

---

---

---

---

---

- Příčiny** = mutace
  - bodová
  - delece
  - inzerce
- Projevy** - nejčastěji na úrovni
  - Enzymů
  - Receptorů
  - Transportních proteinů a dalších proteinů
- Základní rozdělení**
  - Dominantní
  - Recesivní
  - Autosomální
  - Gonosomální

---

---

---

---

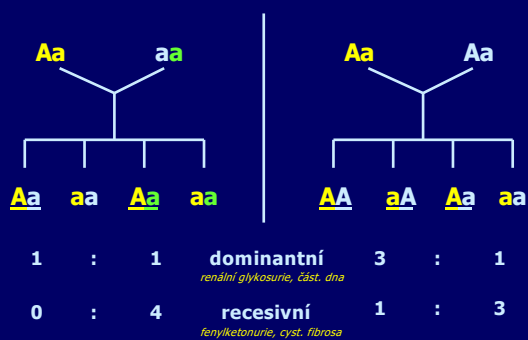
---

---

---

---

## Autosomální dědičnost




---

---

---

---

---

---

---

---

### Gonosomální dědičnost

**D:** nemocný muž ⇒ zdravé syny, nemocné dcery  
 nemocná žena ⇒ 1:1 bez ohledu na pohl.  
vitamin-resistentní rachitis, defekt G-6-P-dehydrogenasy

**R:** manifestace víceméně pouze u mužů hemofilie A, B

---

---

---

---

---

---

---

---

### Enzymopatie

**Enzym**

S → ~~X~~ → P

↓  
 P'

**Primární důsledky**

- Snížená tvorba produktu
- Zvýšená akumulace substrátu
- Zvýšená syntéza dalších metabolitů

---

---

---

---

---

---

---

---

### metabolismus aminokyselin

---

---

---

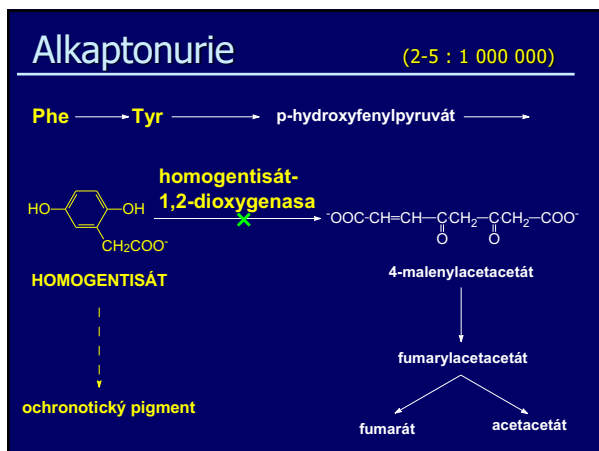
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Alkaptonurie (2-5 : 1 000 000)

- Může být diagnostikována v kojeneckém věku díky ztmavnutí moči, která je vystavena přístupu vzduchu
- Klinické symptomy se obvykle poprvé objevují v dospělosti
- Nejnápadnější symptomy jsou spojeny s postižením kloubů a pojivových tkání, v pozdějších letech může být zjištěno významné postižení srdce a urolitiáza.
- Ochronóza (šedavé zbarvení, ochre, okrové) sklér a chrupavek boltců se obvykle objevuje po 30 letech věku
- Později tmavé zbarvení kůže, zvláště na nose, tvářích podpaží a pubické oblasti.
- Vysoká frekvence renálních a prostatických kamenů

---

---

---

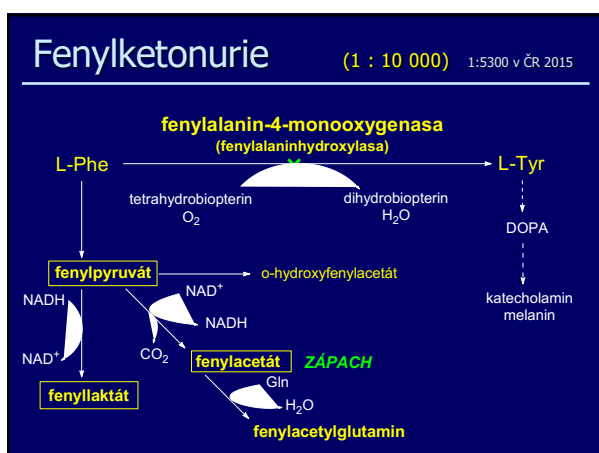
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Fenylketonurie

(1 : 10 000) 1:5300 v ČR 2015

- PKU se projeví až po narození, protože v těhotenství je přebytek fenylalaninu a dalších metabolitů plodu odstraňován z těla plodu placentou.
- Slabá pigmentace
- Celoplošný novorozenecký laboratorní screening z kapky krve odebrané mezi 48. a 72. hodinou života. Dříve se používal Gutrieho test, nyní tandemové hmotnostní spektrometrie
- Léčba - dieta s nízkým obsahem fenylalaninu a přísadkou tyrosinu
- Kritické je těhotenské období pro plod fenylketonuriček bez ohledu na přenos poškozené alely (fenylalanin prochází placentou)

---

---

---

---

---

---

---

---

## homocysteinemie

- U zdravého člověka je koncentrace homocysteinu v krevní plazmě ve srovnání s jinými aminokyselinami nízká, ale i mírné zvýšení koncentrace představuje (nezávisle na koncentraci cholesterolu) riziko srdečního a cévního onemocnění.
- Homocystein rychle vzniká a zas rychle zaniká. Buď se přemění zpět na methionin, nebo se vydá směrem na cystein.

---

---

---

---

---

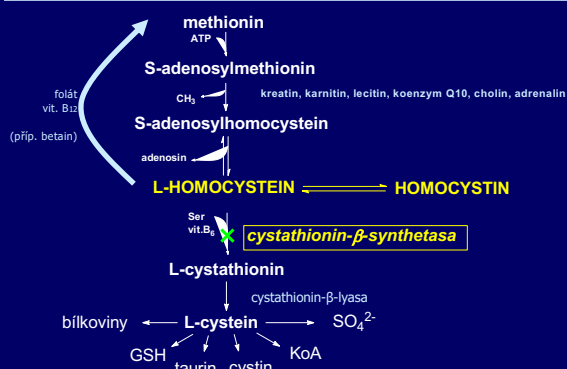
---

---

---

## Homocystinurie

(1 : 50 000)




---

---

---

---

---

---

---

---

## hyperhomocysteinemie 10 % riziko ISCH

Homocystein	homocystin
Homocystein-cystein (smíšený disulfid)	Homocystein-protein disulfid
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH-COOH} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	
homocystein thiolakton	Homocystamid – (lipo)proteinový adukt

---

---

---

---

---

---

---

---

## Leucinoso „choroba javorového sirupu“ (1 : 250 000)

L-Leu	→ 2-oxoisokapronová	} → <b>AEROBNÍ DEKARBOXYLACE</b>
L-Ile	→ 2-oxo-3-methylvalerová	
L-Val	→ 2-oxoisovalerová	
↓		
toxicita, acidosa		

---

---

---

---

---

---

---

---

## Leucinoso „choroba javorového sirupu“ (1 : 250 000)

- Leucinoso se nejčastěji projevuje již u novorozenců, pomalejší formy později, ale obvykle do druhého roku věku
- Letargie, podrážděnost, těžká acidosa
- Dieta se sníženým leucinem a limitovaným valinem a isoleucinem
- Snížená schopnost zpracovávat tyto aminokyseliny vede k nahromadění toxických látek v těle (zatížení organismu zvýšeným množstvím rozvětvených aminokyselin - např. běžný úbytek váhy v novorozeneckém období, hladovění, infekcích, po operacích a za zátěžových situacích).  
Organismus spotřebovává své vlastní tělesné bílkoviny (hl. ze svalů) - u pacienta s leucinosou dochází k hromadění toxických látek.

---

---

---

---

---

---

---

---

# metabolismus sacharidů

---

---

---

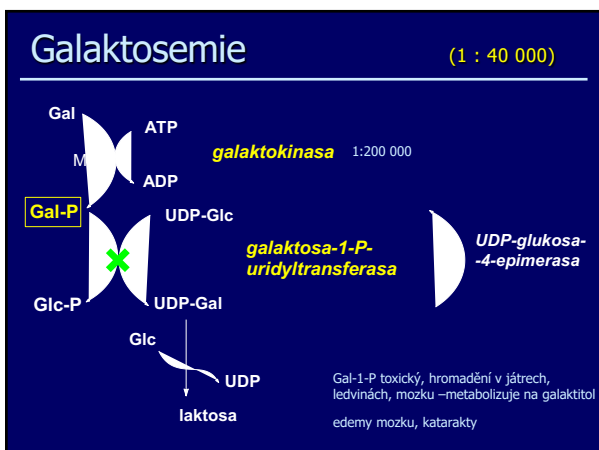
---

---

---

---

---




---

---

---

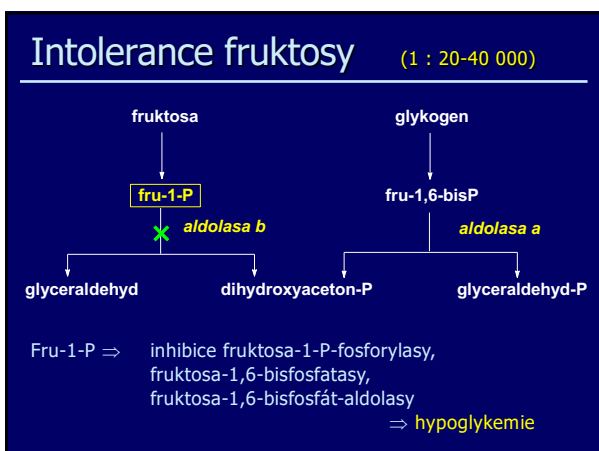
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Glykogenosy

	Enzymová porucha	Postižené orgány	Symptomy
I Hepatorenální glykogenosa Von Gierkeho nemoc	Glukosa-6-fosfatasa (endoplazmatické retikulum)	Akumulace glykogenu v játrech, ledvinách, střevě	Těžká hypoglykémie, hepatomegalie, hyperlaktátémie, metabolická acidóza, hyperlipidémie, hyperurikémie
II Pompeho nemoc	Alfa-1,4-glukosidasa (lysozomální)	Srdce, játra, svaly, nervy a další orgány	Hypotonie, neurologické příznaky
III Forbesova nebo Coriho nemoc	amyló-1,6-glukosidasa (odvětovací enzym)	Játra, svaly, srdce Abnormální glykogen	Hypoglykémie, hepatomegalie, hypotonie IV Andersen
IV Andersenova nemoc „amylópektinosa“	Amyló-1,4-1,6-transglukosidasa (vřtvcí enzym)	Játra, srdce, slezina aj. Abnormální glykogen	Hepatosplenomegalie, jaterní cirhóza, ascites
V McArdleho nemoc	Svalová fosforylase	svaly	Únavnost, hypotonie, slabost
VI Hersová	Jaterní fosforylase	Játra, erytrocyty a leukocyty	Hepatomegalie, hyperurikémie, ketolátky
VII Tauriho nemoc	Svalová fosfofruktokinasa	svaly	Slabost, hypotonie
IX	Fosforylasakinasa (u člověka 7 subtypů této glykogenosy, 4 z nich vázány na chromosom X)	Játra a krvinky (u většiny typů), svaly, srdce	Hepatomegalie, zpomalení růstu, mohou vymizet

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## metabolismus nukleových kyselin

---

---

---

---

---

---

---

---

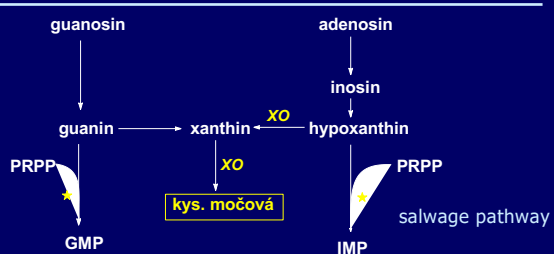
---

---

---

---

## Metabolismus purinů



★ Resyntéza nukleotidů

*hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferasa*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

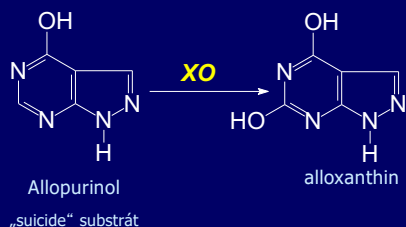
---

---

---

### Onemocnění

- dna
- Leschův-Nyhanův syndrom - chybí **hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa**
- Xanthinurie - chybí **xanthinoxidasa**




---

---

---

---

---

---

---

---

### nemetabolická onemocnění

---

---

---

---

---

---

---

---

### Hemoglobinopatie

- **Kvalitativní** – substituce aminokyseliny v některém z řetězců hemoglobinu (Popsáno přes 200 variant Hb).  
Mohou být klinicky „tiché“, nebo dalekosáhlé důsledky v důsledku snížené rozpustnosti, stability či transportní kapacity pro O<sub>2</sub>.
- **Kvantitativní** – *thalasemie* - ovlivněna rychlost syntézy některého z globinových řetězců hemoglobinu.  
Následky zahrnují nedostatečnou erythropoesu, hemolysu a různý stupeň anemie.

---

---

---

---

---

---

---

---



## Cystická fibrosa

(1 : 3 000) 1:7000 v ČR 2015

- jedno z nejčastějších autosomálně recesivních monogenních onemocnění - každý **25. člověk v ČR** je zdravým nosičem (45-50 dětí s CF ročně)
- gen **CFTR** (ATP-vázající kazetový transmembránový transportní protein) - objeven v r. 1989 - **chloridový kanál** v apikální membráně epitelálních buněk+ regulace funkce resorpčního Na-kanálu + regulace objemu sekretu a absorpce elektrolytů
- porucha ve výměně iontů Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> a vody ⇒ **potní test**
- ⇒ tvorba **abnormálně hustého hlenu** (hl. dýchací a zažívací systém)
- Doba života 30 – 40 let

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

■ **Screening** všech narozených dětí (pozitivní je podrobena podrobnému vyšetření). Stanovení nesmí být falešně pozitivní ani negativní.

### ■ Stanovení

ELFO, imunochemie, enzymová kinetika, molekulárně biologické metody, MS/MS

- **Hromadění nadbytku meziproduktu** daného enzymového sledu reakcí (Gal - galaktosemie)
- **nadbytek** substrátu nebo produktů **je vylučován** organismem v chemicky nezměněné formě nebo formě chemicky změněné, ale jinak než u přirozeného metabolismu (vylučování fenylpyruvátu u PKU)
- **nedostatek produktu** alterované chemické reakce.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

■ **Screening** všech narozených dětí (pozitivní je podrobena podrobnému vyšetření). Stanovení nesmí být falešně pozitivní ani negativní.

- **Screening hyperfenylalaninémie a fenylketonurie** od roku 1975 (od října 2009 tandemová MS/MS)
- **Screening cystické fibrosy** od roku 2009 (imunochemicky)
- **Screening kongenitální hypotyreozy** od roku 1985 (imunochemicky)
- **Screening kongenitální adrenální hyperplazie** od roku 2006 (imunochemicky)
- **Screening dědičných poruch metabolismu aminokyselin a mastných kyselin** (MS/MS) od roku 2009

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

V ČR aktuálně 18 onemocnění v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu (od 1.6.2016)

- vrozená snížená funkce štítné žlázy (**kongenitální hypotyreosa - CH**)
- vrozená nedostatečnost tvorby hormonů v nadledvinách (**kongenitální adrenální hyperplazie - CAH**)
- vrozená porucha tvorby hlenu (**cystická fibrosa - CF**)
- dědičné poruchy látkové výměny aminokyselin
  - vrozená porucha látkové výměny aminokyseliny fenylalaninu (**fenylketonurie - PKU** a **hyperfenylalaninémie - HPA**)
  - **argininémie (ARG)**
  - **citrulinémie I. typu (CIT)**
  - vrozená porucha látkové výměny větvených aminokyselin (**leucinos**, nemoc javorového sirupu - MSUD)
  - **homocystinurie z deficitu cystathionin beta-synthasy (CBS)**, pyridoxin non-responzivní forma
  - **homocystinurie z deficitu methylentetrahydrofolátreduktasy (MTHFR)**
  - **glutarová acidurie typ I (GA I)**
  - **isovalerová acidurie (IVA)**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

V ČR aktuálně 18 onemocnění v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu

- dědičné poruchy látkové výměny mastných kyselin
  - deficit **acyl-CoA dehydrogenasy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem** (deficit MCAD)
  - deficit **3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenasy mastných kyselin s dlouhým řetězcem** (deficit LCHAD)
  - deficit **acyl-CoA dehydrogenasy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem** (deficit VLCAD)
  - deficit **karnitinpalmitoyltransferasy I** (deficit CPT I)
  - deficit **karnitinpalmitoyltransferasy II** (deficit CPT II)
  - deficit **karnitinacylkarnitintranslokasy** (deficit CACT)
- dědičná porucha přeměny vitamínů
  - **deficit biotinidasy (BTD)**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Abnormální zápach může svědčit pro přítomnost malých těkavých molekul:**

**zpacené nohy** (isovalerová acidurie)  
**karamel/javorový sirup** (leucinos)  
**vařené zelí** (hypermethioninémie)  
**rybina** (trimethylaminurie)  
**myšina** (fenylketonurie)

**Abnormální zbarvení moči nebo plenu:**

**červenooranžové** (uráty-poruchy metabolismu purinů)  
**černohnědé po delším stání** (alkaptonurie)  
**hnědočervené** (myoglobinurie)  
**modré** (Hartnupova nemoc)  
**zelené** (4-OH-butyrtová acidurie)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Léčba

- Omezení přísunu substrátu
- Dodávání chybějícího produktu
- Dodávání vitamínových kofaktorů
- Zvýšení exkrece toxických metabolitů
- Náhrada chybějícího proteinu
- *Náhrada defektního genu*

---

---

---

---

---

---

---

---