

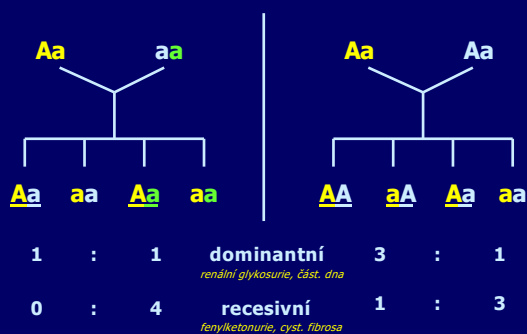
Vrozené (metabolické) choroby

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

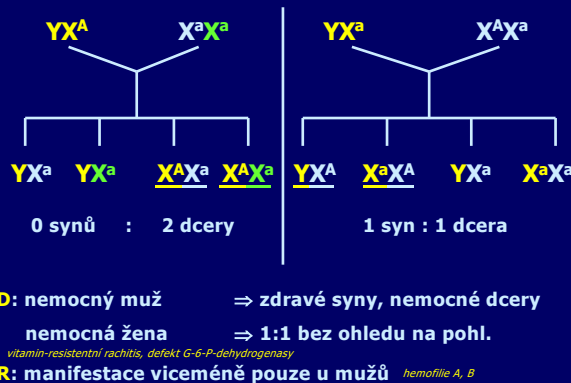
- Geneticky podmíněna nepřítomnost nebo modifikace specifických proteinů

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

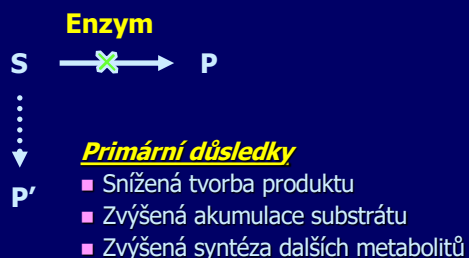
Autosomální dědičnost



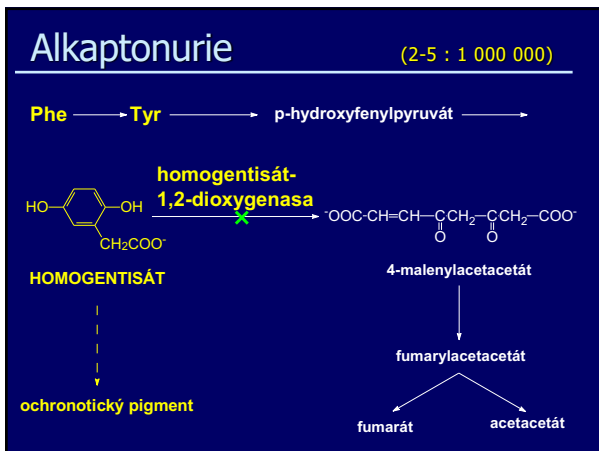
Gonosomální dědičnost



Enzymopatie

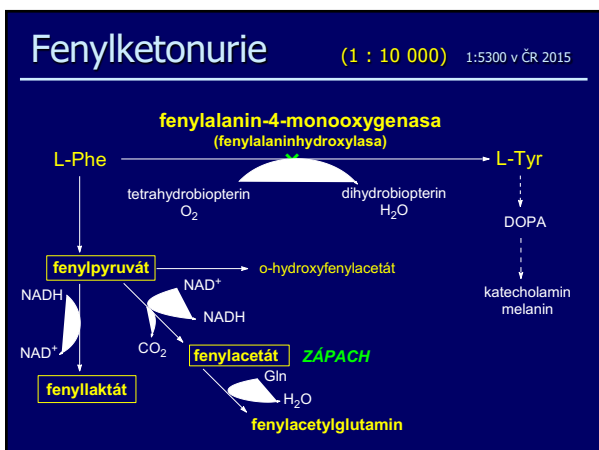


metabolismus aminokyselin



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

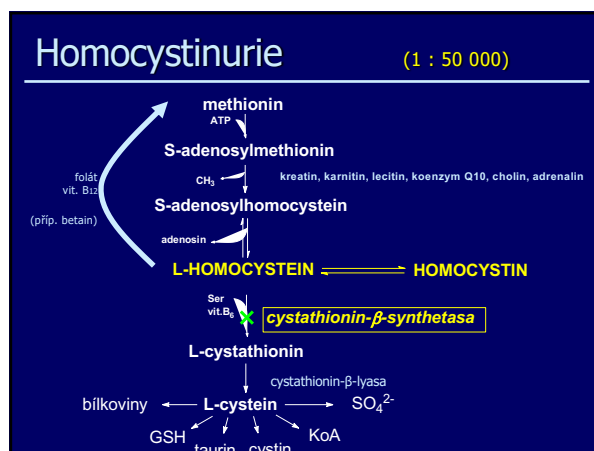


Fenylketonurie (1 : 10 000) 1:5300 v ČR 2015

- 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 přidavkem tyrosinu
- Kritické je těhotenské období pro plod fenylketonuriček bez ohledu na přenos poškozené allele (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.



hyperhomocysteinemie 10 % riziko ISCH

Homocystein

Homocystein-cystein (smíšený 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

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{S} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$$

homocystin

Homocystein-protein disulfid

$$\text{Plasmatický protein} \text{---} \text{S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ | \\ \text{NH}_2$$

Homocystamid – (lipo)proteinový adukt

$$\text{Plasmatický (lipo)protein} \text{---} \text{NH-C(=O)-CH(CH}_2\text{NH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$$

Leucinosa „choroba javorového sirupu“ (1 : 250 000)

L-Leu → 2-oxoisokapronová

L-Ile → 2-oxo-3-methylvalerová

L-Val → 2-oxoisovalerová

↓

toxicita, acidosa

✗ → AEROBNÍ DEKARBOXYLACE

Leucinosa „choroba javorového sirupu“ (1 : 250 000)

- Leucinosa se nejčastěji projevuje již u novorozenců, pomalejší formy později, ale obvykle do druhého roku věku
- Letargie, podrážděnost, lěžká 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

Galaktosemie (1 : 40 000)

Gal-1-P toxický, hromadění v játrech, ledvinách, mozku –metabolizuje na galaktitol edemy mozku, katarakty

Intolerance fruktosy (1 : 20-40 000)

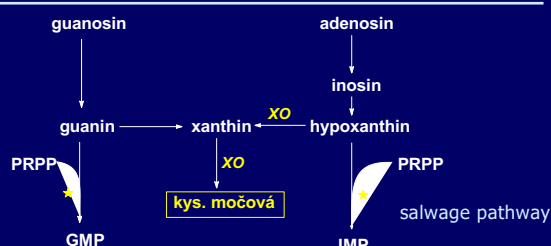
Fru-1-P ⇒ inhibice fruktosa-1-P-fosforylasy, fruktosa-1,6-bisfosfatasy, fruktosa-1,6-bisfosfát-aldolasy ⇒ hypoglykemie

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 (odvětvovací enzym)	Játra, svaly, srdce Abnormální glykogen	Hypoglykémie, hepatomegalie, hypotonie IV Andersen
IV Andersenova nemoc „amylopektinosa“	Ámylo-1,4-1,6-transglukosidasa (vřtvičí 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 fosofruktokinasa	svaly	Slabost, hypotonie
IX	Fosforylasakinas (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

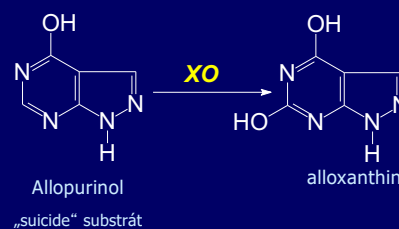


★ Resyntéza nukleotidů

hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferasa

Onemocnění

- dna
- Leschův-Nyhanův syndrom - chybí **hypoxanthin-guanin fosforibosyltransferasa**
- 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 O₂.
- **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⁻, Na⁺ 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 meziprojektu** 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 hypotyreoza - 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)**
 - **citruinémie I. typu (CIT)**
 - vrozená porucha látkové výměny větvených aminokyselin (**leucinoso**, nemoc javorového sirupu - MSUD)
 - **homocystinurie z deficitu cystathionin beta-synthasy (CBS)**, pyridoxin non-responzivní forma
 - **homocystinurie z deficitu methyltetrahydrofolátreduktasy (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 vitamínu
 - **deficit biotinidasy (BTD)**

Abnormální zápach může svědčit pro přítomnost malých těkavých molekul:

zpacené nohy (isovalerová acidurie)
karamel/javorový sirup (leucinoso)
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*