

# **DĚDIČNÉ METABOLICKÉ PORUCHY**

**MUDr. Hana Vinohradská**

**OKB PDM FN Brno**

# **Dědičné poruchy metabolismu**

## **(Hereditary metabolic disorders)**

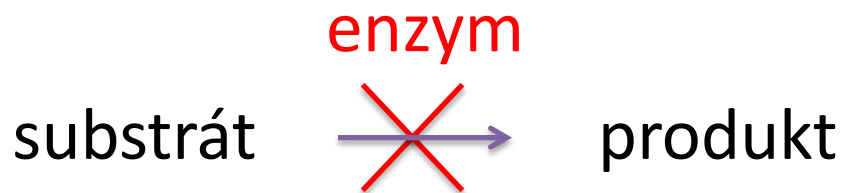
- **Dříve – vrozené** poruchy metabolismu  
(Inborn errors of metabolism)
- **Definice**  
různorodá skupina onemocnění jejichž společným jmenovatelem je přítomnost geneticky podmíněné změny proteinu
- počátek 20. stol. – formulována koncepce DPM – sir Archibald Garrod – 4 DPM
- dnes – DPM – asi 1000 nosologických jednotek

# Patogeneze DPM

- choroby vznikající na molekulární úrovni
- **příčinou DPM je změna genetické informace**
  - chybný přepis do mRNA
  - chybná syntéza proteinu
  - protein o změněné struktuře
- mutace → defektní transkripce → defektní translace

# Funkce proteinu v intermediárním metabolismu

- **enzym** – nejčastěji
- transportní protein
- strukturní protein
- regulační protein



# Způsoby přenosu DPM

## JADERNÁ DNA

- autosomálně recesivní (AR)
- autosomálně dominantní
- gonozomálně recesivní
- gonozomálně dominantní

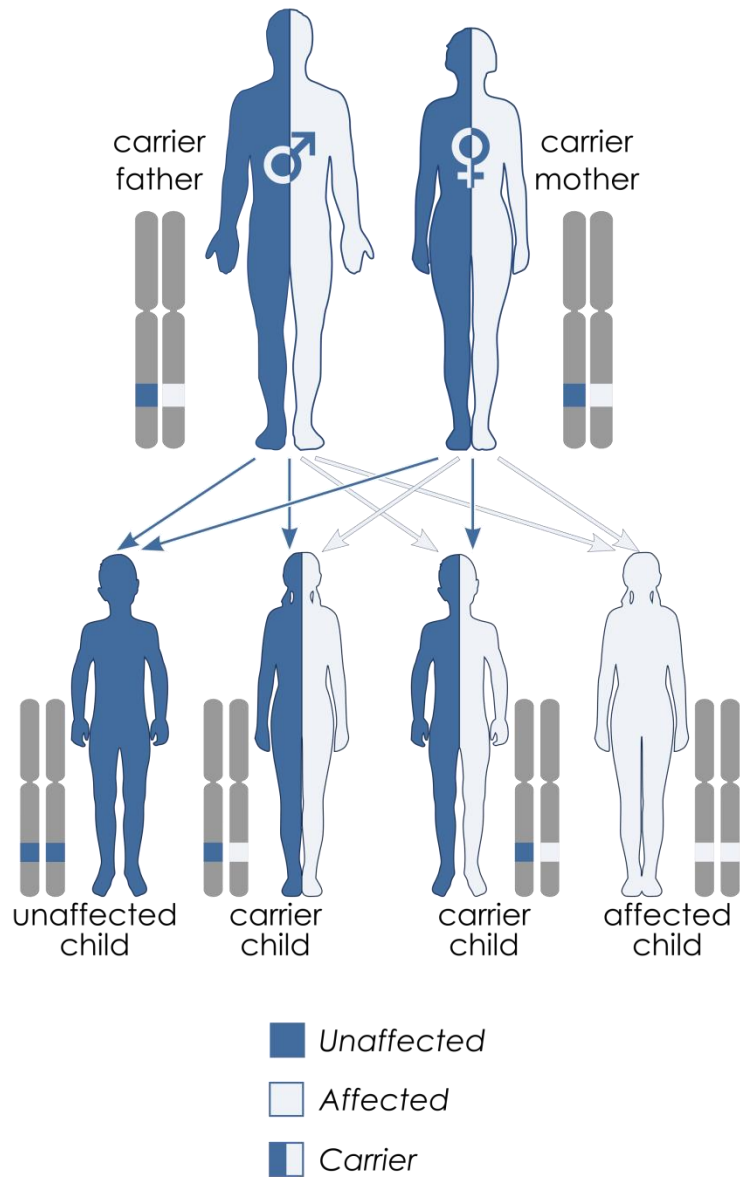
## MIMOJADERNÁ (mitochondriální) DNA

- maternální typ dědičnosti

# Dědičnost AR

- dědí se tak **naprostá většina DPM** (např. PKU)
- onemocnění se projeví pouze u recesivního homozygota (nositel dvou defektních alel pro daný znak)
- heterozygot = přenašeč
  - klinicky zdravý jedinec, nositel defektní alely genu

# AR typ dědičnosti



# 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**

- a) akutní metabolická**
- b) s intermitentním průběhem**
- c) chronicky progredující**

## 2. podle jednotlivých metabolických systémů – poruchy metabolismu

- a) aminokyselin
- b) sacharidů
- c) lipidů
- d) purinů a pyrimidinů
- e) mukopolysacharidů
- f) barviv atd.

### 3. podle subcelulární lokalizace změněného proteinu – DPM

- a) cytosolové
- b) mitochondriální
- c) lyzomální
- d) peroxizomální
- e) Golgiho aparátu
- f) iontových kanálů atd.

# Klinické 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** – 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 tromboembolické příhody

# Laboratorní nespecifické nálezy

- acidóza (např. laktátová při deficitu PDH)
- alkalóza (např. deficit OTC)
- hypoglykémie
- hyperamonémie
- hypoketóza (s hypoglykémií u poruch  $\beta$ -oxidace)
- hyperketóza (u některých organických acidurií)
- hypourikémie/hyperurikémie (porucha metabolismu purinů)
- hypocholesterolémie/hypercholesterolémie  
(deficit 7-dehydrocholesterolreduktázy, tzv. Smith-Lemli-Opitzův sy.)

# a) 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,  $\beta$ -oxidace mastných kyselin



## **b) Metabolická onemocnění s intermitentním průběhem**

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

## c) Chronicky progredující metabolická onemocnění

- **Charakteristika** – zpočátku normální psychomotorický vývoj se po určitém období zastavuje případně dochází k jeho regresi
- **Příklady** – střádavá 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 přístup
- **Užití:** všude tam, kde je defektním proteinem 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, suchá krevní skvrna

# 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

- klasická 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 alelu. 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  $\beta$ -synázy)
  
- b) **Dodávka deficitního enzymu** přímo – enzymoterapie ( např. u Gaucherovy či Fabryho choroby, některých typů mukopolysachyridóz či glykogenóz)

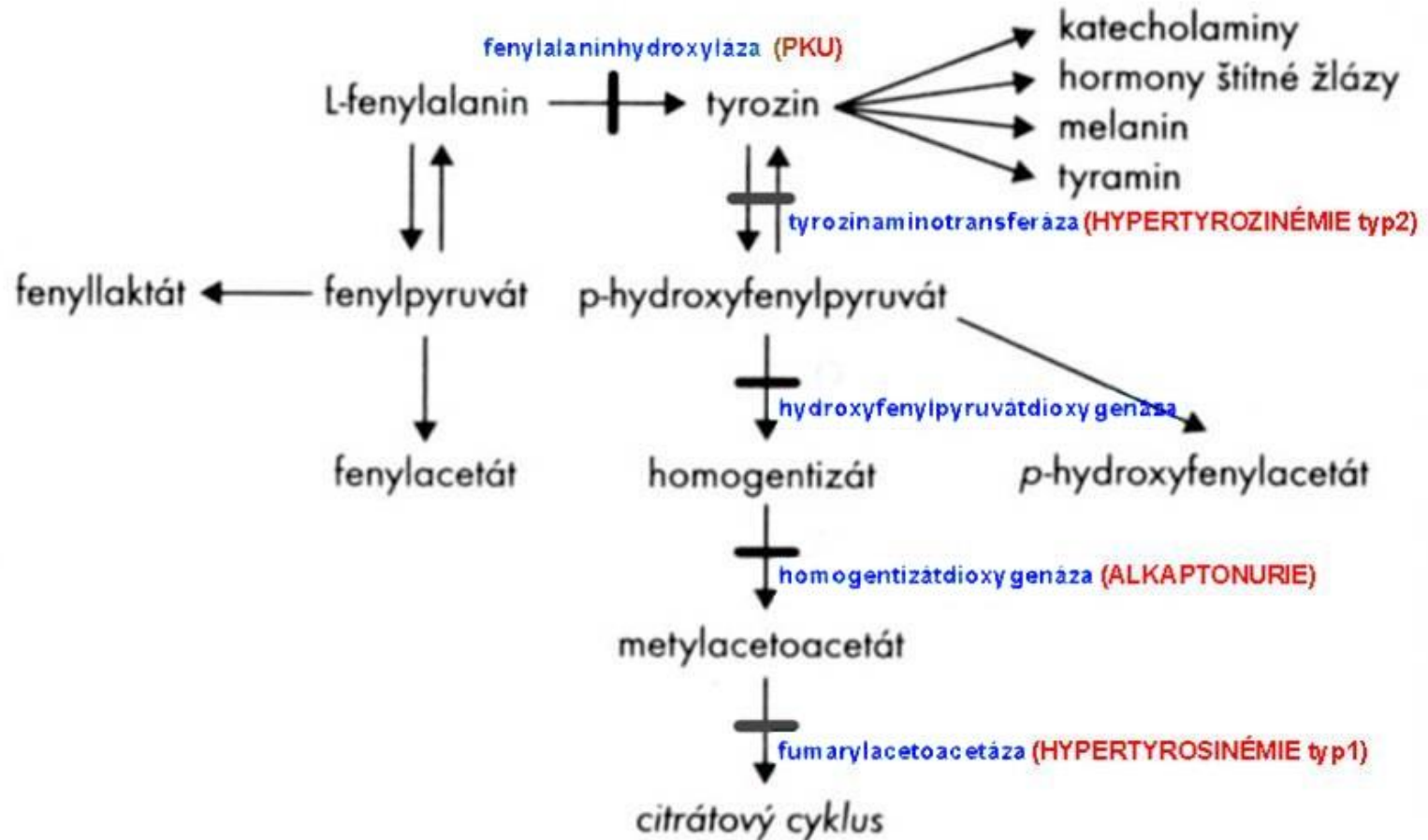
## 3. Léčba na buněčné úrovni

- **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

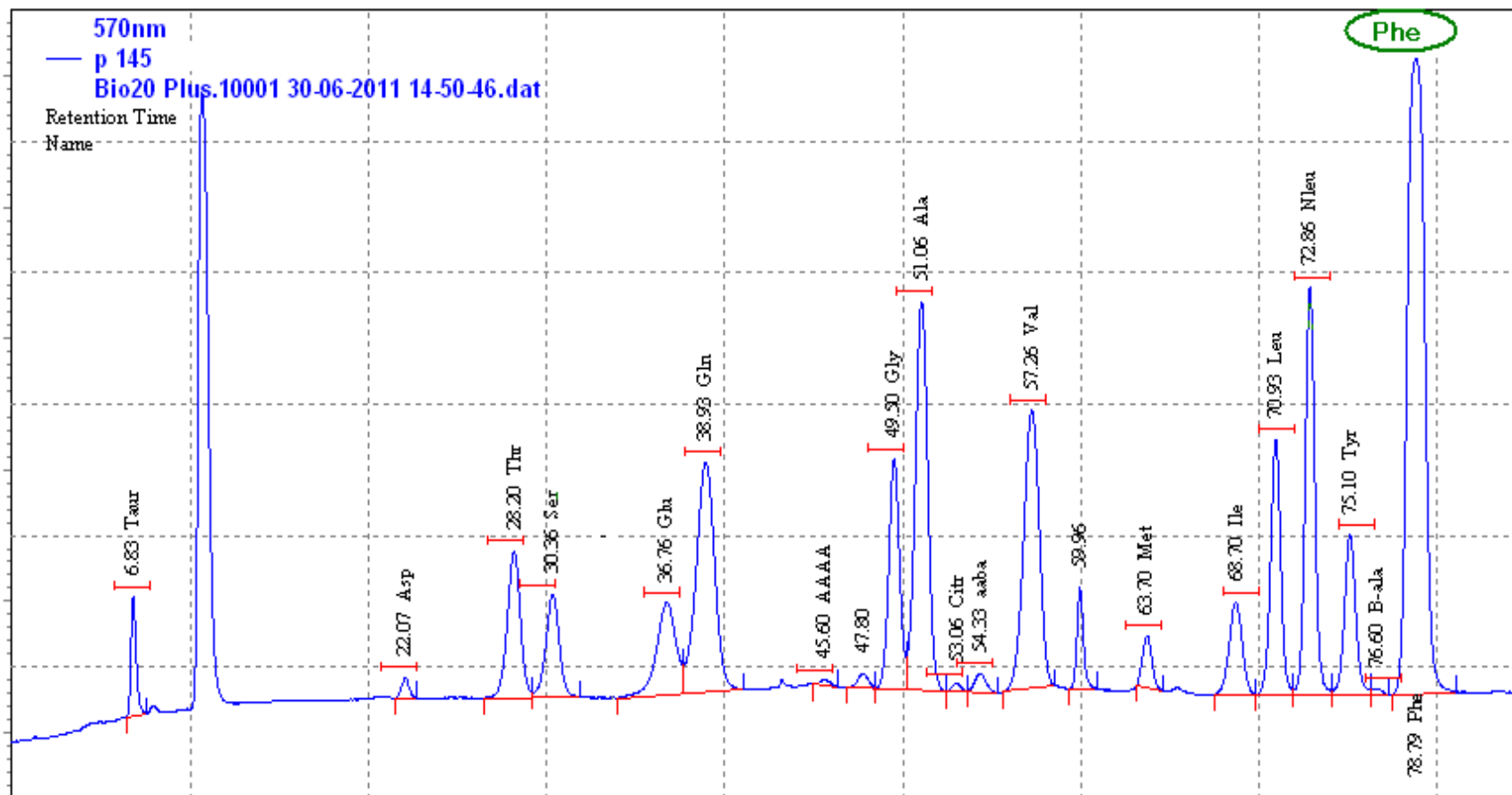
- **Charakteristika:** nedostatečná přeměna Phe na Tyr
- **Příčina:**
  - 1) Deficit fenylalaninhydroxylázy
  - 2) Porucha metabolismu koenzymu tetrahydrobiopterinu
- **Výskyt:** asi 1: 6 000, patří mezi nejčastější DPM
- Existuje novorozenecký screening - u nás od r. 1975 celoplošně
- Guthrieho test- 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 myšince.
- **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

# Kapalinová chromatografie iontoměničová

Vysoký pík fenylalaninu v plazmě



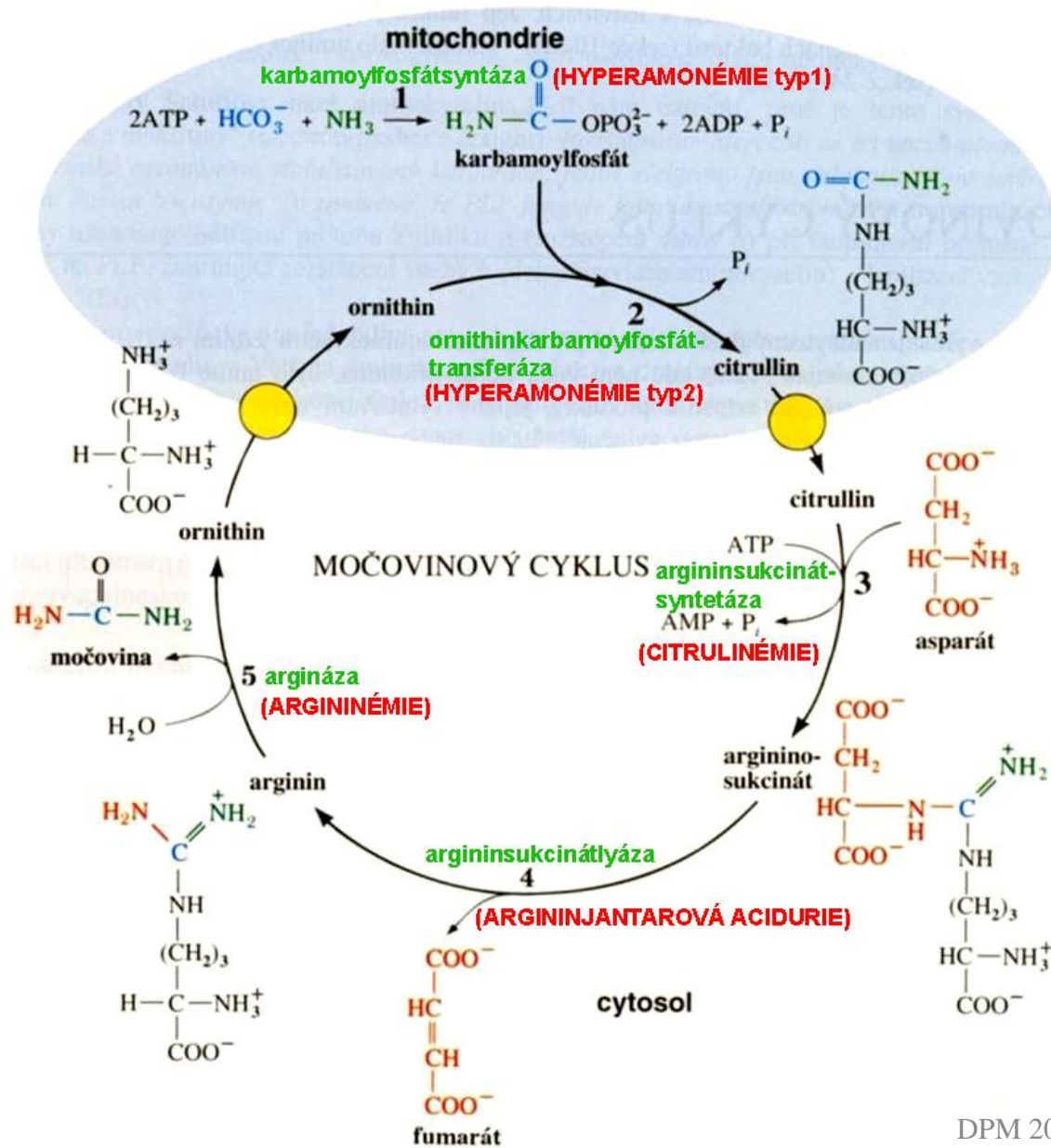


# AMK s rozvětveným uhlíkatým řetězcem

## 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 1
- Hyperamonémie typ 2
- Citrulinémie
- Argininjantarová acidurie
- Hyperornitinémie
- Hyperamonémie z deficitu resyntézy  $\text{NH}_3$

# 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  $\beta$  oxidace mastných kyselin (**MCAD**=Medium Chain Acyl-CoA-dehydrogenase Deficiency)→nedostatečná tvorba ketoláték 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, (incidence 1:60 000)
- **Typy galaktosémie:**
  1. Z deficitu galaktóza-1-fosfát uridyltransferázy
  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, přítomnost zvýš.konc.**galaktitolu** v moči, potvrzení cíleným enzymatickým vyš. 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



# 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 vázaný na X-chromozom

# 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  $\beta$ oxidace 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:**

- \*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
  - \*Ch.R.Scriver – The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease
- **Internet:** všechny známé DPM katalogizuje tzv. Mc.Kusicův katalog, který je dostupný na internetu- [www.omim.org](http://www.omim.org) (Online Mendelian Inheritance in Man)