



VFN PRAHA
VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE

Dědičné poruchy metabolismu v dětském věku

Tomáš Honzík

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze

Dětské lékařství - otázky

Dědičné poruchy metabolismu (DPM) aminokyselin

DPM lipidů

DPM sacharidů

DPM s akutními, život ohrožujícími projevy

Novorozenecký screening

- ✓ Typy dědičnosti a genetické vyšetřovací metody
- ✓ Kojení (kontraindikace)
- ✓ Ikterus dif. dg., ikterus u novorozence
- ✓ Poruchy vědomí dif. dg., křeče dif. dg.
- ✓ Nemoci jater, hepatopatie dif. dg.
- ✓ Hypoglykémie, poruchy acidbaz rovnováhy, acidóza dif. dg.
- ✓ PMR dif. dg. (neurometabolická problematika)
- ✓ Hepatosplenomegalie dif. dg., velké břicho dif. dg.
- ✓ Myopatie, hypotonie, dif. dg., malý vzrůst dif. dg.
- ✓ Myokarditidy a kardiomyopatie
- ✓ Hypovitaminózy v dětském věku

DMP–vývoj diagnostiky a léčby



Sir. A.Garrod



prof.Bickel



prof.Scriver



prof.Saudubray

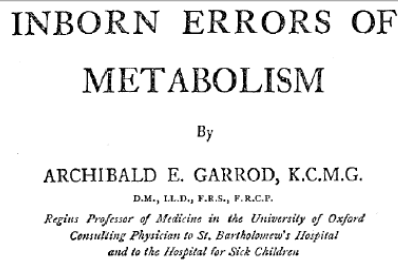
1908

4 nemoci

alkaptonurie, cystinurie

porphyrie, pentosurie

Terapie: žádná



1958

45 nemocí

screening - PKU

1. léčba - PKU

2024

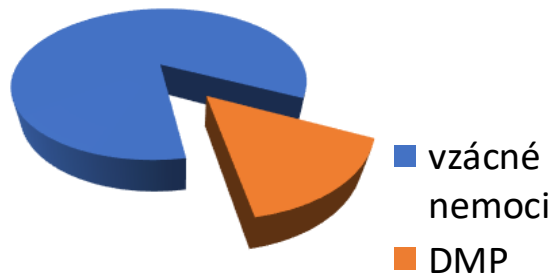
>1900 nemocí

screening MS-MS

Terapie: 120 nemocí

Dědičné metabolické poruchy

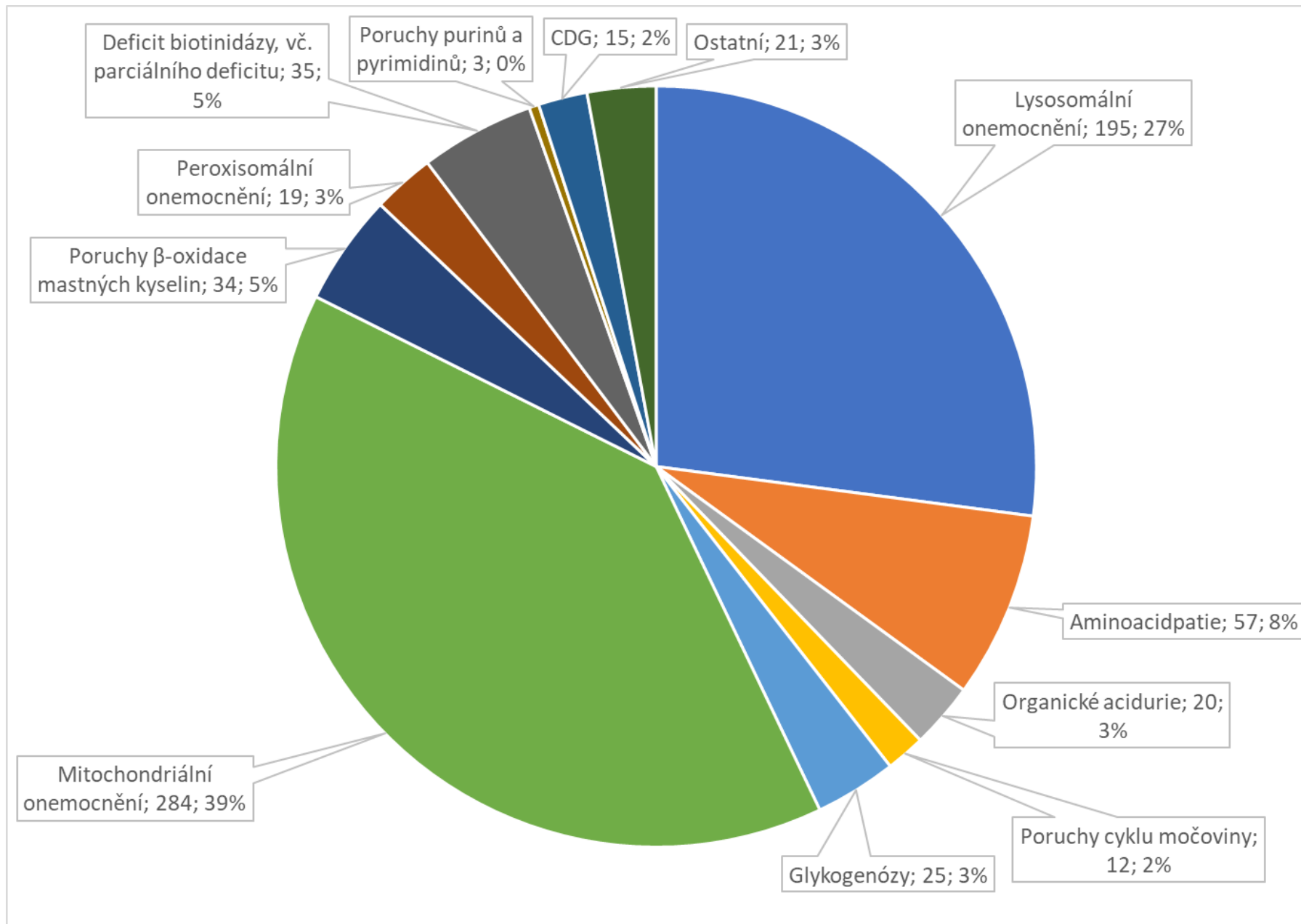
Vzácné nemoci (výskyt <1:2000)



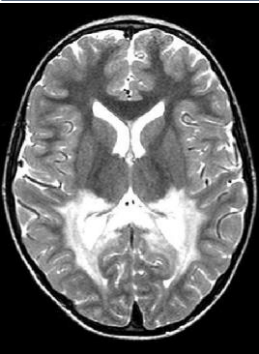
Národní strategie pro vzácná onemocnění na léta 2010-2020
(usnesení vlády ČR č. 466 ze dne 14.6.2010)

- Cca 1900 nosologických jednotek
- DMP=cca 1/4 vzácných nemocí
- Souhrnný výskyt nejméně 1:500
- Heterogenní klinické projevy- DMP se vyskytují ve všech oborech medicíny
- V obvodu každého praktického lékaře jsou nejméně 1-2 pacienti s DMP
- Cca 20% nemocí je léčitelných (>100 nemocí dobře léčitelných)

Nově diagnostikovaní pacienti s DPM na Klinice pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF UK a VFN (n=720) v období leden 2020–září 2024.



Klinické příznaky: nespecifické >> specifické

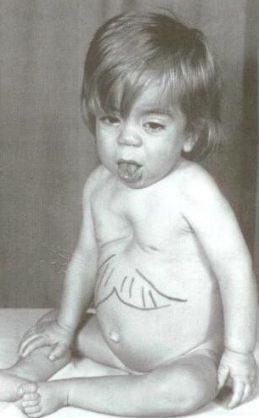


specifické

Např. leukoencefalopatie



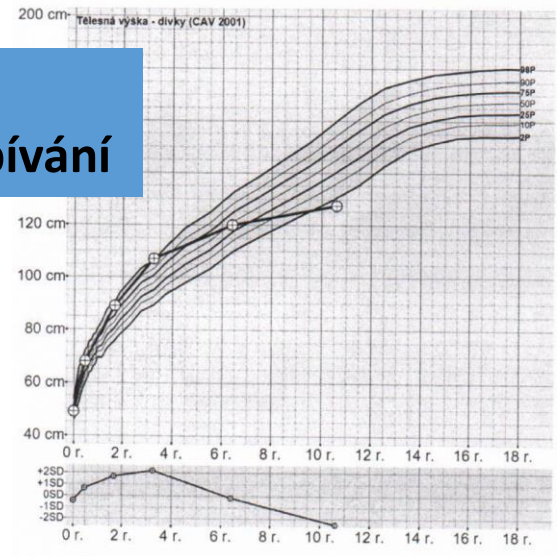
Např. hepatosplenomegalie



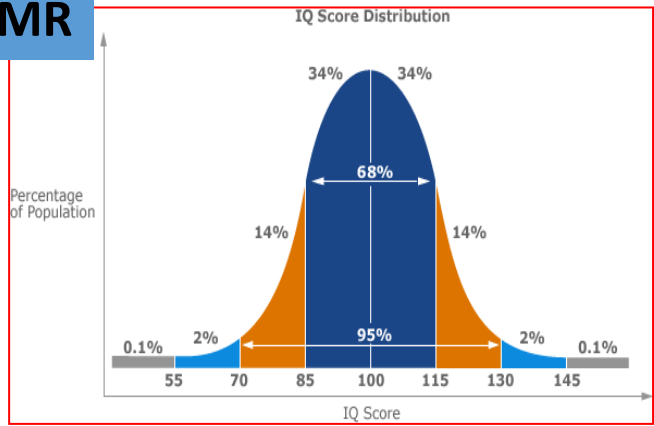
Např. dysmorfie

nespecifické

Např. porucha růstu/neprospívání



Např. PMR



Patofyziologie metabolitů u DPM

intoxikační onemocnění
(organické acidurie,
poruchy cyklu močovinny)

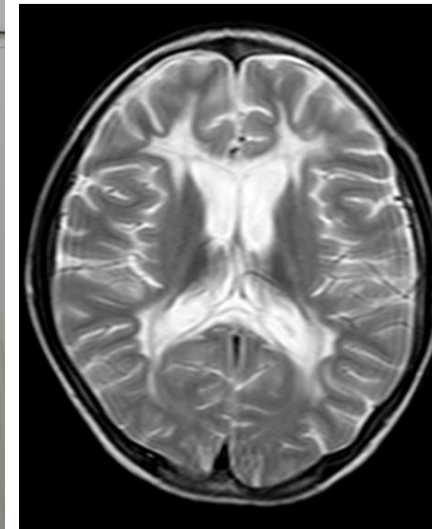
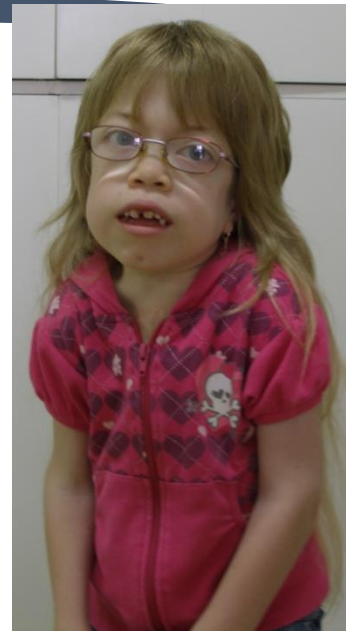
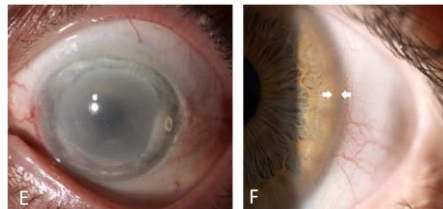
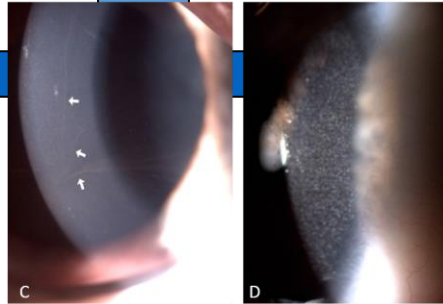
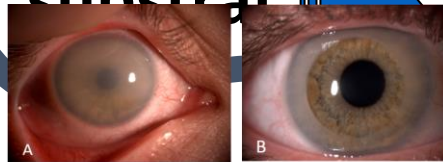
hromadění substrátů

střádavé onemocnění
(lysosomální poruchy)

prekursor



substrát → **vedl. produkt**

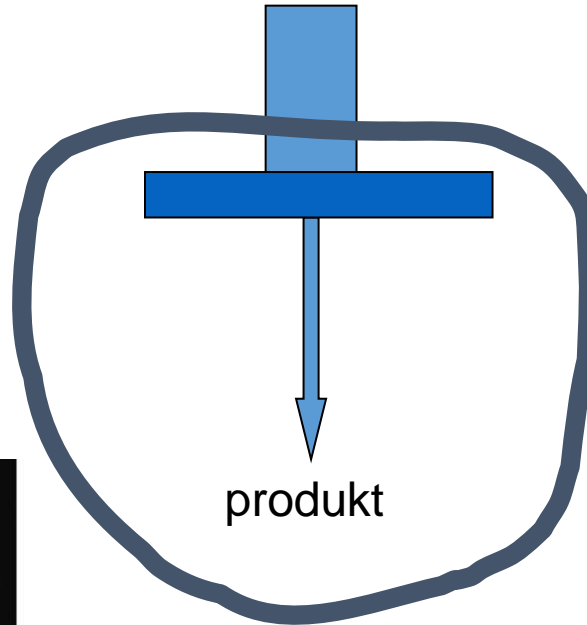


Patofyziologie metabolitů u DPM

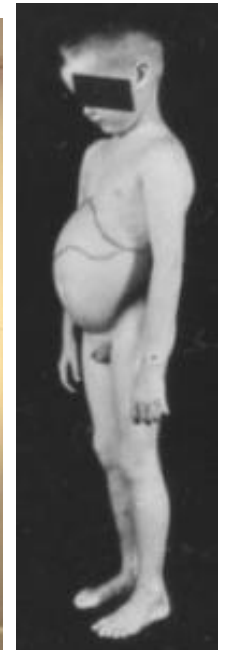
signalizace a transport
(poruchy glykosylace)



chybění produktu



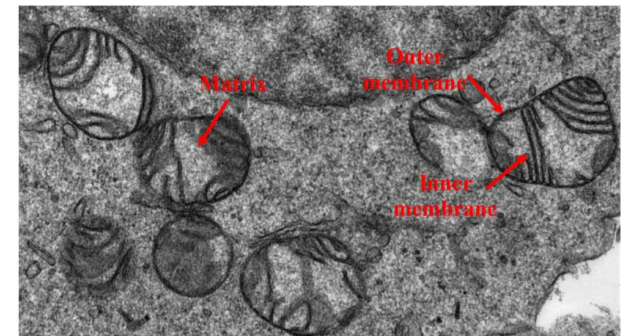
energetické selhání buňky
(mitochondriální nemoci)



Dědičnost DPM

autosomálně recesivní	fenyلكetonurie (PKU) glutarová acidurie typu I (GA) homocystinurie z poruchy cystathionin-β-syntázy (CBS) neonatální encefalokardiomyopatie s 3-methylglutakonovou acidurií a poruchou proteinu TMEM70 deficit fosfomanomutázy 2 (PMM2-CDG) Pompeho nemoc (glykogenóza typu II) syndrom Hurlerové (MPS typu I) Zellwegerův syndrom	CF, CAH
autosomálně dominantní	GLUT1 deficit (glukózový transportér 1) atrofie optiku – OPA1 akutní intermitentní porfyrie Kufsova nemoc (NCL) AD deficit GTP cyklohydrolázy-I CADASIL	ACH, HeFH
vázaná na chromosom X	porucha ornitintraskarbamylázy (OTC) X-vázaná adrenoleukodystrofie (X-ALD) Leschův-Nyhanův syndrom Menkesova nemoc Danonova nemoc Hunterův syndrom (MPS typu II) porucha PDH E1α deficit kreatinového transportéru Rettův syndrom	Hemofilie, DMD/BMD XLH (PHEX)
maternální dědičnost	NARP syndrom MELAS syndrom MERRF syndrom LHON syndrom maternálně dědičné poruchy sluchu maternálně dědičný diabetes a porucha sluchu (MIDD)	
sporadický výskyt	Kearnsův-Sayreův syndrom Pearsonův syndrom	

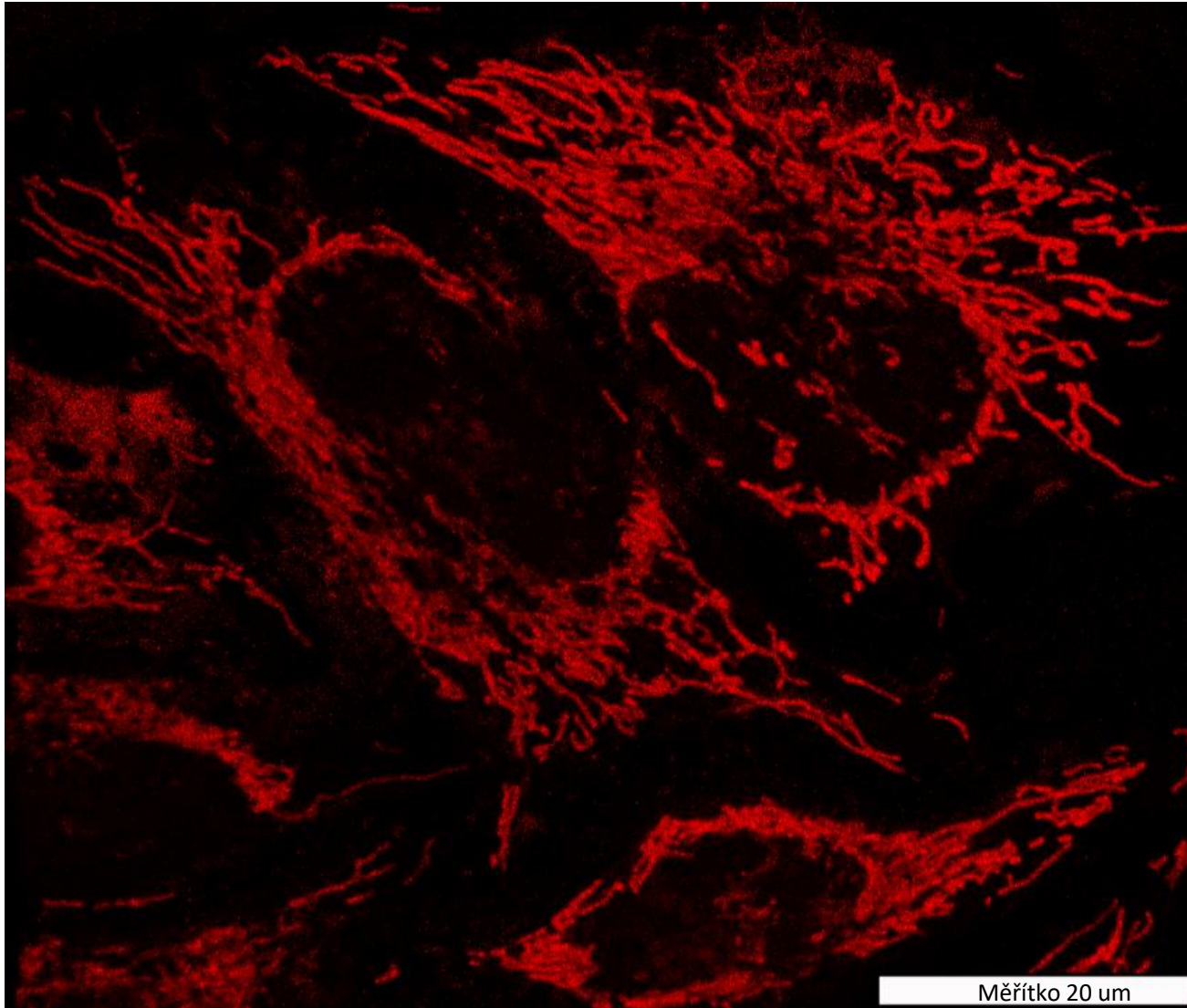
*pseudoautosomální dědičnost
SHOX - dyschondrosteosis



CADASIL = cerebrální autosomálně dominantní arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií; GTP = guanosin trifosfát; LHON = Leberova hereditární neuropatie optiku; MELAS = mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody; MERRF = myoklonická epilepsie s RRF (ragged-red fibers); MPS = mukopolysacharidóza; NARP = neurogení svalová slabost, ataxie a retinitis pigmentosa; NCL = neuronální ceroidlipofuscinóza; OPA1 = optická atrofie 1; PDH E1α = pyruvátdehydrogenáza, podjednotka E1α; TMEM70 = transmembránový protein 70

Honzík T a Zeman J. (2021)
Dětská Neurologie, Galen

Mitochondriální síť

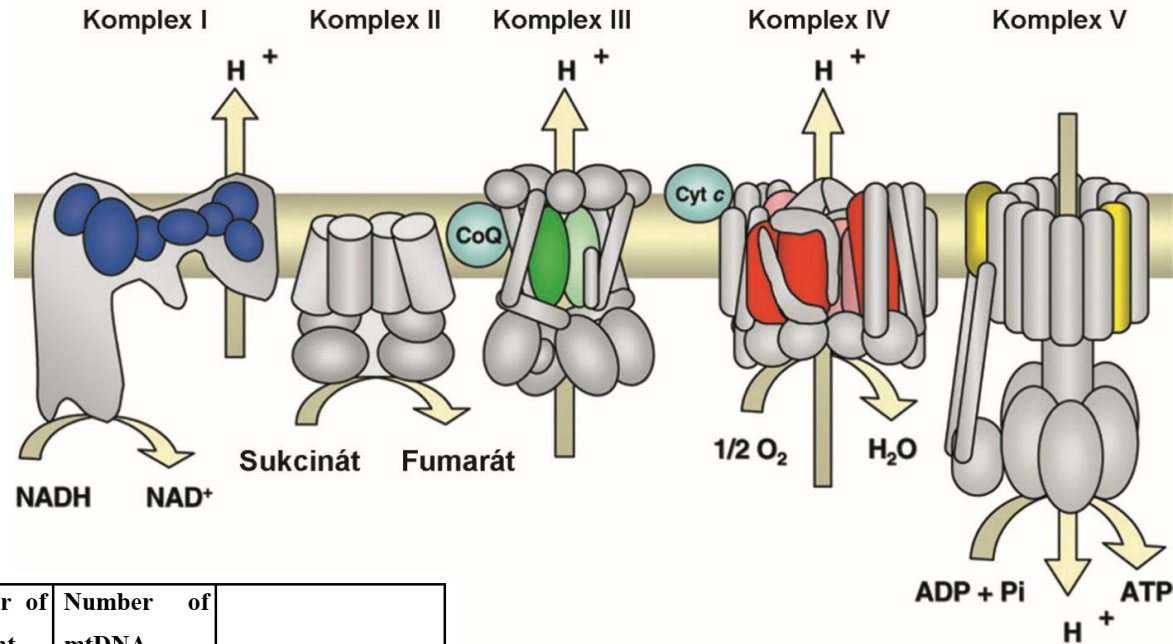


odpovídá
Carl Bedna 1898
mitos – vlákno
chondros - granule

Mitotracker – konfokální mikroskopie, Mgr. Daňhelovská, KPDMP

System oxidativní fosforylace

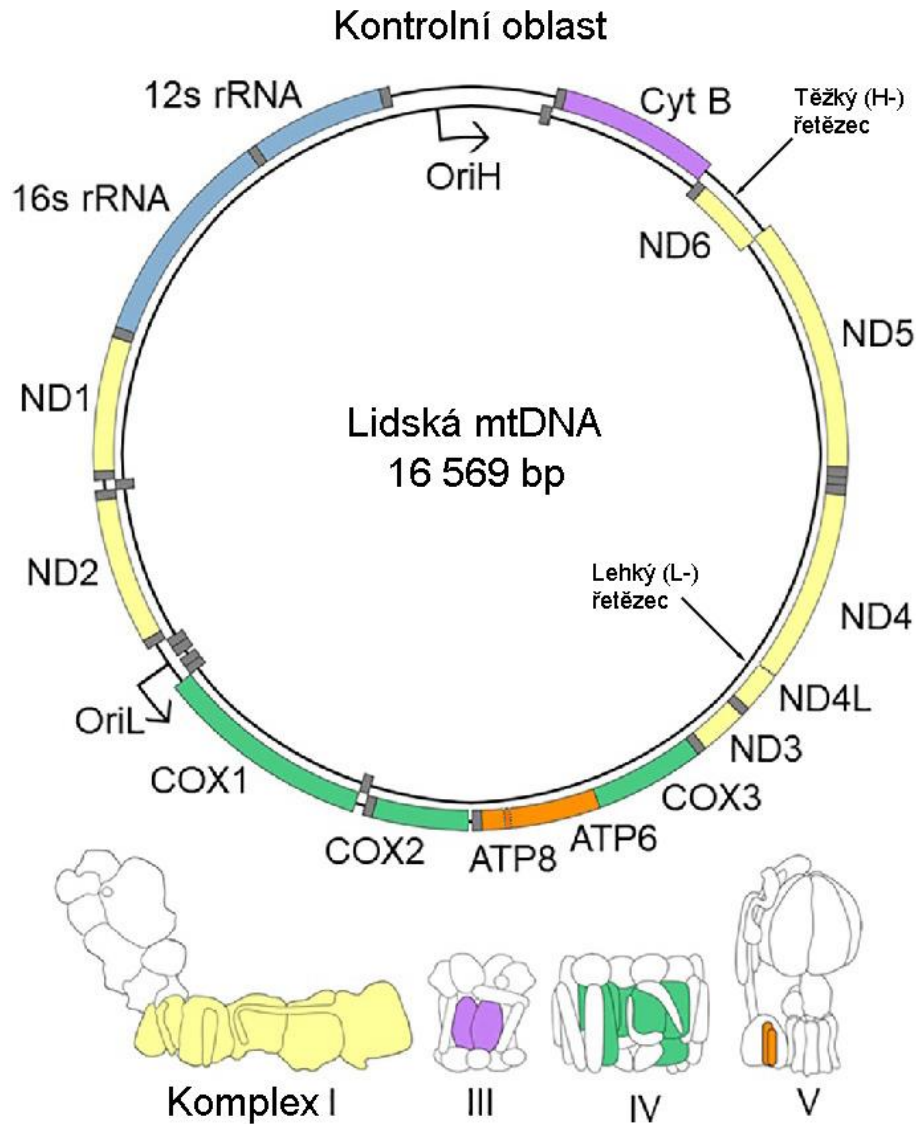
Hock et al. (2020) *Biochem J*



	Enzyme	Mass (kDa)	Number of different types subunits	Number of mtDNA encoded subunits	Prosthetics groups
Complex I	<i>NADH dehydrogenase</i> EC 1.6.5.3	~ 1000	44	7	FMN, 8 [Fe-S] clusters
Complex II	<i>Succinate dehydrogenase</i> EC 1.3.5.1	~ 140	4	0	FAD, 3 [Fe-S] clusters, heme b
Complex III	<i>Cytochrome c oxidoreductase</i> EC 1.10.2.2	~ 240	11	1	heme b and c1, 2 [Fe-S]
Complex IV	<i>Cytochrome c oxidase</i> EC 1.9.3.1	~ 200	14	3	heme a and a3, CuA, CuB
Complex V	<i>ATP synthase</i> EC 7.1.2.2	~ 650	18	2	-

Vercellino and Sazanov (2022) *Nature*

Mitochondriální DNA



- 16,5 kbp
- **37 genů:**
 - **13x podjednotky komplexů OXPHOS**
 - **22x mitochondriální tRNAs**
 - **2x mitochondriální rRNA**
- odlišnosti v genetickém kódu
- nejsou klasické introny, částečný překryv genů
- replikace není synchronizovaná s buněčným cyklem

Rozdílná dědičnost mtDNA

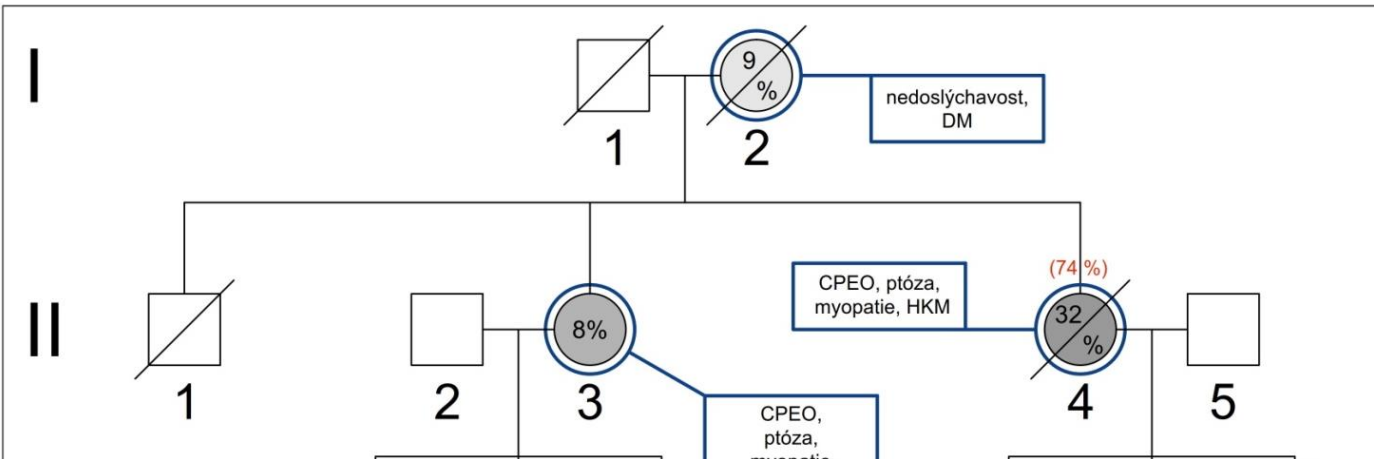
- **Maternální dědičnost**
- **1 000 – 10 000 kopií v buňce - replikační segregace**
- **Homoplazmie a heteroplazmie**
- **Genetický bottleneck**

Mitochondriální dědičnost

Rodokmen rodiny se syndromem MELAS na podkladě m.3243A>G v *MTTL1*



Stupně šedi – tíže onemocnění
% heteroplazmie v krvi
% heteroplazmie ve svalu - červeně

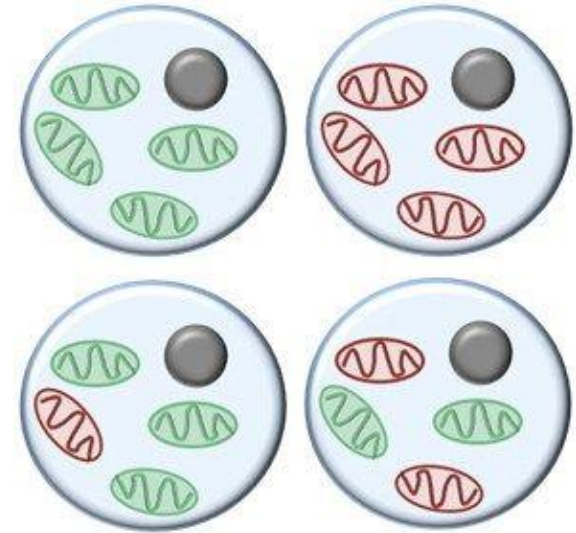


*ve spermiích přítomno pouze minimální množství mtDNA
*selektivní destrukce paternálních spermií pomocí endonukleázy G

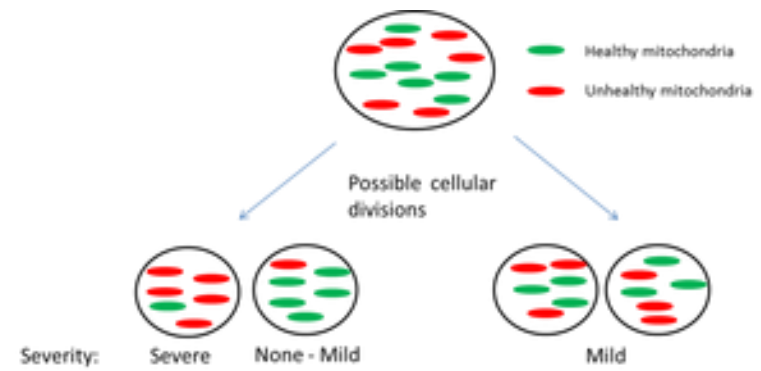


Homoplazmie a heteroplazmie

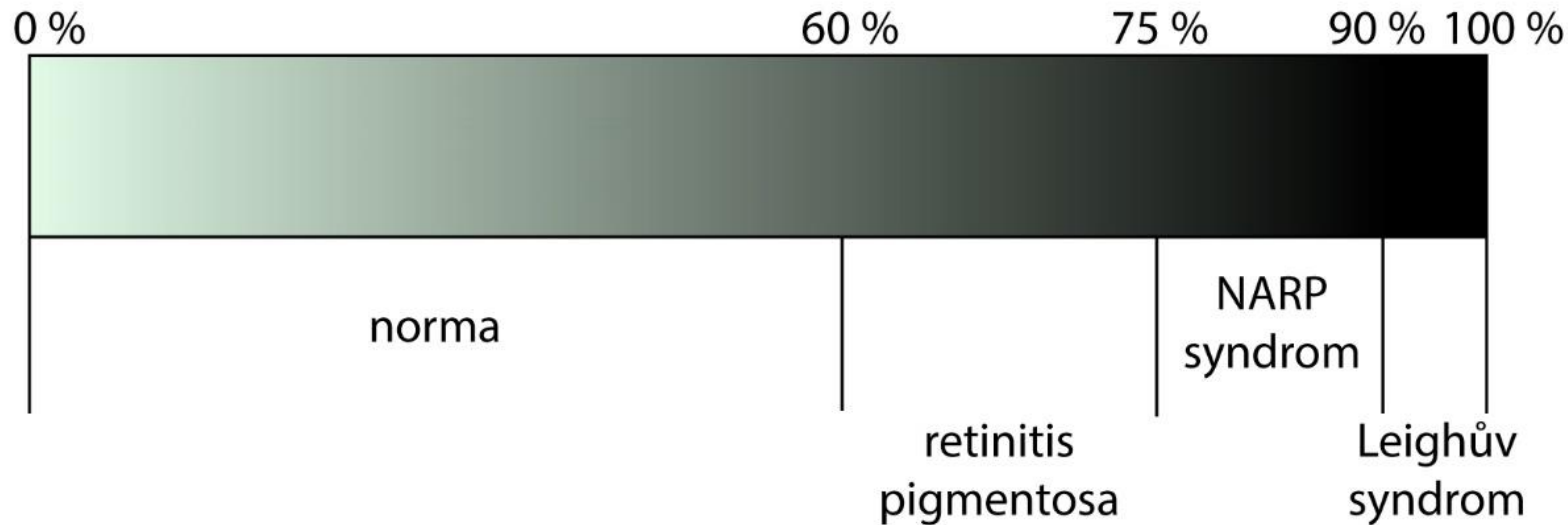
- **Homoplazmie:** všechny molekuly mtDNA jsou stejné (tzn. všechny mutované nebo všechny nemutované)
- **Heteroplazmie:** směs mutovaných a zdravých mitochondrií
- Práh pro manifestaci onemocnění, tzv. trigger point, je asi 60 – 70% mutovaných molekul.



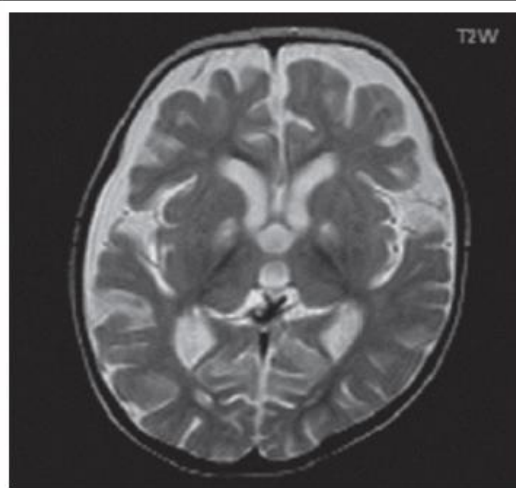
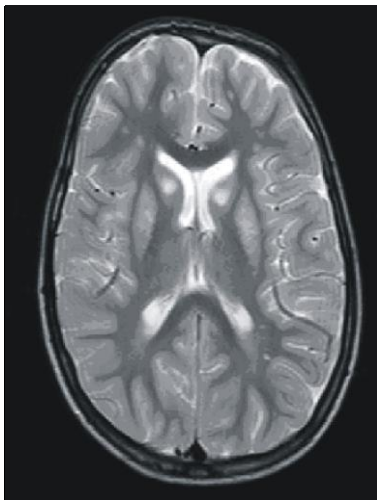
- **ALE!**
- Měnlivá heteroplazmie v průběhu života
- Naprostá většina pacientů s LHON je homoplazmických!
- Neúplná penetrance (i v jedné rodině)



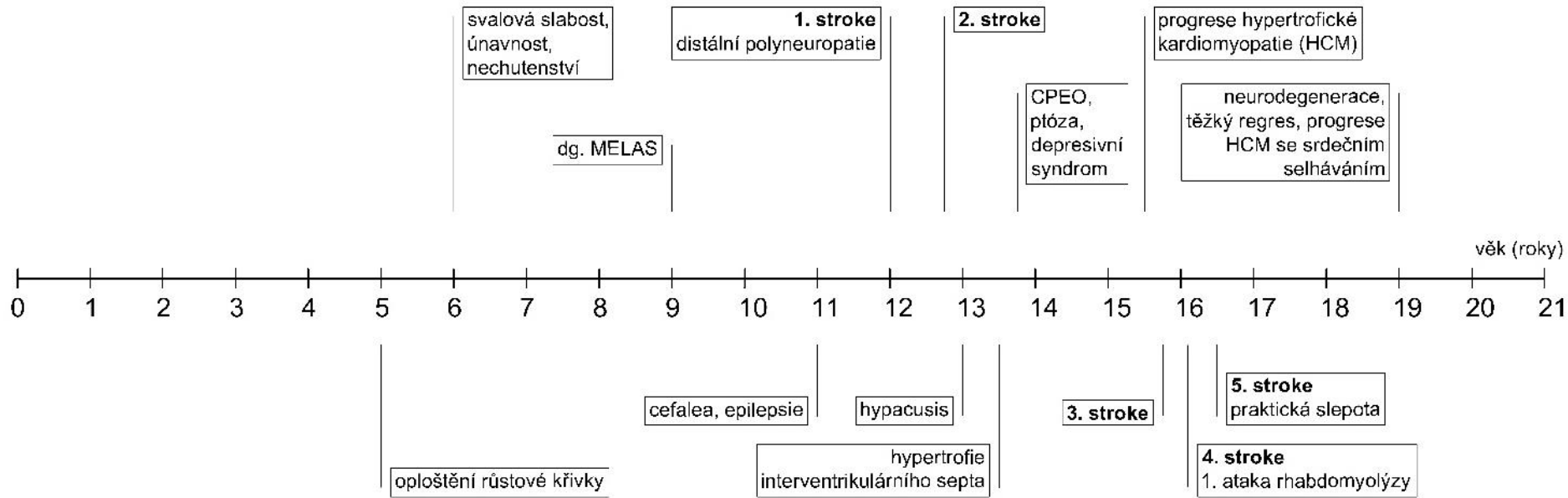
Prahová hypotéza – m.8993T>C



(upraveno podle Bakare et al. 2021)

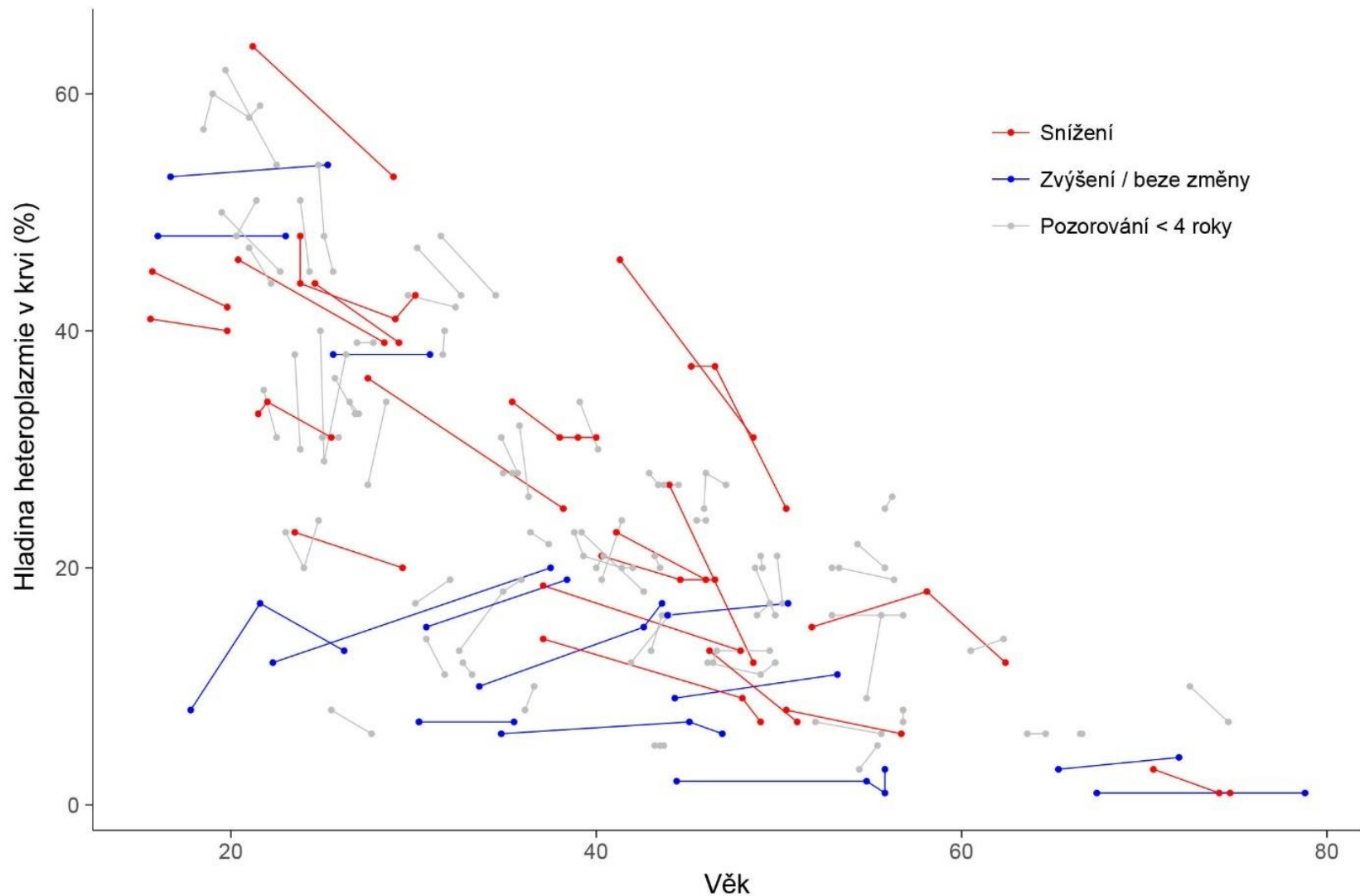


ČASOVÁ OSA PRŮBĚHU ONEMOCNĚNÍ

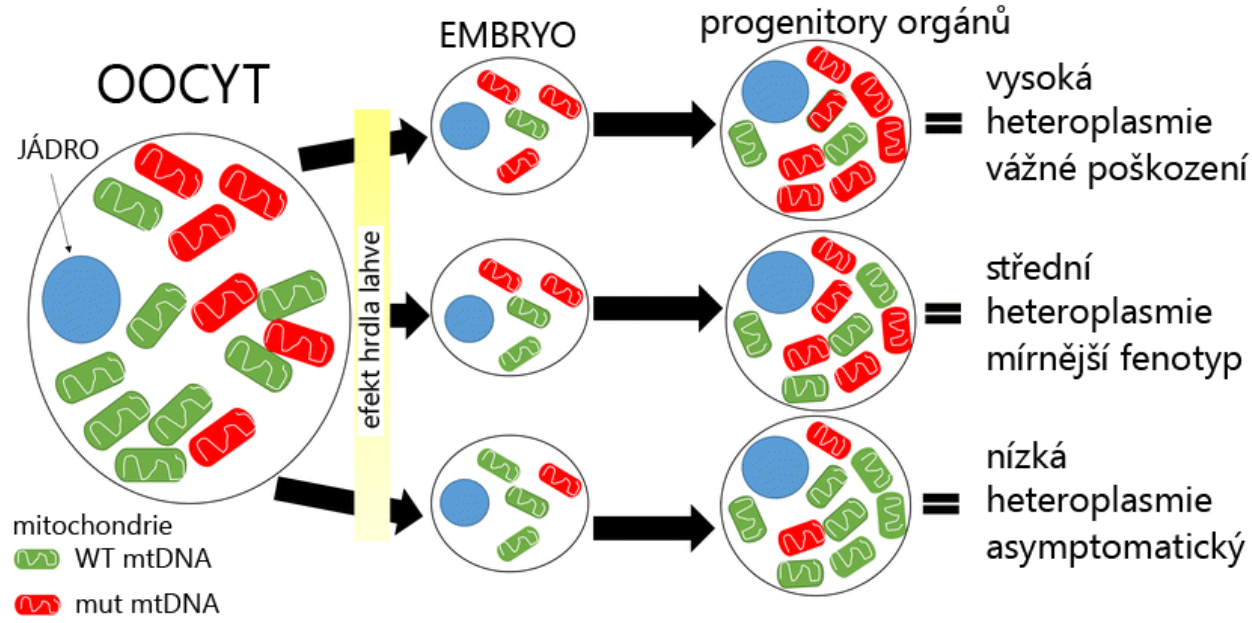


Časová osa znázorňující postupný výskyt jednotlivých symptomů typických pro syndrom MELAS u chlapce s prevalentní mutací m.3243A>G s hladinou heteroplazmie 78 % ve svalu, 57 % v krvi a 70 % ve vlasových folikulech.

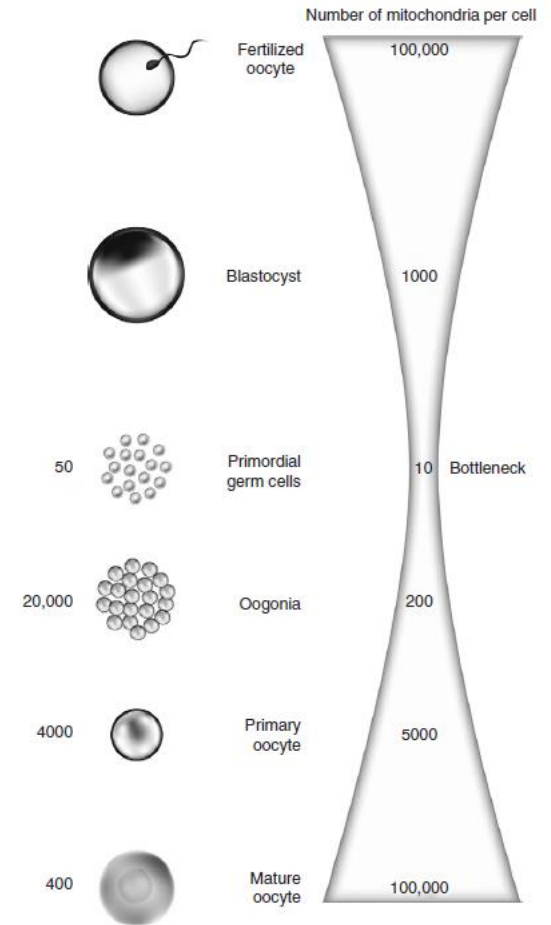
Pokles hladiny m.3243A>G v krvi



Mitochondriální bottleneck



(upraveno podle McCormick EM et al. *Curr Genet Med Rep.* 2018)



Shoubridge and Wai (2007) *Curr Top Dev Biol*

Poruchy metabolismu aminokyselin

>135 lidských genetických nemocí,
na KPDPM dg. >1500 pacientů

Která onemocnění?

✓ **Fenylketonurie, hyperfenylalaninémie**

✓ **Tyrosinémie typ 1**

✓ **Homocystinurie**

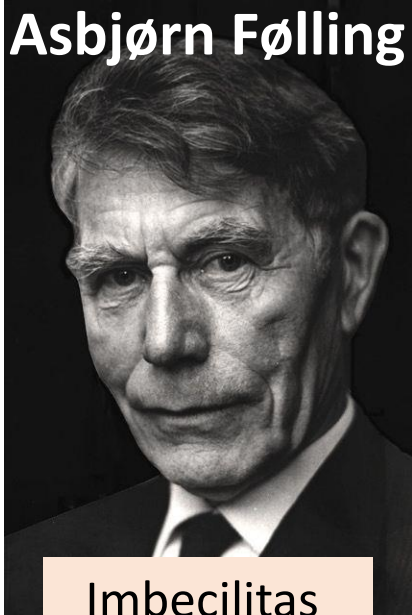
def. B12, folátu, klasická homocystinurie

✓ **Poruchy cyklu močoviny**

Fenylketonurie (PKU)

1934

Asbjørn Følling



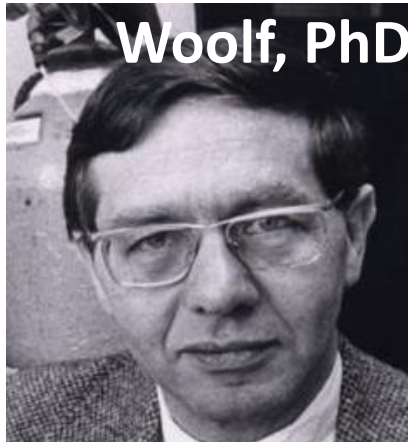
Imbecilitas
fenylypyruvica

1958

prof. Bickel



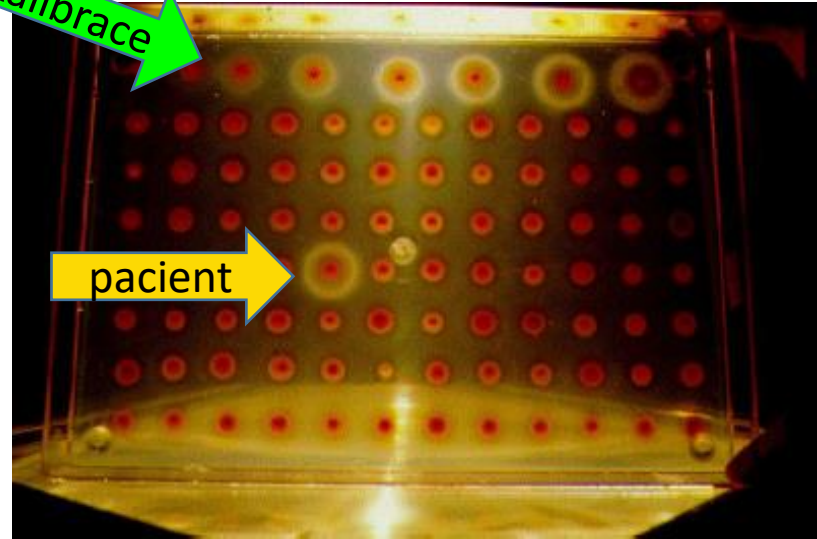
Wolf, PhD



Lofenalac

NS - 1963, 1975 ČR

kalibrace

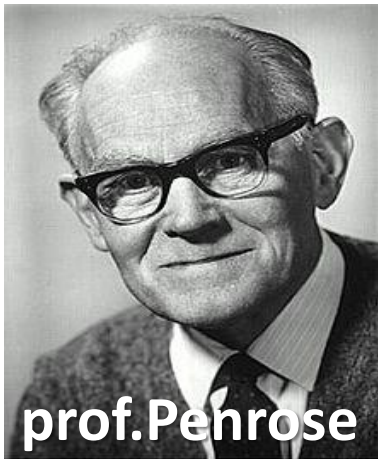


<http://pkuworld.org/home/docs/history/guthrie200.jpg>

- Suché krevní kapky
- Beta-2-thienylalanin v mediu - inhibitor růstu *B. subtilis*
- Zvýšený Phe umožňuje růst bakterií

Prof. Robert Guthrie 1916-1995
Pediatrics 1963

prof. Penrose



PKU – klinické projevy I

- » progresivní a irreverzibilní neurologické poškození s rozvojem v časném dětství
- » střední porucha vývoje intelektu (IQ 35-49)
- » mikrocefalie
- » spasticita, hypertonie hyperreflexie
- » extrapyramidové příznaky
- » poruchy chůze



www.dshs.state.tx.us



www.phedup.co.uk

PKU – klinické projevy II

» zatuchlý zápach moči

» ekzém

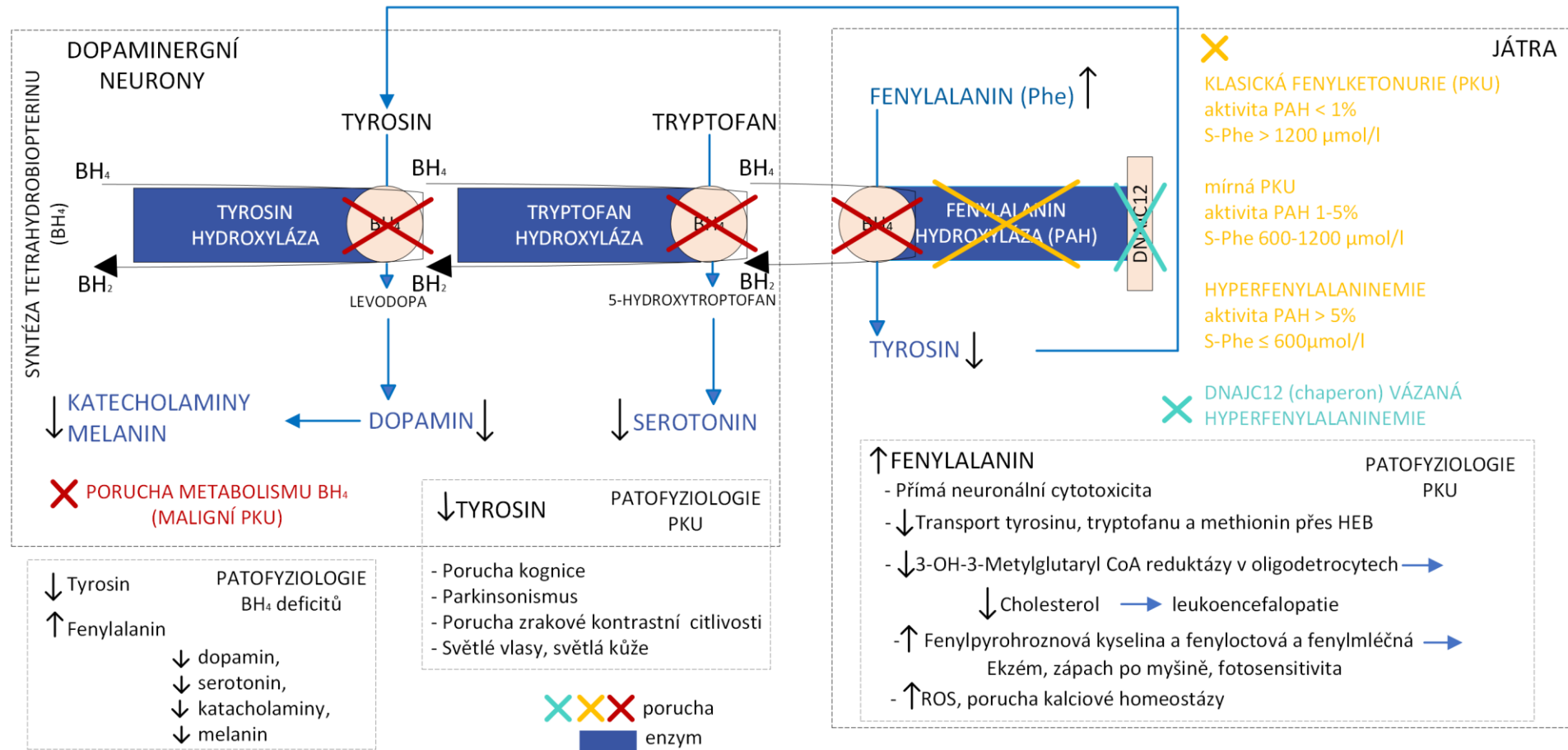
» řídké, světlé vlasy

» ↓ pigmentace duhovky

» nízký vzrůst



PKU - etiopatogeneze



PKU – léčba

Tolerance fenylalaninu za den 10-20mg/kg/den
strop v dospělém věku 600-900mg/den

*Mateřské mléko fenylalanin 40-47mg/100ml;
100mg fenylalaninu je v cca 2,5g bílkovin*

věk (roky)	doporučená hladina Phe ($\mu\text{mol/l}$)	frekvence monitorování hladin
0–1	100–240	1x týdně
1–3	100–240	2x měsíčně
4–6	100–360	1x měsíčně
7–10	100–480	4x ročně
11–18	100–600	4-6x ročně
muži	100–700	2x ročně
ženy před graviditou	100–600	4x ročně
gravidita	100–240	1x týdně
ženy po graviditě	100–700	3x ročně

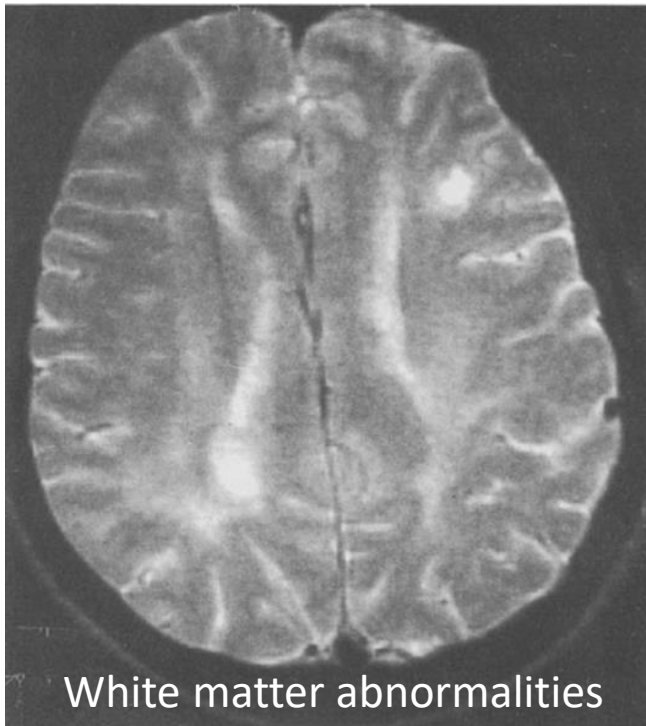
PKU – léčba

Potravina 100 g	B g	T g	C g	Energie kcal	Fenylalanin mg	Methionin mg
sýr Eidam (45 % tuku)	26	26	1,0	343	1370	614
čočka	24,3	1,2	60,3	319	1261	187
hovězí maso	22,3	1,3	-	101	912	613
kuře	20,5	6	-	136	852	573
vepřové maso	22,8	3,8	-	125	819	587
vejce	12,5	11	0,9	151	728	403
rohlík	11,4	1,4	73,1	351	518	163
rýže	6,9	0,7	79,5	349	350	137
oplatky Kolonáda	5,4	15,0	75,5	449	220	40
mléko kravské (plnotučné)	3,3	3,5	4,8	63	145	73
brambory	2,8	0,2	20	98	86	25
mléko ženské	1,2	3,1	7	67	47	22
grapefruit	0,6	0,2	10	40	16	6
jablko	0,3	0,4	15	57	15	4
pomeranč	0,7	0,2	20	84	12	3

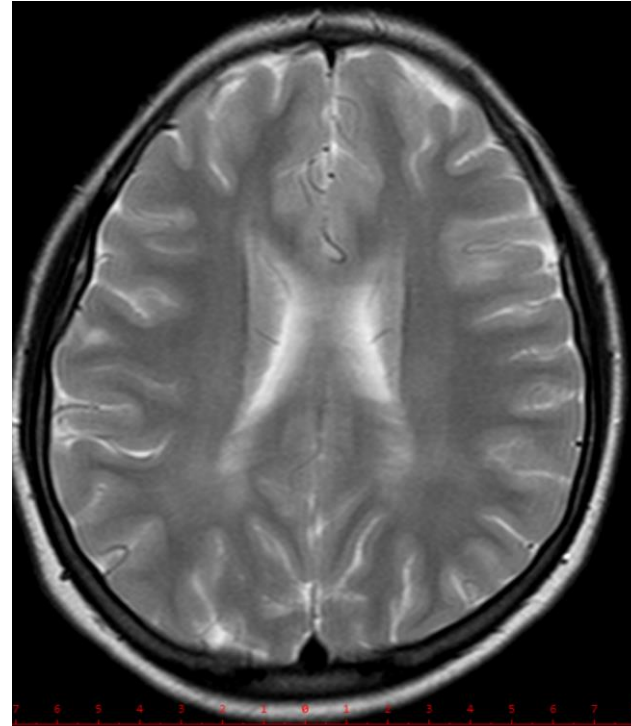
PKU – prognóza

Špatná adherence k léčbě

- ↓DQ/IQ
- Tremor, živé reflexy
- Hyperaktivita, temper tantrums, ↑ anxieta
- Příznaky deprese, nízké sebevědomí



Villasana et al., 1989



Our case

Tyrosinemie 1. typu

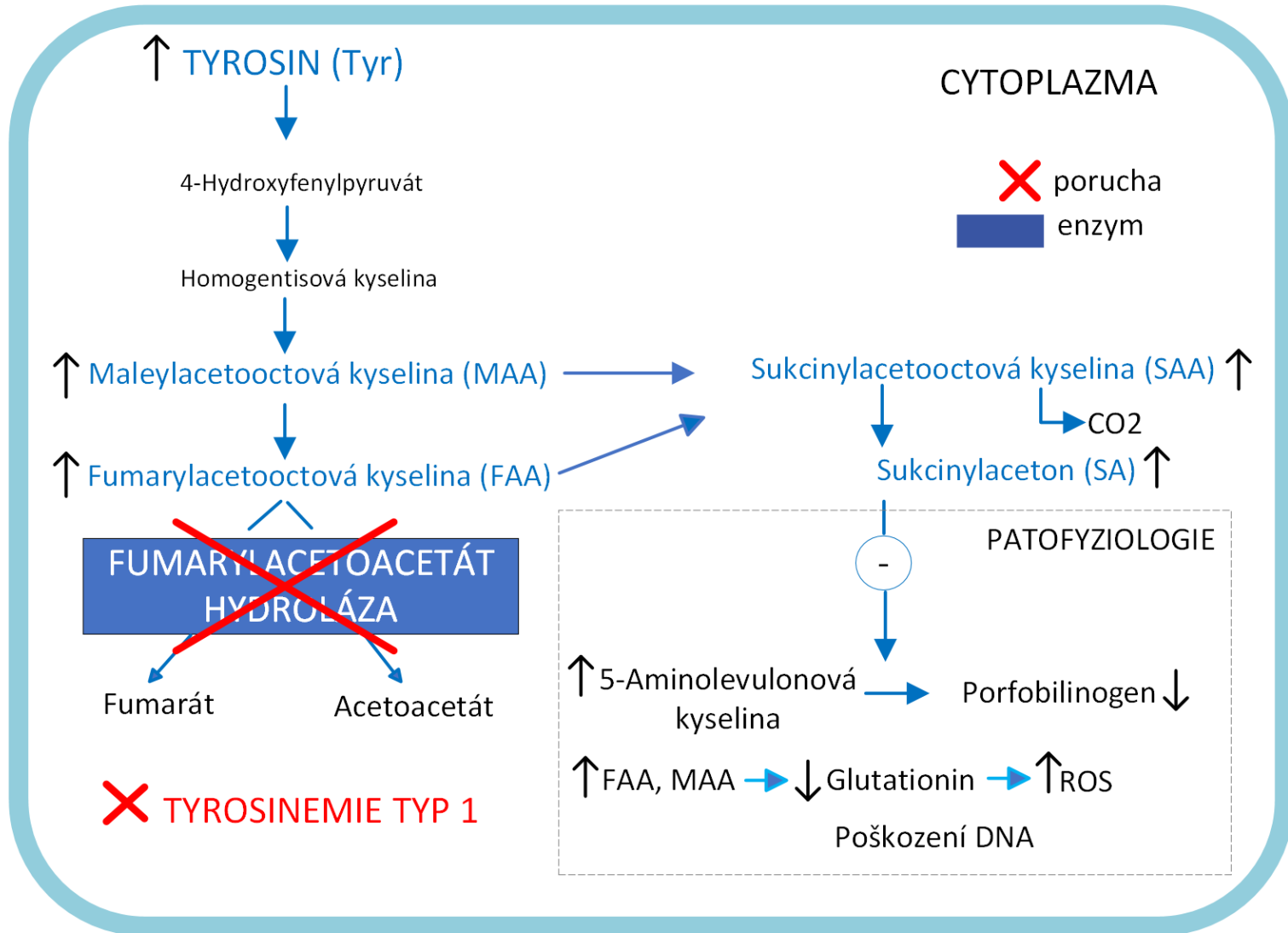
- od 3M věku
- vzednuté břicho
- hepatomegalie
- ascites
- rachitický růženec
- křivice na Rtg



6M chlapec při stanovení diagnózy

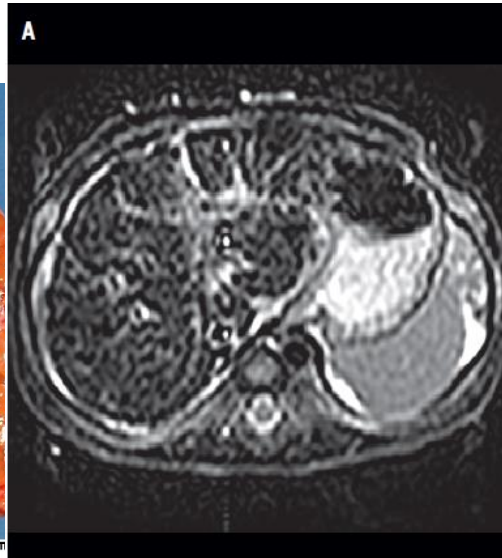
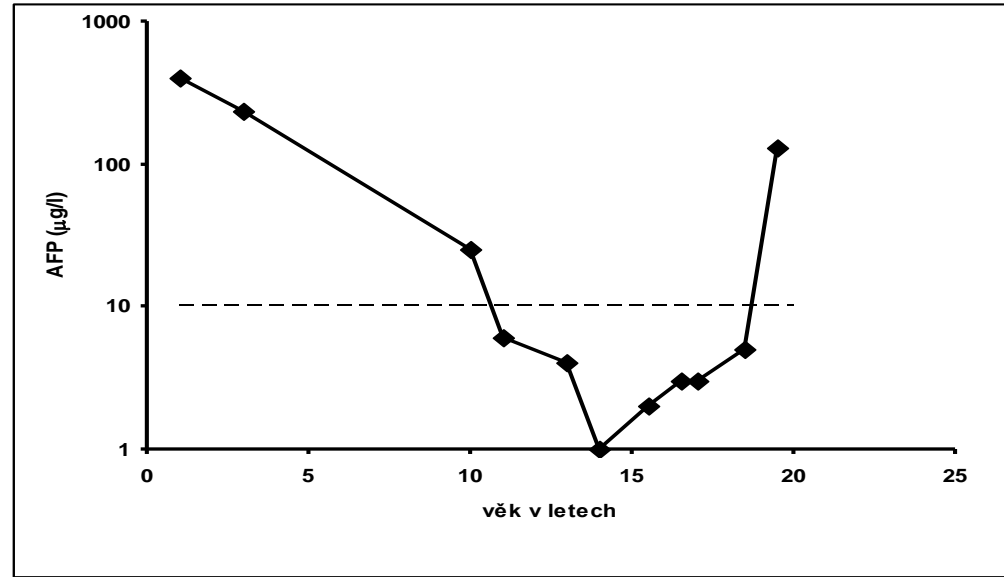
Vyšetření	Hodnota	Norma
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	1,39	$\leq 0,6$
AST ($\mu\text{kat/l}$)	4,63	$\leq 0,6$
ALP ($\mu\text{kat/l}$)	22,07	$\leq 6,2$
INR	3,6	0,8-1,2
APTT (s)	78,4	≤ 40
Antitrombin III (%)	40	90-130 %
Protein C (%)	< 10	70-125 %
α_1 -fetoprotein ($\mu\text{g/l}$)	150 000	$\leq 8,1$
Vápník v séru (mmol/l)	1,88	2,0-2,75
Fosfor v séru (mmol/l)	0,42	1,16-1,9
Tyrosin ($\mu\text{mol/l}$)	488	30-180
Sukcinylaceton v moči ($\mu\text{mol/l}$)	614	≤ 2
Kyselina δ -aminolevulová v moči (mmol/mol kreatininu)	103	nedetekováno

Tyrosinemie 1. typu

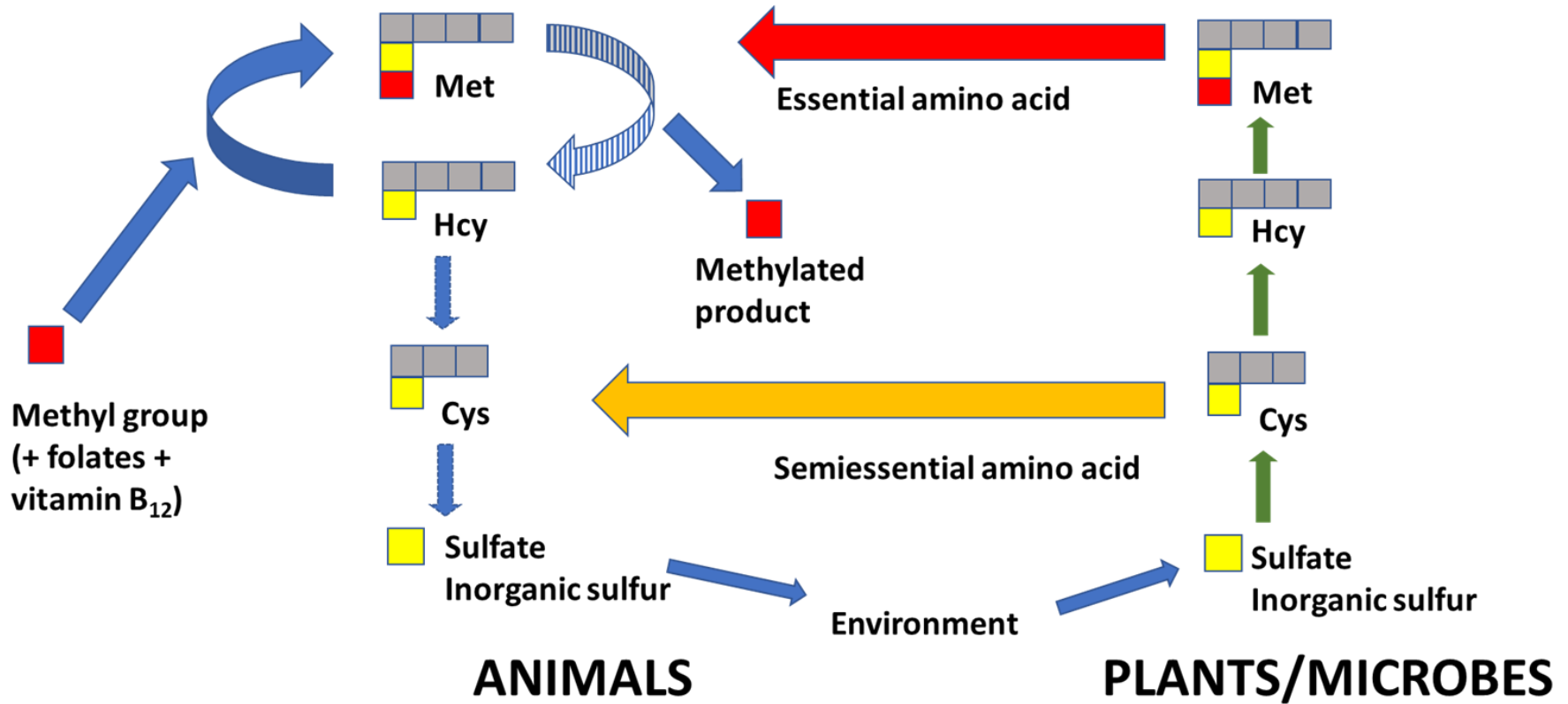


Tyrosinemie typ 1

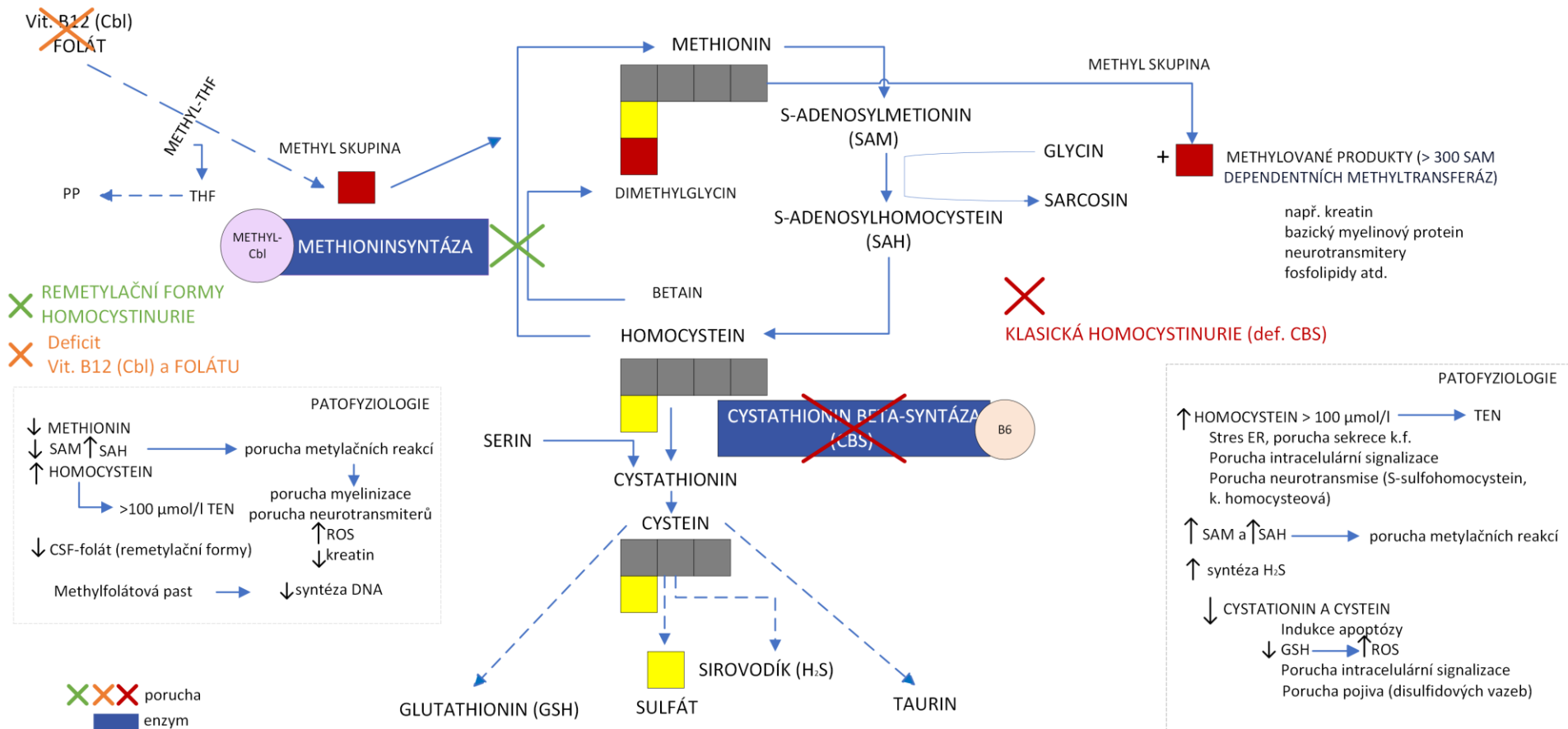
Dlouhodobá prognóza –
VYSOKÉ RIZIKO
HCC



Metabolismus sirných sloučenin v přírodě

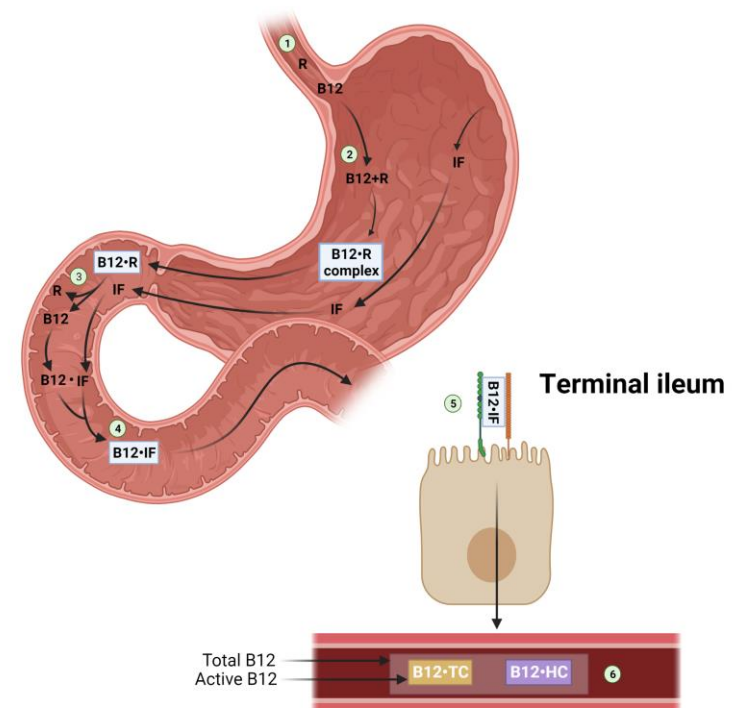


Patofyziologie poruch sirných amk



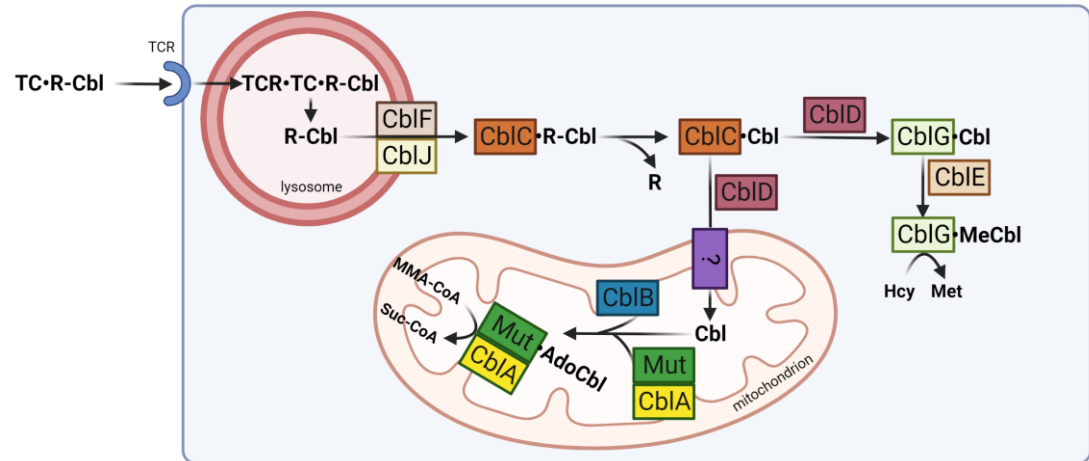
Transport B12

1. Příjem B12 z potravy a produkce R-proteinu (holoHC) ve slinách.
2. B12 se váže na R-protein a putuje do duodena.
3. V alkalickém prostředí duodena dochází k štěpení R-proteinu a B12 je uvolněn.
4. B12 se v duodenu váže na IF produkovaný žaludečními parietálními buňkami. Komplex následně putuje do terminálního ilea.
5. Vazba komplexu Cbl-IF na receptor cubam v terminálním ileu.
6. Přestup Cbl do krve, kde se váže na holotranskobalamin (holoTC) a holohaptokorin (holoHC).

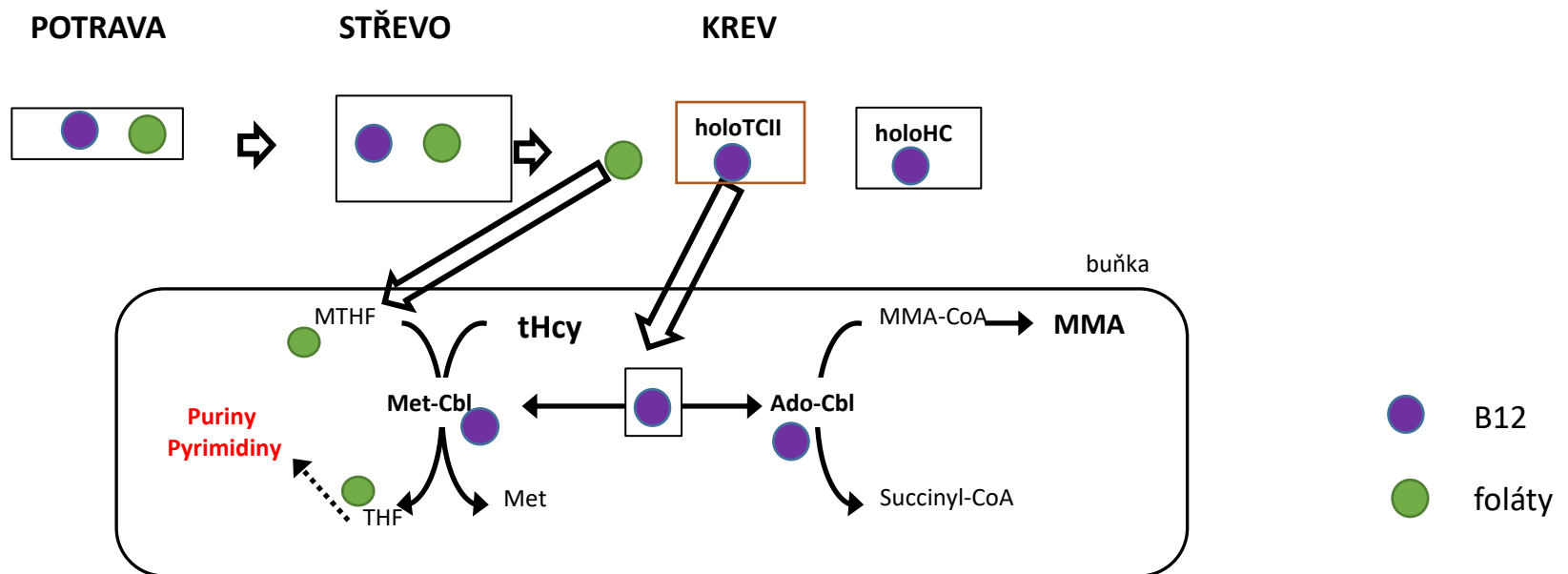


Nitrobuněčný metabolismus B12

- Celkově 14 různých proteinů se podílí na intracelulárním processingu Cbl.
- Defekty v jednotlivých genech se projevují jako izolovaná homocystinurie, izolovaná MMAurie, nebo kombinovaná homocystinurie/MMAurie.
- Dosud není objasněno co rozhoduje o směrování Cbl pomocí proteinu CbID směrem do mitochondriální dráhy nebo cytoplasmatické.



Cbl je kofaktorem 2 enzymů



Klinické projevy deficitu B12

- Kohorta 40 Cbl deficientních kojenců a batolat v rozmezí (2002-2006), z toho 17 těžký deficit a 23 lehký deficit.
- Nejčastější příznaky: neprospívání (48%), odmítání kojení/jídla (20%), zvracení (20%), hypotonie (40%), mikrocefalie (23%), opoždění PMV (38%), regrese PMV (28%), anemie 63% (megaloblastová 28%)
- Od doby publikace dalších >30 dětí se závažným deficitem na KPDPM 1. LF UK a VFN!

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 14 (2010) 488–495



Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Original article

Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B₁₂ deficiency – What have we learned?

Tomas Honzik^{a,*}, Miriam Adamovicova^a, Vratislav Smolka^b, Martin Magner^a, Eva Hrubá^c, Jiri Zeman^a

^a Department of Paediatrics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic

^b Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, Palacký University, Olomouc, Czech Republic

^c Institute of Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital in Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 June 2009
Received in revised form
28 September 2009
Accepted 10 December 2009

Keywords:
Vitamin B₁₂ deficiency
Breastfeeding
Failure to thrive
Hypotonia
Developmental delay
Methylmalonic aciduria
Hyperhomocysteinemia

ABSTRACT

Background: Maternal vitamin B₁₂ (Cbl) deficiency causes nutritional Cbl deficiency in breastfed infants.

Aims: To analyse clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with Cbl deficiency.

Methods: Cbl levels in serum and breast milk were determined by an electrochemiluminescence immunoassay, methylmalonic acid level by GC/MS, plasma homocysteine by HPLC and propionylcarnitine by MS/MS. Profound Cbl deficiency was found in 17 children (69 ± 17 ng/l, controls 200–900), and milder Cbl deficiency in 23 children (167 ± 40 ng/l). Maternal Cbl deficiency was mostly caused by insufficient Cbl absorption. Only six mothers were vegetarian.

Results: The average age at diagnosis was 4.4 ± 2.5 months. Clinical symptoms included failure to thrive (48% of children), hypotonia (40%), developmental delay (38%) and microcephaly (23%). 63% of children had anaemia (megaloblastic in 28% of all children). All but one patient had methylmalonic aciduria, 80% of patients had hyperhomocysteinemia and 87% had increased aminotransferases. Propionylcarnitine was elevated in two out of 25 infants. Comparing groups with severe and mild Cbl deficiency, a marked difference was found in severity of clinical and laboratory changes.

Conclusion: Maternal Cbl status and diagnostic delay are the major factors influencing severity and progression of Cbl deficiency in breastfed infants. In our cohort, propionylcarnitine was not sufficiently sensitive marker of Cbl deficiency. Although symptoms are reversible on Cbl substitution, permanent neurological damage can result. Selective screening for Cbl deficiency is indicated in all breastfed infants with failure to thrive,

Abbreviations: ALT, Alanine aminotransferase; AST, Aspartate aminotransferase; Cbl, Vitamin B₁₂ (cobalamin); Hb, Hemoglobin; MCV, Mean cell volume; P-HCY, Plasma homocysteine; SD, Standard deviation; U-MMA, Urinary methylmalonic acid.

* Corresponding author. Ke Karlovu 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic. Tel.: +420 224967792.

E-mail address: honzik@seznam.cz (T. Honzik).

1590-3798/\$ – see front matter © 2009 European Paediatric Neurology Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ejpn.2009.12.003

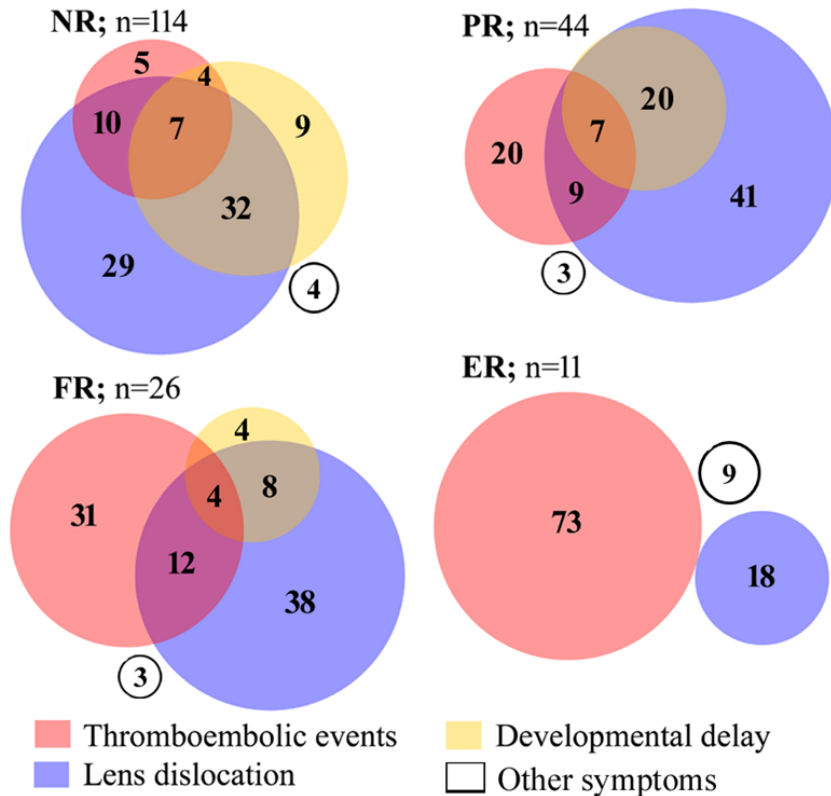
Klinické projevy deficitu B12 - doporučení

- Pacienti s těžkým deficitem

Klinický příznak	Zastoupení	
Neprospívání	15/17	←
Odmítání kojení/jídla	10/17	
Zvracení	4/17	
Apatie	12/17	
Opoždění PMV	15/17	←
Regres PMV	12/17	
Hypotonie	16/17	←
Mikrocefalie	9/17	
Epilepsie	2/17	
Porucha hybnosti	3/17	

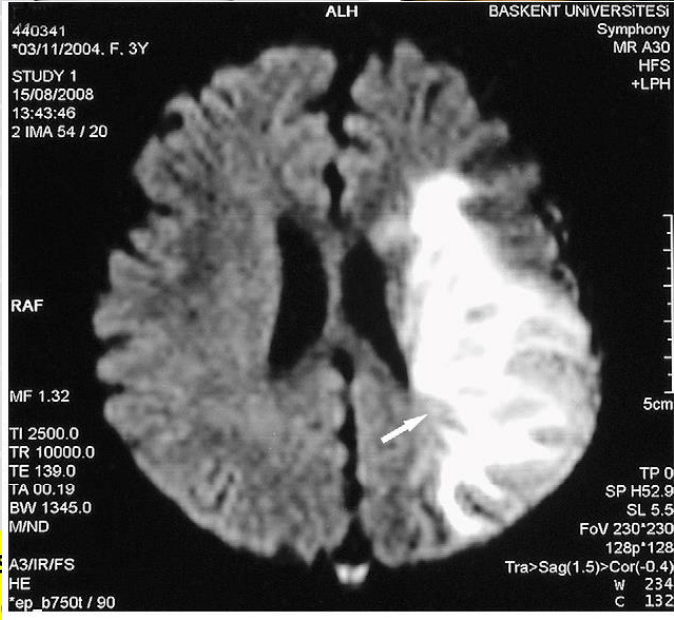
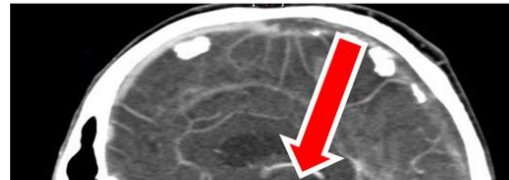
Každé kojené dítě před zavedením příkrmů s neprospíváním, opožděním PMV nebo hypotonií by v rámci dif. dg. procesu mělo mít vyšetřen metabolismus B12!

Def. cystathionin beta-syntházy (CBS)



- výskyt 1:1.800-1:900.000
- klasické a mírné formy (dle rezpozivity na podání pyridoxinu; non-respondeři až extrémní respondeři)
- triáda postižení
 - pojivo
 - Hemokoagulace
 - CNS
- $\uparrow\uparrow$ tHcy, Met a \downarrow cystathionin
- včasná diagnostika možná: novorozenecký screening (15 zemí EU)
- léčba: dieta s nízkým Met, pyridoxin jako chaperon, betain pro zvýšení remethylace

Typické klinické nálezy u deficitu CBS



thromboembolism

ognitive
mpairment,
ehavioral
disturbances,
seizures

Tall
oste

ctyly

Poruchy cyklu močoviny(UCD)

- 42g.t, PH 3600g, kojen 6T
- od 7T Beba 1
- od 6M příkrmy (odmítal, dále cca 10g masa/den)

Od 6 M méně aktivní, nechutenství, ubral 500g - *bez vyšetření*

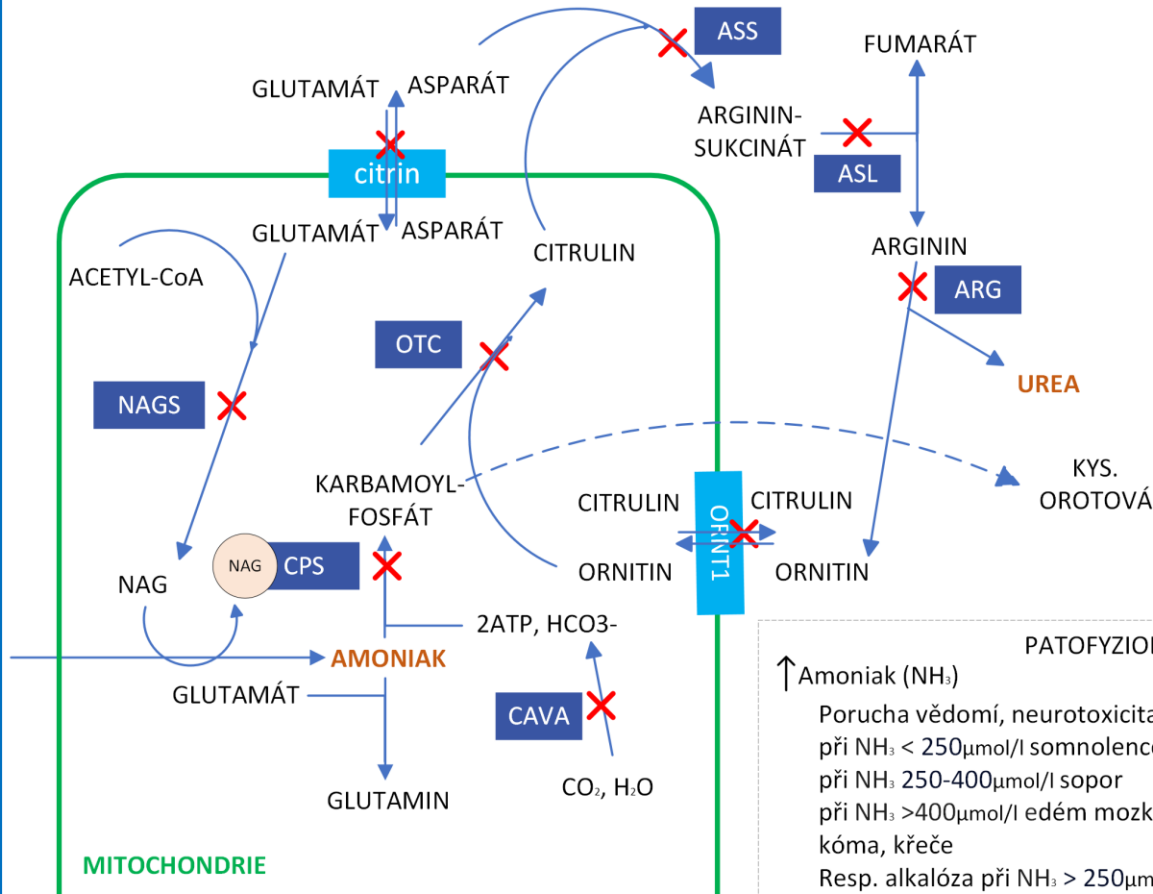


od 7M Pribináček

před 8M věku (váha 7,8 kg)
rozvoj apatie, hypotonie,
edém mozku, epilepsie

ALT 4,73, AST 4,1 $\mu\text{mol/l}$ ($< 0,6$)
Amoniak 396 $\mu\text{mol/l}$ (< 60)

HEPATOCYT



✗ porucha
enzym
transportér

PATOFYZIOLOGIE

↑ Amoniak (NH₃)
 Porucha vědomí, neurotoxicita
 při NH₃ < 250 μmol/l somnolence
 při NH₃ 250-400 μmol/l sopor
 při NH₃ > 400 μmol/l edém mozku,
 kóma, křeče
 Resp. alkalóza při NH₃ > 250 μmol/l

↑ Glutamin ↑ Osmolalita neuronů
 Excitotoxicita
 Inhibice mTOR komplexu →
 indukce apoptózy

Poruchy metabolismu lipidů

>210 lidských genetických nemocí,
na KPDPM dg. >1100 pacientů

Která onemocnění?

- ✓ **Poruchy metabolismu lipoproteinů**
- ✓ **Poruchy oxidace MK**
- ✓ **Peroxisomální onemocnění**
- ✓ **Poruchy syntézy cholesterolu**
- ✓ **Nemoci s lysosomální akumulací cholesterolu a sfingolipidózy**

Dyslipidemie – abnormní koncentrace lipoproteinů a lipidů

Primární dyslipidemie – 18
genetických onemocnění, na KPDPM
>230 pacientů

Dyslipidemie u jiných primárních DPM –

Deficit lysosomální kyselé lipázy

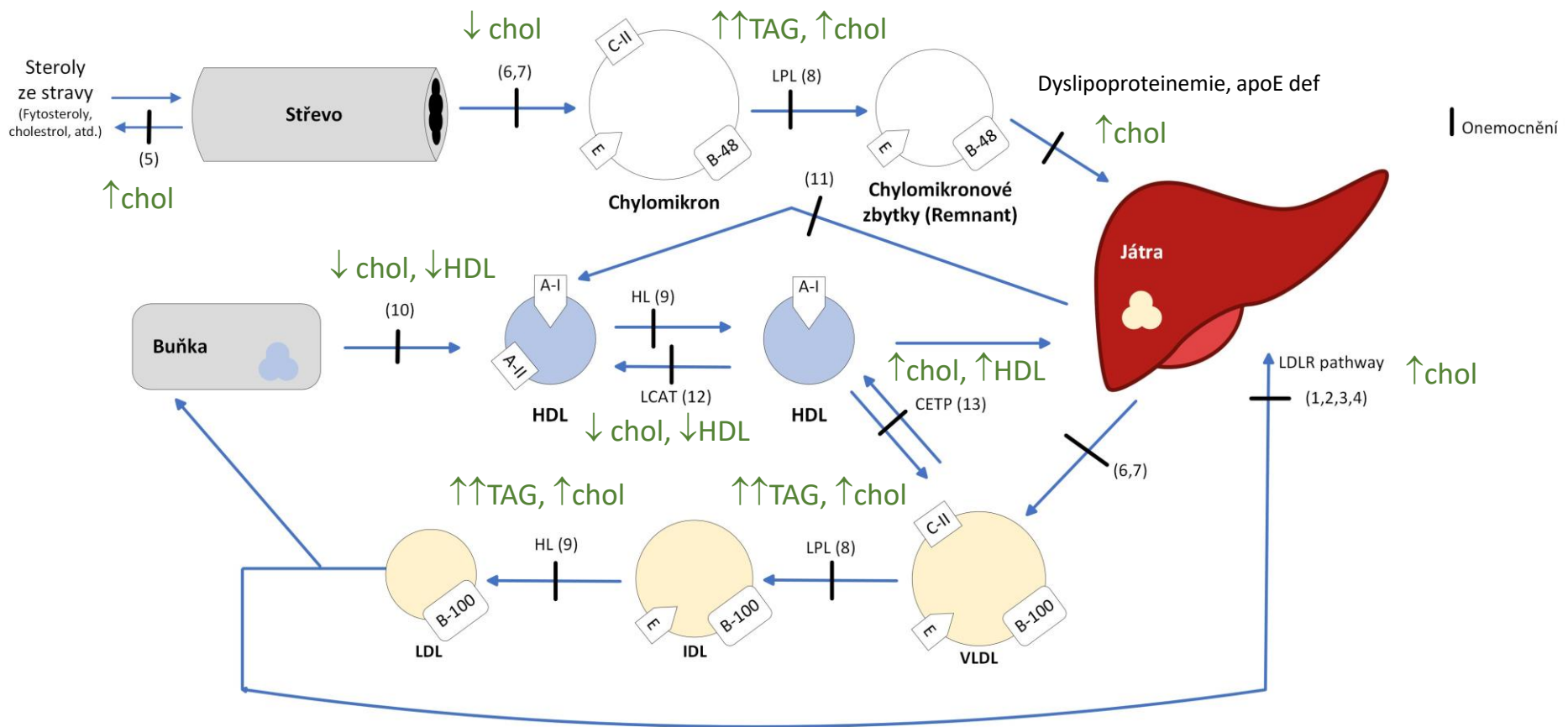
Niemann-Pickova nemoc typ A, B, C

Sekundární dyslipidemie –

Hypotyreóza

Nefrotický syndrom

Metabolický syndrom



Zjednodušený diagram metabolismu lipidů a lipoproteinů s vyznačením některých dědičných dyslipidemií. CETP-cholesterylester transfer protein, HDL-lipoproteiny s vysokou hustotou, HL-jaterní lipáza, IDL-lipoproteiny s intermediální hustotou, LCAT-lecitin:cholesterol acyltransferáza, LDL-lipoproteiny s nízkou hustotou, LPL-lipoproteinová lipáza, VLDL- lipoproteiny s velmi nízkou hustotou.

Označení onemocnění (blíže viz text): 1-familiární autosomálně dominantní hypercholesterolemie (HeFH); 2- familiární autosomálně recesivní forma hypercholesterolemie (HoFH); 3-porucha PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisin/kexin 9) (gain of function) s autosomálně dominantní dědičností; 4-familiární porucha ligandu apoB-100 (FLDB) s autosomálně dominantní dědičností; 5-sitosterolemie; 6,7-abetalipoproteinemie/hypobetalipoproteinemie (FHBL); 8- porucha lipoproteinové lipázy (LPL); 9-porucha jaterní lipázy; 10-hypoalfalipoproteinemie (Tangierova nemoc); 11-familiární apolipoprotein A1 deficiencie; 12- porucha lecitin:cholesterol acyltransferázy (LCAT); 13-porucha cholesterylester transfer proteinu (CETP).

Primární dyslipidemie

↑ celkový-cholesterol případně i ↑ triacylglyceroly

Receptor pro LDL (LDL-R)

Familiární autosomálně dominantní hypercholesterolemie – HeFH (1:250)

Familiární autosomálně recesivní hypercholesterolemie – HoFH

def. PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin9) AD dědičnost
gain-of-function

Ostatní

Familiární porucha ligandu apoB-100 (FLDB) – varianty v genu *APOB*

Sitosterolemie – porucha transportu fytosterolů

Hypercholesterolemie při ↑LDL – riziko rozvoje kardiovaskulárních onem.
ateroskleróza, ICHS, IM, CMP, xantomy, xantelesmata

Zvýšená tloušťka intimy a medie karotických arterií a kalcifikace koronárních arterií
přítomná u 25 % 11-23letých pacientů s HeFH.

HeFH – selektivní screening

poruchy metabolismu lipoproteinů

familiární autosomálně dominantní hypercholesterolemie (HeFH) ↓ receptoru pro LDL-cholesterol patogenní varianty v genu <i>LDLR</i> (dědičnost autosomálně dominantní)	↑ celkový cholesterol ↑ LDL-cholesterol ↓ HDL-cholesterol	xantomy xantelasma ateroskleróza	dieta s omezením cholesterolu, nasycených MK i transnenasycených MK ↑ esenciální nenasycené MK (zejména ω -3 polynenasycené MK) dostatečná pohybová aktivita farmakoterapie: ezetimib, statiny monoklonální protilátky anti PCSK9, <i>inclisiran</i>
--	---	--	---

Lipidogram u poz. RA – 5, 13 let

Primární dyslipidemie

↓ celkový-cholesterol či i triacylglycerolů

Familiární autosomálně dominantní hypobetalipoproteinemie – FHBL

Familiární abetalipoproteinemie

Ztráta funkce PCSK9

Neprospívání, malabsorpce tuků, steatóza jater

Familiární hypoalfalipoproteinemie (Tangierova nemoc)

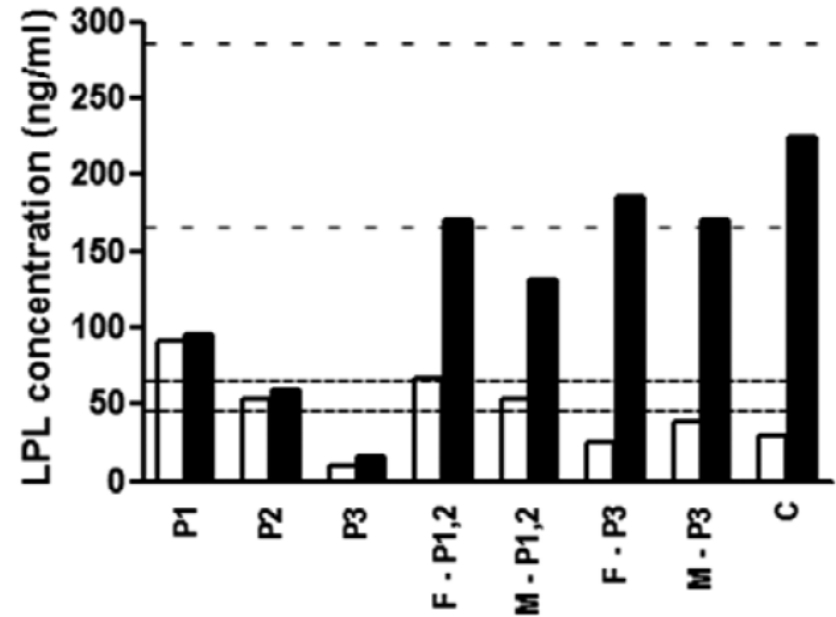
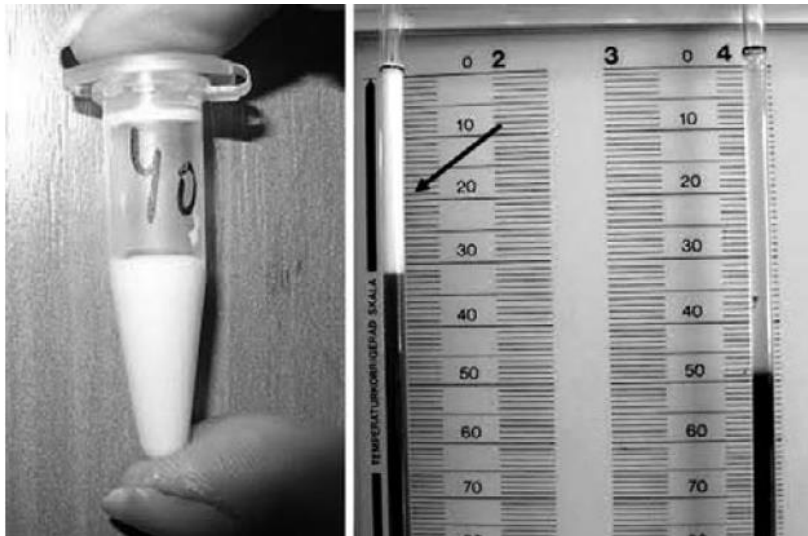
s variantami v genu *APOA*

Hepatosplenomegalie, periferní neuropatie, oranžové zvětšené tonsily

Primární dyslipidemie - TAG



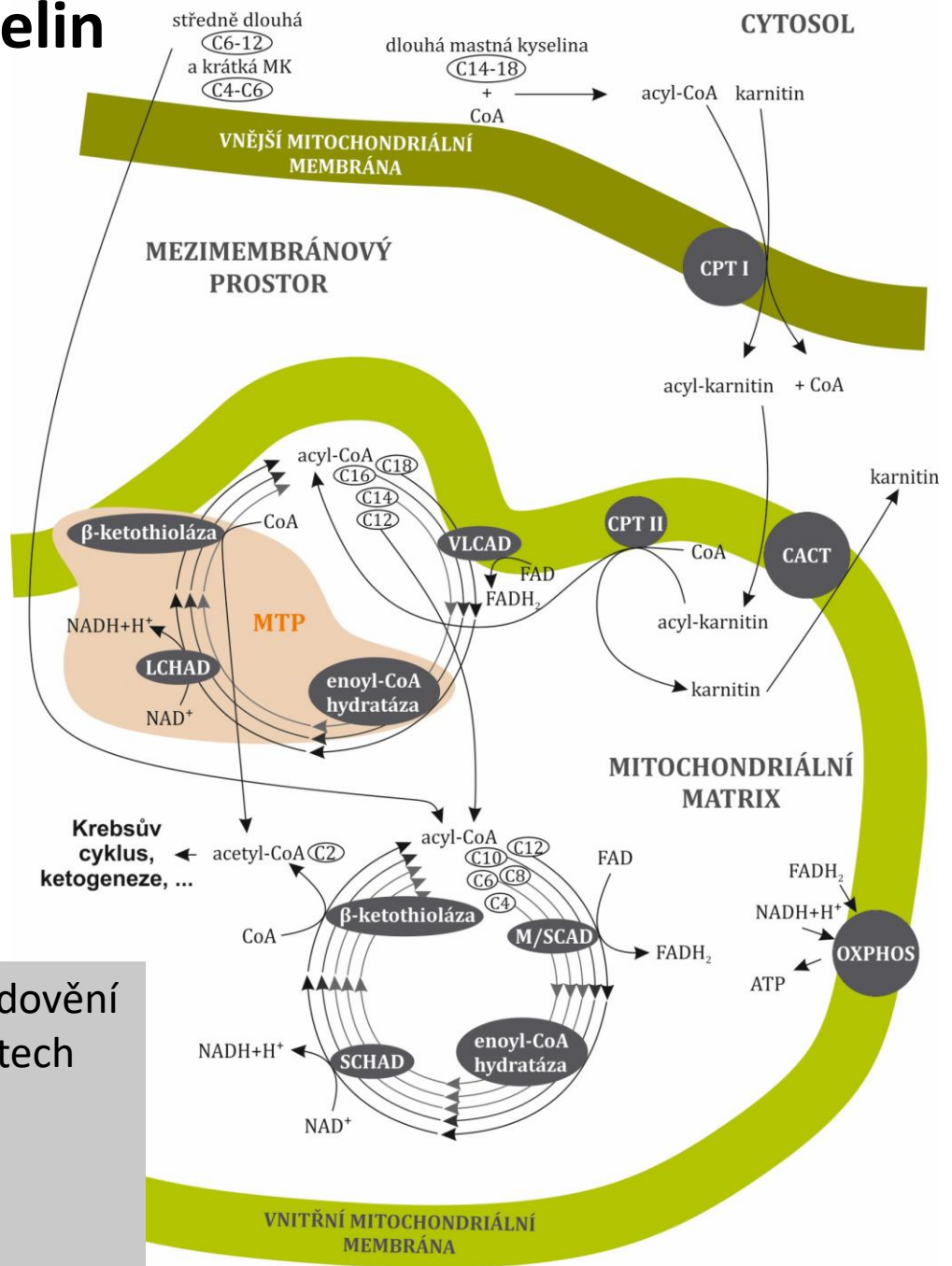
Hepatosplenomegalie
Steatosis
Lipaemia retinalis
Pancreatitis
↑↑ TAG



LPL immunoreactive mass in pre-heparin and post-heparin serum in three children with LPL deficiency (P1, P2, P3) compared to their parents.

Metabolismu mastných kyselin

Poruchy β -oxidace MK – 20 genetických onemocnění, na KPDPM >100 pacientů



Mastné kyseliny – 80 % energie v době hladovění
 β -oxidace MK není v neuronech a erythrocytech

Palmitoyl-CoA \rightarrow 129 molekul ATP
 Udržení normoglykemie
 ketogeneza

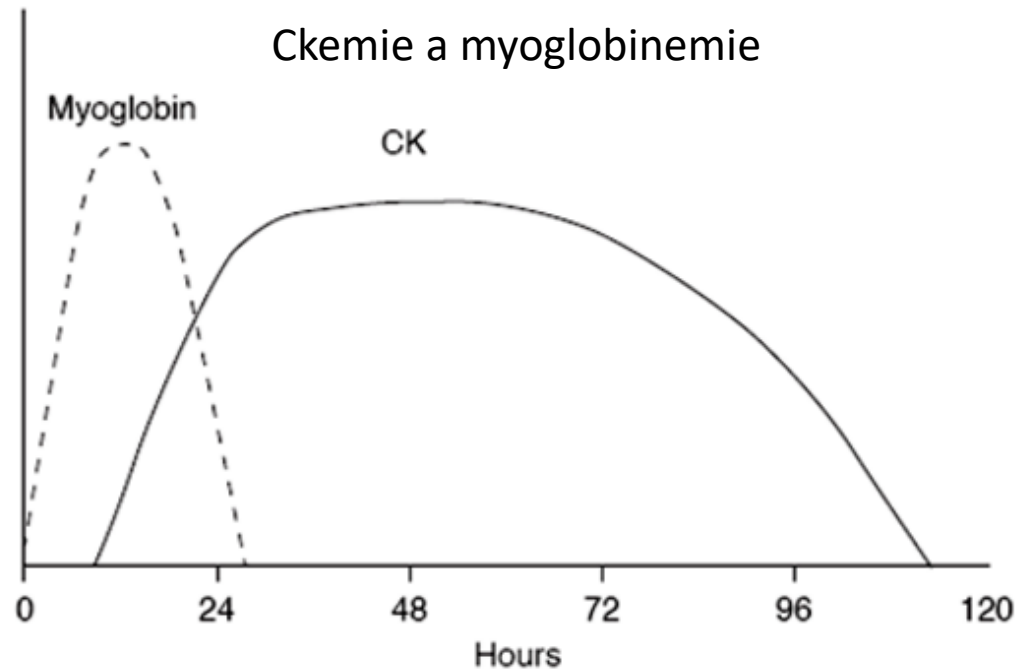
Poruchy beta-oxidace MK

myoglobinurie

- » Reye-like
- » akutní hypoketotické hypoglykemie
- » Myopatie a ataky rabdomyolyses
- » Kardiomyopatie/arytmie



Neuropatie –
Svalová atrofie

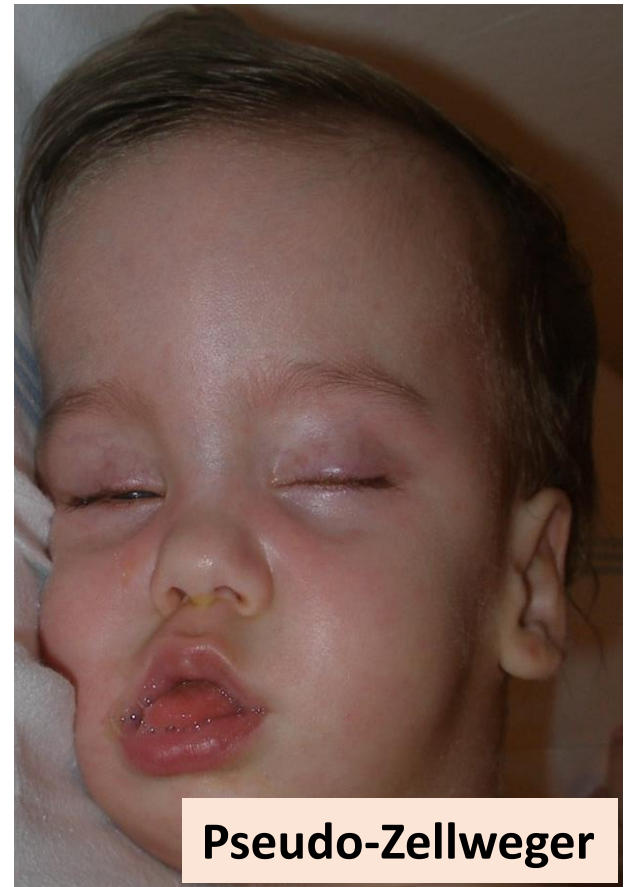


Peroxisomy

50 enzymů –

- oxidace MK $>C_{22}$ (*hexakosanová* C_{26})
lichým a rozvětvených řetězcem
fytanová → *pristanová*
- syntéza eterových fosfolipidů
(*plasmalogeny, PAF*)
- syntéza cholesterolu a isoprenoidů
- syntéza dokosadexaenové kyseliny ($C_{22}:6\omega3$)
- detoxifikace glykolátu
- oxidace k. pipekolové
- detoxifikace peroxidu vodíku

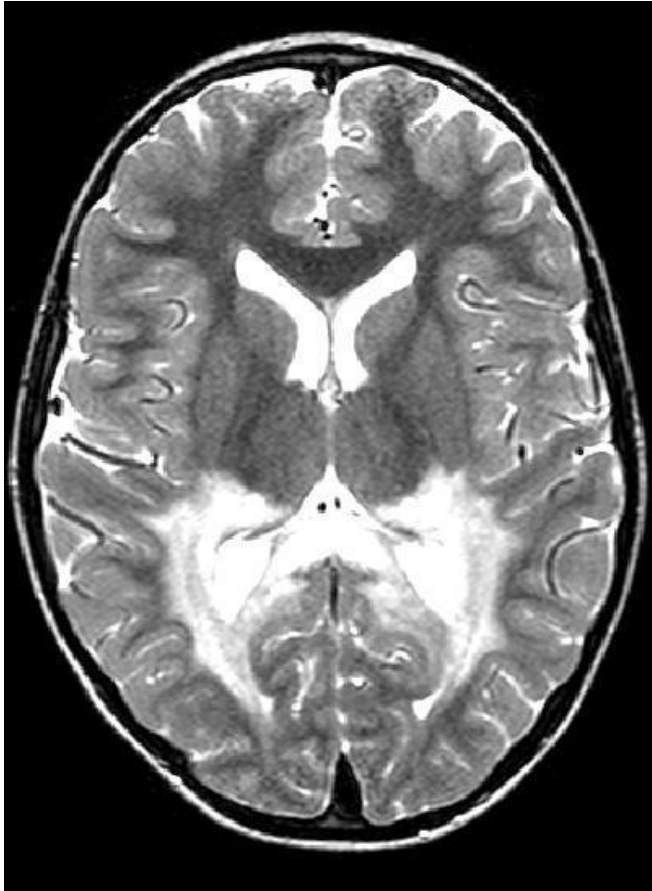
Peroxisomální onemocnění



Rhizomelic chondrodysplasia punctata

Hypotonie, PMR, široká VF, rozestouplé švy, čelo vysoké, nadočnic. oblouky hypoplastické, tečkovité kalcifikace, rhizomelie

X-vázaná adrenoleukodystrofie



9 měsíců

- téměř 7L – pocit slabosti DKK
- zhoršené soustředění ve škole
- za měsíc mozečková symptomatologie
- patologie BEAP
- hyperproteinorhachie 2g/l
- leukodystrofie (Loes skóre >6b)

CAVE – adrenální insuficience

Incidence 1: 17 000

cALD u 35-40 % chlapců

u žen 35 – 65 %

adrenomyeloneuropatie
či Addisonova nemoc

X-linked adrenoleukodystrophy: phenotype-genotype correlation in hemizygous males and heterozygous females with *ABCD1* mutations

Marketa ZEMANOVA¹, Petr CHRÁSTINA², Lenka DVORAKOVA², Martin REBOUN², Hana VLASKOVA², Helena JAHNOVA², Nabil EL-LABABIDI², Jana CEPOVA¹, Tomas HONZIK², Jiri ZEMAN²

¹ Department of Medical Chemistry and Clinical Biochemistry, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic.

² Department of Paediatrics and Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University and General Faculty Hospital, Prague, Czech Republic

Correspondence to: Jiri Zeman, MD, PhD
Department of Paediatrics and Inherited Metabolic Disorders, First Faculty of Medicine, Charles University, Ke Karlovu 2, 120 00 Prague 2, Czech Republic
TEL.: +420-224967034; E-MAIL: jzem@lf1.cuni.cz

Submitted: 2020-08-28 *Accepted:* 2021-08-04 *Published online:* 2021-08-04

Key words: X-ADL; *ABCD1*; adrenoleukodystrophy; myelopathy, adrenal insufficiency; VLCFA; CADD and GERP++ scores; X-inactivation

Neuroendocrinol Lett 2021; 42(5):359–367 PMID: 34506099 NEL420621A12 ©2021 Neuroendocrinology Letters • www.nel.edu

Abstract

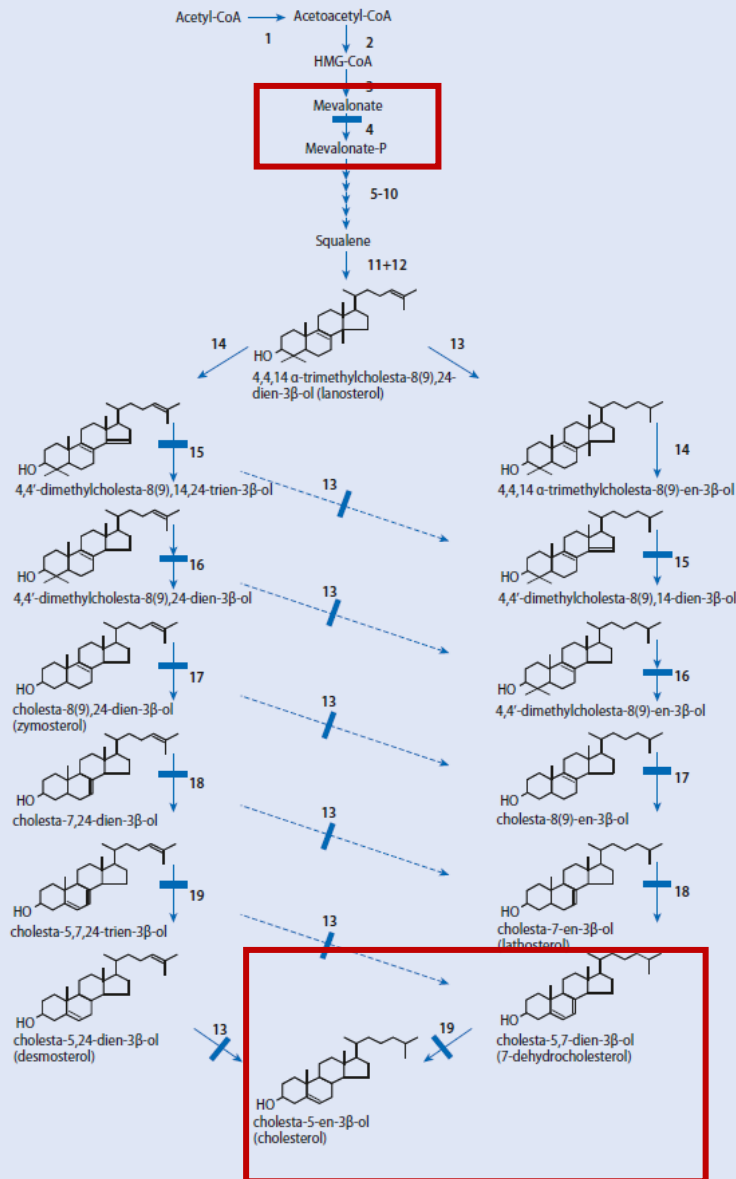
OBJECTIVES: X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) causes cerebral adrenoleukodystrophy (cALD), myelopathy and/or adrenal insufficiency in males, and myelopathy/peripheral neuropathy in females. These distinct phenotypes are scarcely linked to a specific mutations. The objective herein was to find a link between the phenotype with the genotype mutation, serum very long-chain fatty acids (VLCFA), and the diet with Lorenzo's and GTO oils in hemizygous males and heterozygous females.

METHODS: A retrospective study design with follow-up of 45 hemizygous males and 50 heterozygous females carrying mutations in *ABCD1* from 35 unrelated families with X-ALD. Mutation analysis was performed by Sanger sequencing of PCR and/or RT-PCR and the severity of missense mutations was evaluated using GERP++ score and CADD score.

RESULTS: Twenty-five described and eight novel *ABCD1* mutations were identified. Fifteen males and 23 females had severe mutations while 30 males and 27 females had less detrimental ones. cALD developed in 25 males (56%) including nine boys with severe mutations, 10 boys with less detrimental mutations and 6 adults with adrenomyelopathy. Myelopathy and/or adrenal insufficiency developed in 14 males (31%), six were asymptomatic. Adrenal insufficiency developed in two of five boys treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Myelopathy/peripheral neuropathy developed in 26% of females. No correlation was found between the disease severity and the genotype, GERP++ and CADD scores, presence/absence of aberrant ALDP protein or X-inactivation. VLCFA were higher in males than heterozygous females and decreased during Lorenzo's and GTO oils diet without a clear clinical impact on the disease.

CONCLUSION: The prognosis was unfavourable in most males and significant part of females. Therapy with early HSCT is effective. Thus, the need for early diagnosis with the neonatal screening is crucial.

Poruchy biosyntézy cholesterolu



deficit mevalonátkinázy

deficit squalensyntázy

desmosterolóza

lathosterolóza

HEM dysplázie (hydrops-ectopic calcification-moth-eaten skeletal dysplasia neboli také Greenbergova dysplázie)

X-dominantně vázaná chondrodysplasia punctata

CHILD syndrom (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects)

porucha SC4MOL

Antley-Bixleyův syndrom

Smith-Lemli-Opitzův syndrom



9letý chlapec

Smith-Lemli-Opitzův syndrom
 ↓ 7-dehydrocholesterol-reduktáza
 patogenní varianty v genu *DHCR7*
 (dědičnost autosomálně recesivní)

↓ cholesterol
 ↑ 7-dehydrocholesterol
 ↑ bioaktivní oxysteroly
 → poruchy embryogeneze,

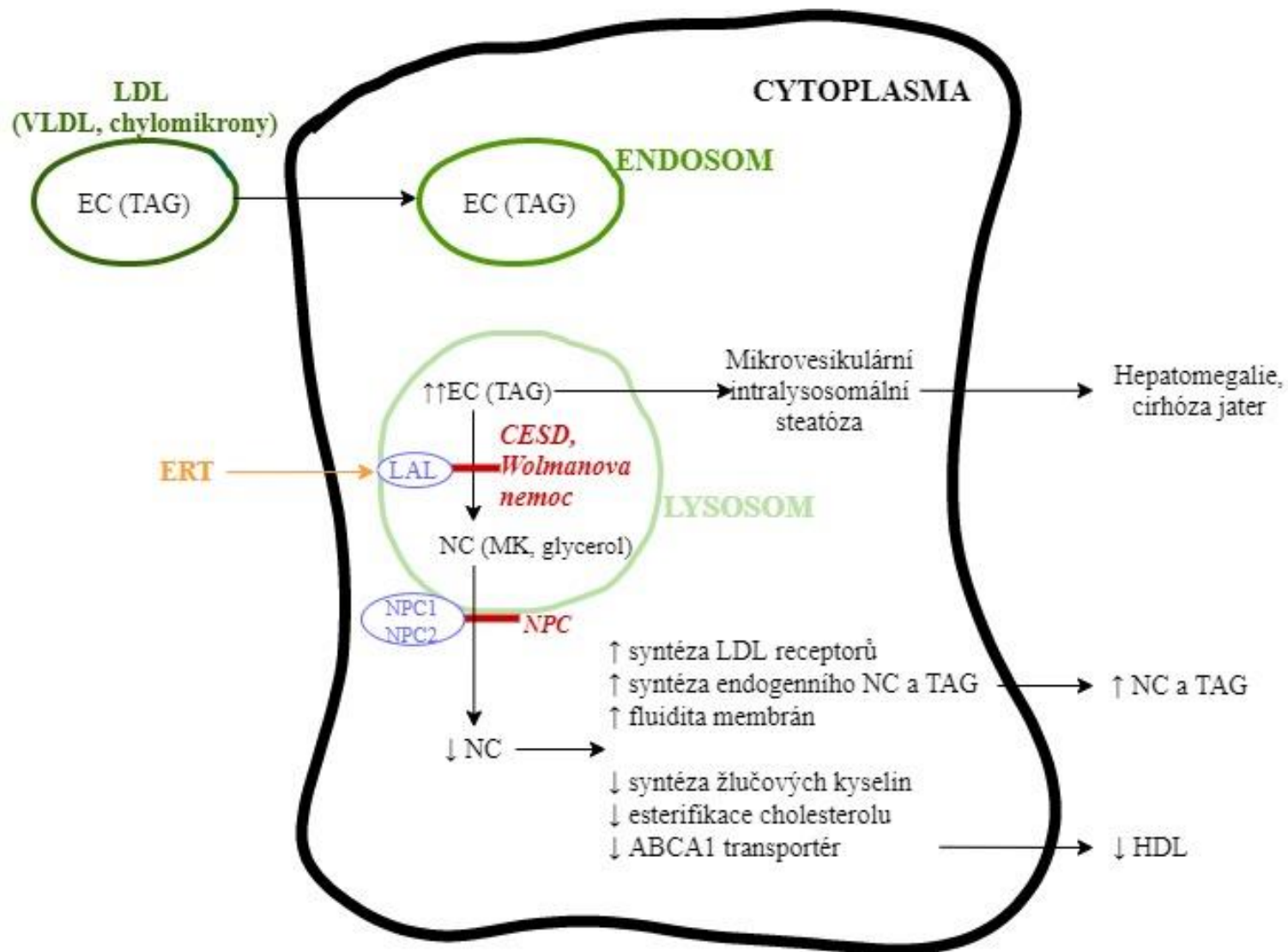
vrozené vývojové vady mozku
 mikrocefalie
 polysyndaktylie
 hypospádie u chlapců
 fotosenzitivita

úprava hladin cholesterolu zvýšeným příjmem
 cholesterolu 20-150 mg/kg/den
 a statiny pro snížení endogenní syntézy 7-
dehydrocholesterolu, ale léčba již neovlivní
 intrauterinní postižení CNS

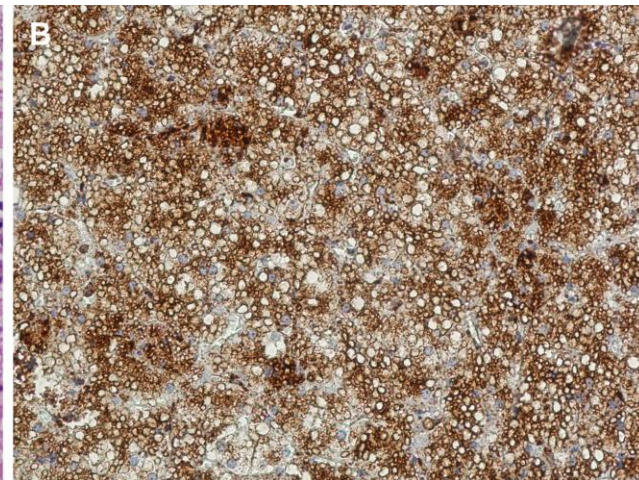
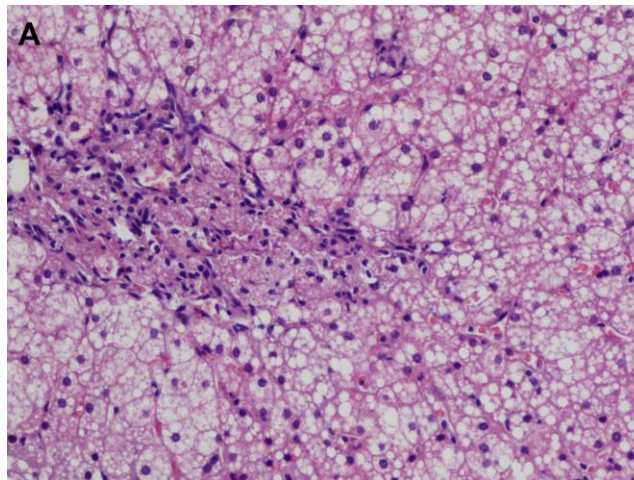
buněčné signalizace, plazma-
 tických membrán

intelektuální nedostatečnost
 autistické rysy
 poruchy chování
 porucha spánku

Deficit lysosomální kyselé lipázy



Deficit lysosomální kyselé lipázy



Cholesterol ester storage disease (CESD)
1: 80 000?

Hepatopatie
Hypatomegalie
Splenomegalie
Dyslipidemie
Později jaterní cirhóza

Wolmanova nemoc

Neprospívání
Průjem
Hepatopatie
Hypatomegalie
Splenomegalie
Jaterní selhání
Kalcifikace v nadledvinách

Sebalipáza alfa od 2015

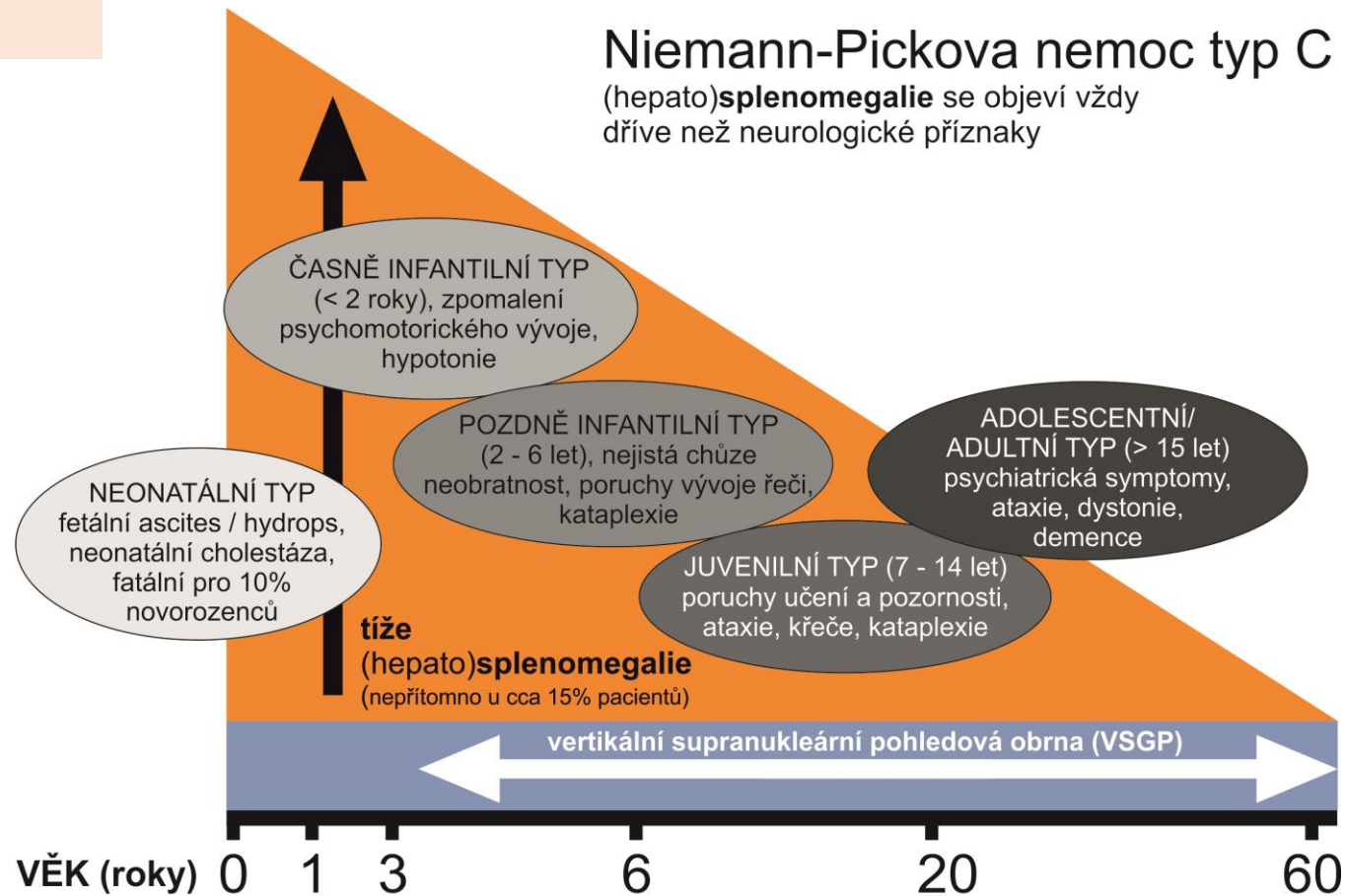
Niemann-Pick typ C

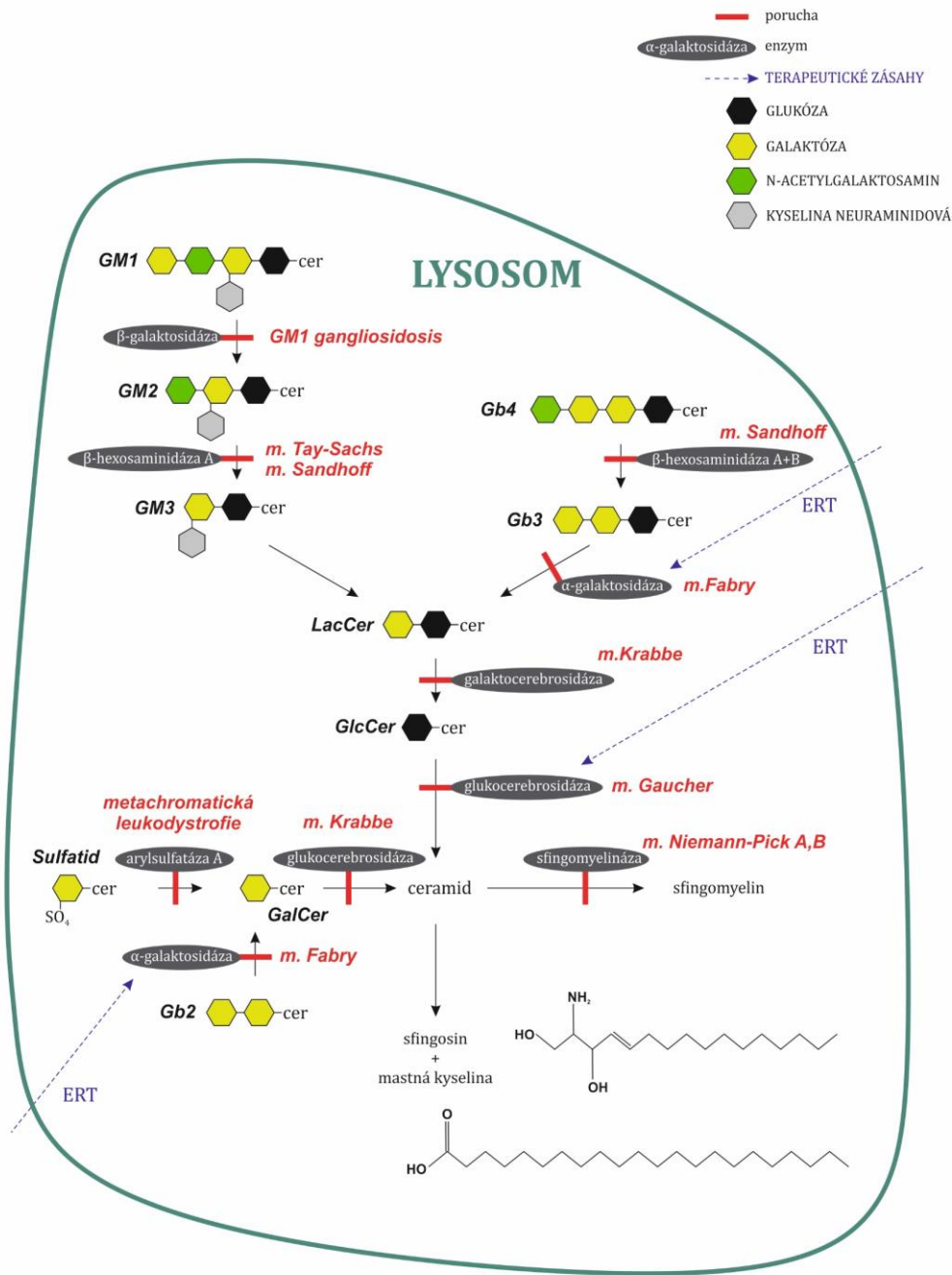
Hepatosplenomegalie
Dyslipidemie
Cholestasis, ↑ SPC 509
↑ chitotriosidáza



Niemann-Pickova nemoc typ C

(hepato)splenomegalie se objeví vždy
dříve než neurologické příznaky





Gaucherova nemoc

↑ glucocerebrosidu
Monocyty, makrofágy

- kostní dřen
- slezina
- Kupferovy buňky
- osteoklasty

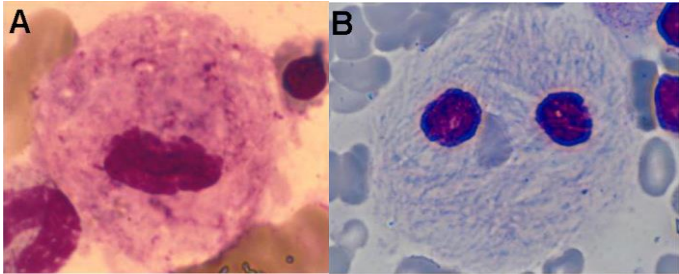
- *ale i plíce, CNS..*

- stres ER
- chronický zánět



Non-neuronopatická GN 1. typu (90 %)

Gaucherova nemoc



Kostní dřen – Gaucherovy buňky



Kostní infarkt



Kostní lytické léze

16m dg.

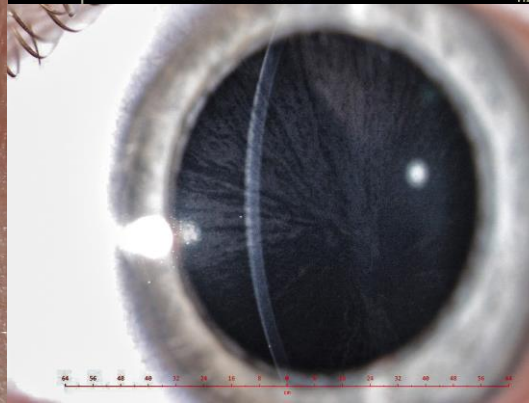
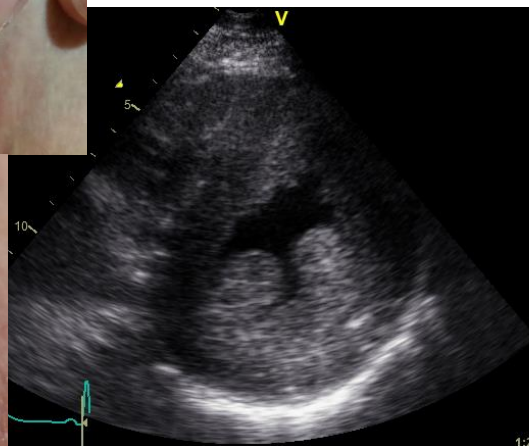


15m na ERT →

agluceráza od 1991
imigluceráza od 1994
velagluceráza od 2010
taligluceráza alfa od 2012
miglustat od 2012
eliglustat od 2015



Fabryho nemoc



nejčasnější věk vzniku příznaku	příznak
dětství a adolescence	neuropatická bolest
	hypohidróza (hyperhidróza)
	akroparestetické krize
	kornea verticillata, vinuté cévy sítnice
	porucha sluchu
	angiokeratomy
	mikroalbuminurie
	gastrointestinální příznaky
druhá dekáda	kardiomyopatie
	tranzitorní ischemická ataka,
	cévní mozková příhoda
	proteinurie
	pokles glomerulární filtrace
po 30. roce věku	progrese orgánové dysfunkce
	orgánové selhání
	předčasné úmrtí

Poruchy metabolismu sacharidů

>250 lidských genetických nemocí,
na KPDPM dg. >360 pacientů

Která onemocnění?

- ✓ **Klasická galaktosemie**
- ✓ **Hereditární intolerance fruktózy (HFI)**
- ✓ **Jaterní glykogenózy**
- ✓ **Svalové glykogenózy**
- ✓ **Mukopolysacharidózy**

Klasická galactosemie

- Zvracení
- Ztráta váhy
- Ikterus
- Hepatomegalie
- Katarakta

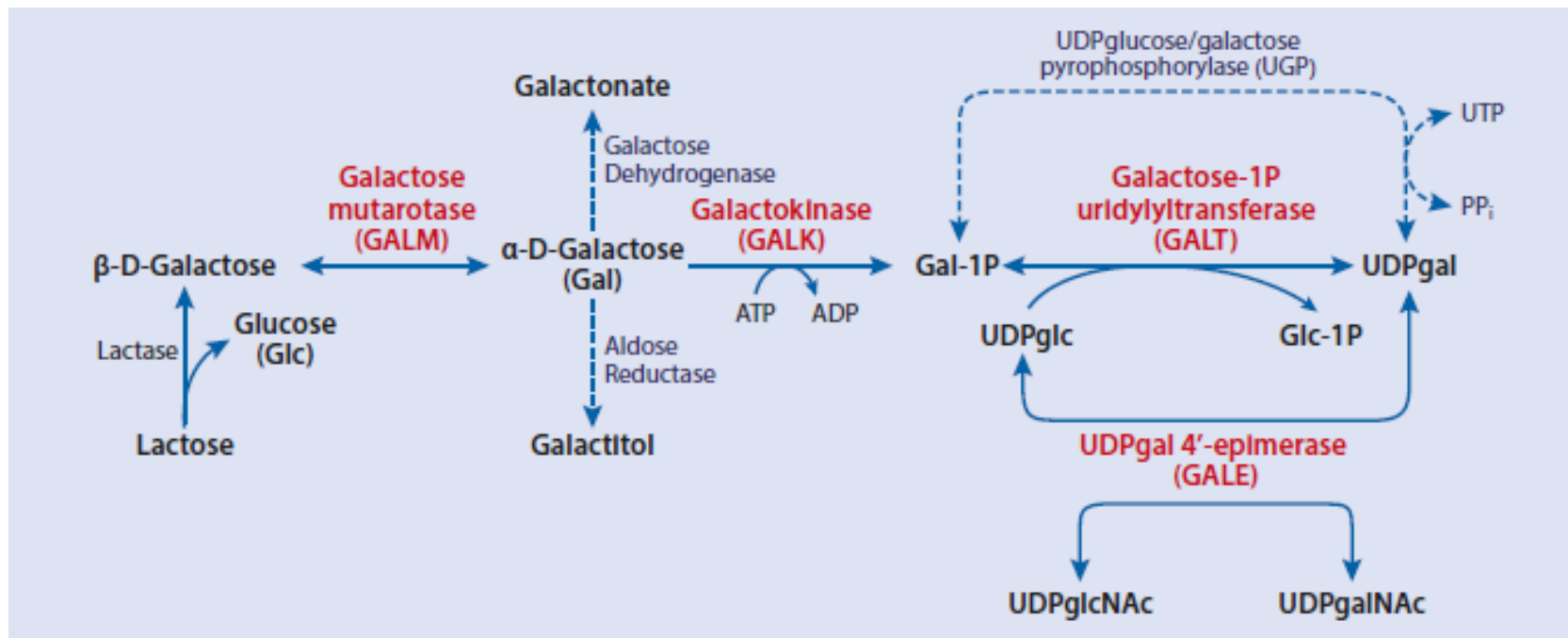
ALT 3,4 $\mu\text{kat/l}$ (N<0.6)
AST 4,7 $\mu\text{kat/l}$ (N <0.63)
Bilirubin 407 $\mu\text{mol/l}$ (N <100)
Konj. bilirubin 97 $\mu\text{mol/l}$ (N <20%)
Glykemie 0,6 mmol/l (N 3.3-5.4)
INR 6,5 (N 0.8-1.2)
APTT >180s (N 26-40)
Amoniak 101 $\mu\text{mol/l}$ (N <80)



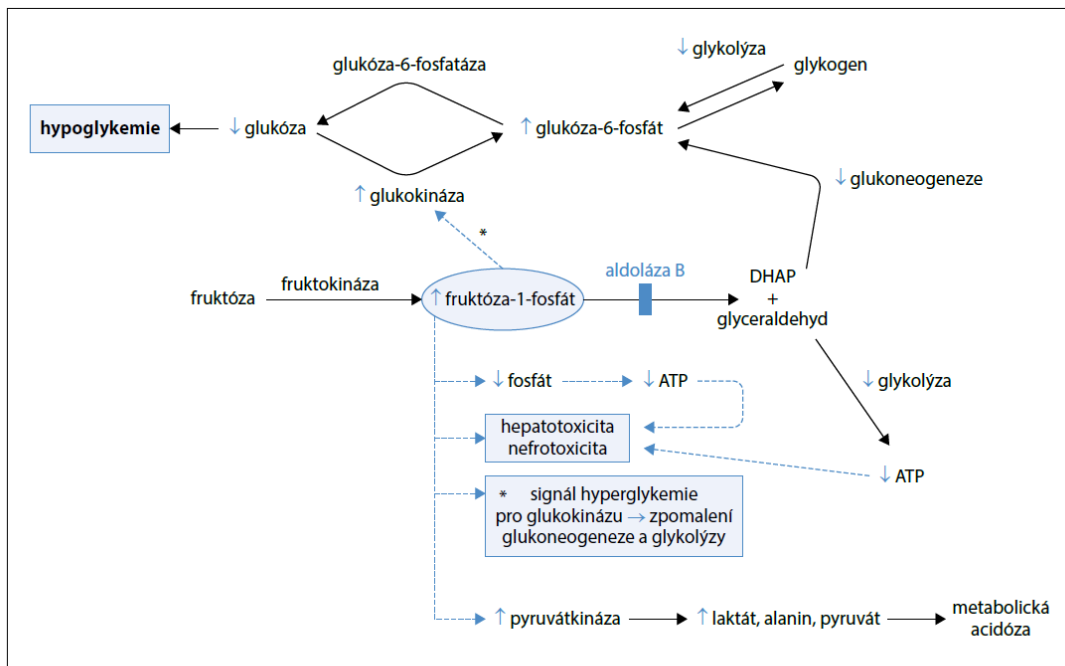
Akutní jaterní selhání s
kombinovanou hyperbilirubinemií
CAVE – *E.coli* sepse

Klasická galactosemie

- » ↑ Galactitol: toxic – játra, ledviny, čočka, mozek
- » ↑ Gal-1-P: ↓ Glu-6-P → Glc; ↓ Glykogenolysis
- » ↓ anorganický fosfát
- » ↓ UDP Gal: ↓ glycosylace proteinů



HFI



Obr. 18.31 Schematické znázornění patofyziologie hereditární fruktóзовé intolerance

ATP – adenosintrifosfát, DHAP – dihydroxyacetonfosfát

Ovoce a zelenina	obsah fruktózy (g) ve 100 g potraviny
Med	39
Rozinky	33
Datle sušené	31
Křížaly	29
Fíky sušené	25
Marmelády	20
Hroznové víno	13,6
Sladké nápoje (soft drinks)	12,5
Švestky sušené	11
Švestky sušené	9
Šípky	8,7
Hrušky	7
Třešně	6,1
Jablka	6
Jablečný džus	5,3
Jahoda	5,3
Ananas	2-5
Banán	2-5

- Hepatomegalie
- Neprospívání
- Hepatopatie/jaterní selhání
- Hypoglycemie
- Fanconiho syndrom

Glykog

glykog
glykog

molek
glykog

Pompeho nemoc (GSD II)

Infantilní forma

- Hypotomie
- Kardiomyopatie

Pozdní forma

- Myopatie
- Res. insuficience

LYSOSOM

GLYKOGEN

GSD II

kyselá alfa-1,4-glukosidáza

GLUKÓZA

CYTOPLAZMA

GSD IX

glykogenfosforylázakináza

fosforyláza B

GSD IV

amyló-(1,4-1,6)-
-transglukosidáza

GLYKOGEN

fosforyláza A

GSD VI

GSD 0

glykogensyntáza

UDP-GLUKÓZA

LIMITNÍ DEXTRIN

GSD III

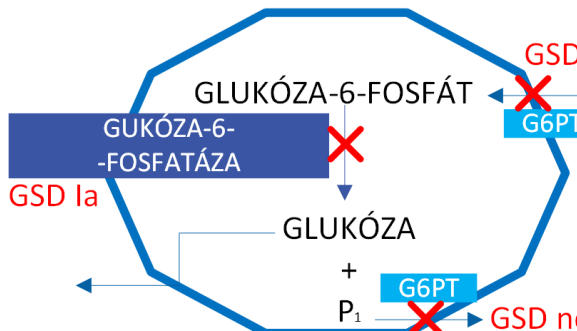
amyló-alfa-1,6-glukosidáza

Jaterní glykogenózy

- Hepatopatie
- Hepatomegalie
- Porucha růstu
- Hypoglykemie
- Dyslipidemie
- Hyperurikemie
- Laktátová acidóza

Svalové glykogenózy

- Myalgie - fenomén 2. dechu
- Rhabdomyolýzy
- Kardiomyopatie



**ENDOPLAZMATICKÉ
RETIKULUM**

GLUKÓZA-6-FOSFÁT

GSD non Ia

GSD Ia

GLUKÓZA-6-FOSFÁT

GLUKÓZA-6-FOSFÁTÁZA

GLUKÓZA

+ P₁

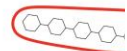
G6PT

GSD non Ia

Krebsův
cyklus

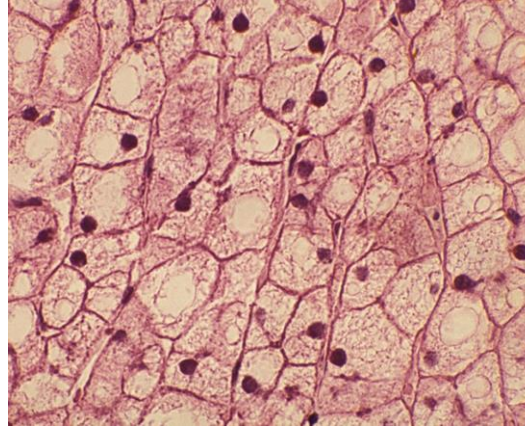
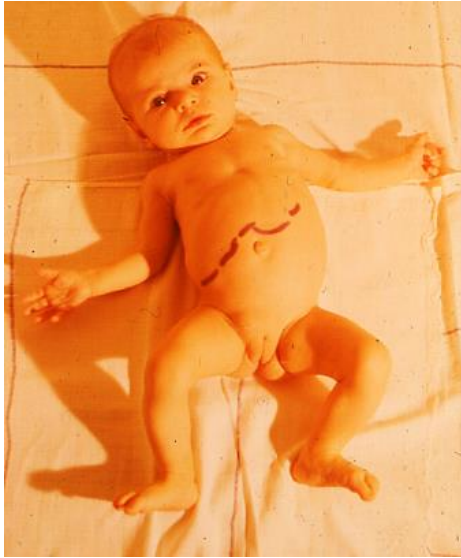
✗ porucha

■ enzym

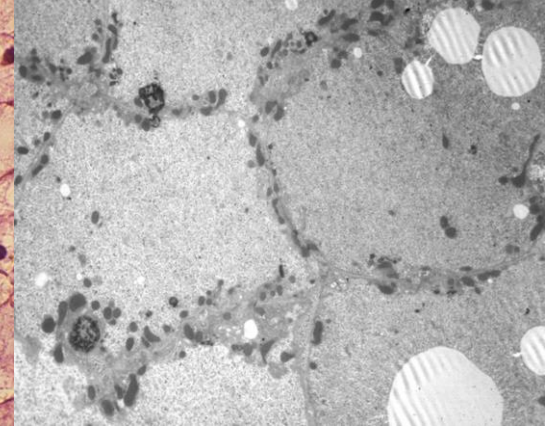


amylóza

Glykogenóza typ Ia

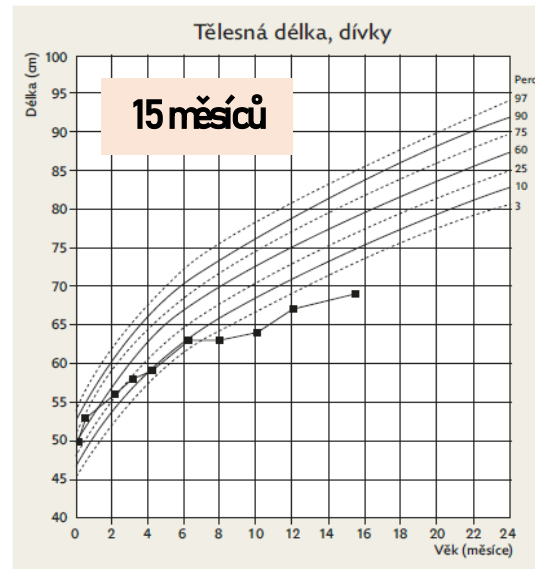


Světelná mikroskopie (H&E, 400x)



ELM (3000x)

- hepatomegalie
- hepatopatie
- porucha růstu
- dyslipidemie
- hypoglykemie
- hyperurikemie
- laktátová acidóza



pozdní dg. ve věku 15 měsíců

Boris Senior, M.D.,* and Liliane Loridan, M.D.

BOSTON, MASS.

April, 1969
The Journal of PEDIATRICS 529

Gluconeogenesis and insulin in the ketotic variety of childhood hypoglycemia and in control children

**Glykogenóza typ Ia –
porucha glykogenolýzy
glukoneogeneze**

GLYCOGEN **stačí na 8-10 hodin
70g glukózy**

GLUCOSE -1-P
GLUCOSE -6-P → GLUCOSE **potřeba 180-250g**

FRUCTOSE -6-P

FRUCTOSE -1,6-DiP

vytvoří 20 - 30g glukózy/den

GLYCEROL → TRIOSE PHOSPHATES

vytvoří 30 – 40 g glukózy/den

PHOSPHOENOLPYRUVATE ← OXALACETATE

LACTATE → PYRUVATE → MALATE

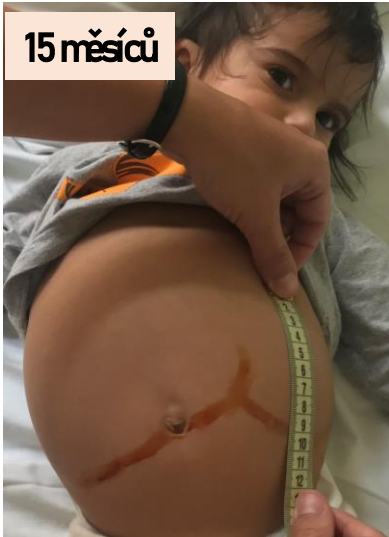
vytvoří 75g glukózy/den

← ACETYL CoA → **AMINO ACIDS**



Glykogenóza typ III

15 měsícu



- hepatomegalie
- hepatopatie
- porucha růstu
- dyslipidemie
- hypoglykemie
- kardiomyopatie/myopatie (GSD IIIa)



4,5 roku

Molecular Genetics and Metabolism Reports 32 (2022) 100904

Contents lists available at ScienceDirect



ELSEVIER

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgmr



Case Report

Improvement in hypertrophic cardiomyopathy after using a high-fat, high-protein and low-carbohydrate diet in a non-adherent child with glycogen storage disease type IIIa

Burcu Kumru Akin^{a,*}, Burcu Ozturk Hismi^b, Anne Daly^c



Summary of publications on dietary intervention and outcomes in GSDIII.

Author/year	Number of patients/age	Dietary treatment	Outcome
Dagli [7]	1 (23 years)	Protein: 30%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Valayannopoulos [8]	1 (2 months)	Lipid: saturated and carbohydrate: 70% Protein: 15%	Cardiomyopathy improved Insulin and CK levels decreased
Sentner [2]	1 (32 years)	Lipid: 65% (with synthetic ketone bodies) Carbohydrate: 20% Protein: 37% to 43%	Cardiomyopathy improved Body mass index decreased
Mayorandan [15]	2 (9, 11 years)	Lipid: 2%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Brambilla [9]	2 (5, 7 years)	Carbohydrate: 61% Protein: 7 g/kg/per day Lipid: 8 g/kg/per day	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Francini-Pesenti [16]	1 (34 years)	Carbohydrate: 0.4 g/kg/per day Protein: 25%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
Marusic [14]	1 (15 years)	Lipid: 60%	Cardiomyopathy improved CK levels decreased
		Carbohydrate: 15% Protein and lipid: allowed ad libitum with olive oils and medium chain triglyceride	Cardiomyopathy improved
		Carbohydrate: limited to 20 g/per day Protein: 11% Lipid: 87%	CK levels decreased
		Carbohydrate: 2%	Cardiomyopathy improved



Glykogenóza typ IX – deficit fosforylázakinázy (PhK)

PhK

Regulační podjednotky

Svalová isoforma *PHKA1* - **GSD IXd**

Jaterní isoforma *PHKA2*, chr. X - **GSD IXa**

PHKB - **GSD IXb**
var.sval, játra, CNS

CALM1, CALM2, CALM3

α

Fosforylace/defosforylace

β

Vápník

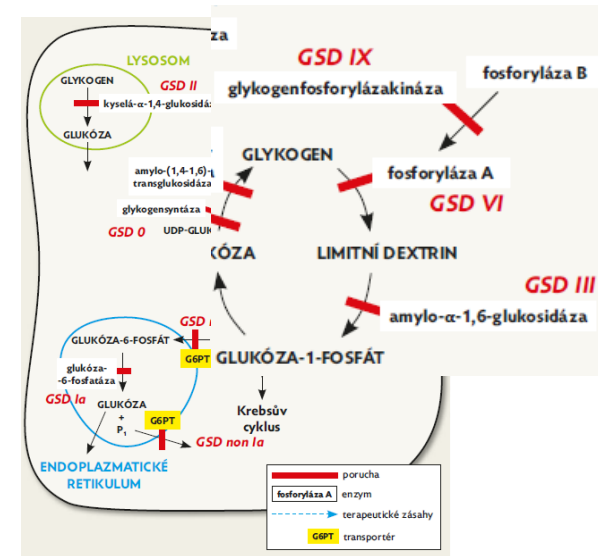
δ

Katalytická podjednotka

γ

Svalová isoforma *PHKG1*

Jaterní isoforma *PHKG2* - **GSD IXc**



Glykogenóza typ IX; n=51 pacientů (45 GSD IXa)

Magner Met al. *in preparation*

Pacienti 1973-2022

ČR 40x

Chorvatsko 5x

Srbsko 5x

Slovinsko 1x

Příznak	Medián	Min/Max
první projev	1,7 let	0-7 let
dg zpoždění	0,5 roku	0-13 let
věk poslední kontroly	14,4 let	1,5-77 let
sledování	8,7 let	0-48,2 let

3,5letý chlapec dg. zpoždění 10m

Výška 92cm (z-2,42SD)

Játra +5cm

ALT 5,06 ukat/l – infekty ↑ 25x

AST 4,87 ukat/l

Chd 6,19 mmol/l

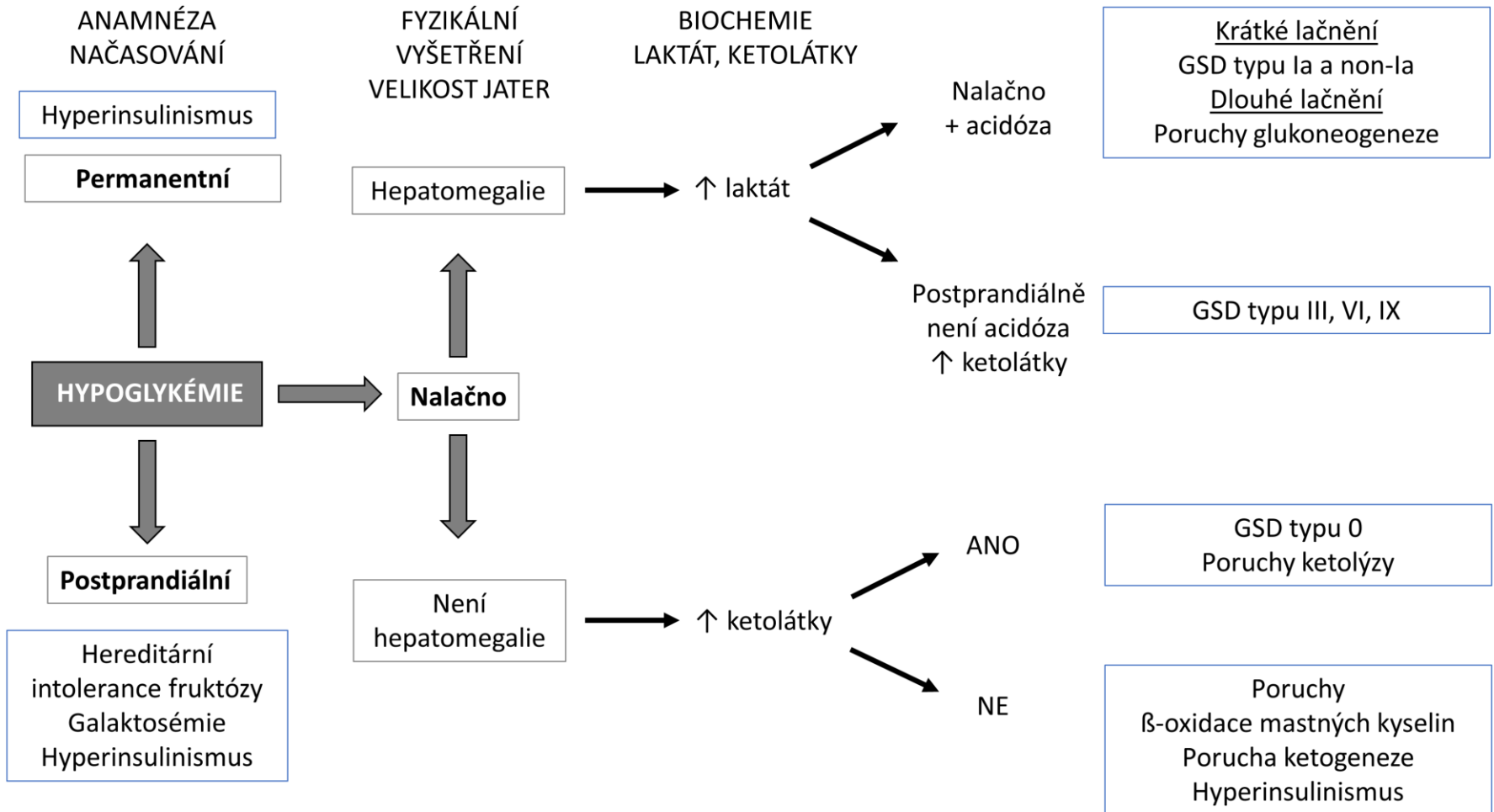
TAG 4,78 mmol/l

↓ glc po 12h lačnění



První příznak	%
hepatomegalie	63
hepatopatie	50
hypoglykemie	23
porucha růstu	17
V době diagnózy	%
hepatomegalie	70
Ø+4 cm pod oblouk	0-12 cm
hepatopatie	87
Ø6x nad horní hranici	0-41x
hypoglykemie	45
porucha růstu	31

Diagnostický přístup k hypoglykemiím



Vysvětlivky: GSD, Glykogenóza

Pompeho nemoc – deficit kys. lysosomální alfa-1,4-glukosidázy

7 měsíců

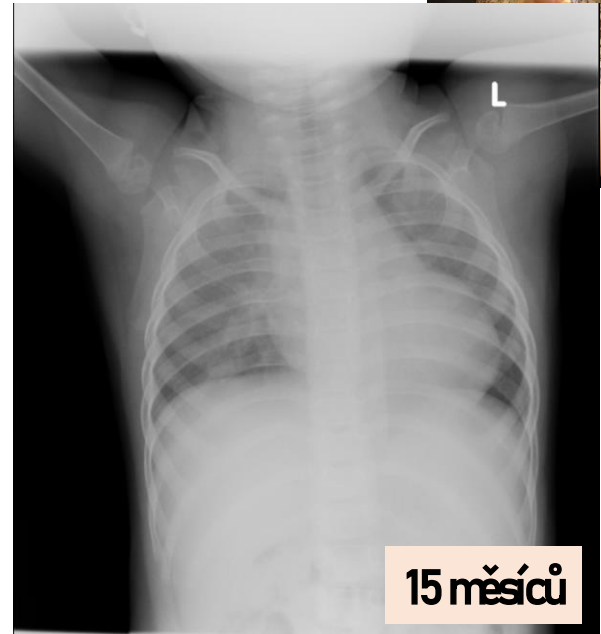


infantilní forma

- těžká hypotonie (floppy)
- hypertrofická KMP
- hepatomegalie



alglukosidáza alfa
avalglukosidáza alfa



15 měsíců

Pompeho nemoc – deficit kys. lysosomální alfa-1,4-glukosidázy

Studie 11 dětí s infantilní formou PD přeživších na ERT

(Prater et al. 2012)

- pozitivní prognostické markery: časné zahájení ERT, CRIM+
- zlepšení srdečních parametrů a hrubé motoriky
- komplikace: nosová řeč, reziduální svalová slabost, ptóza, osteopenie, porucha sluchu, dysfágie, risk arytmie

Nejúspěšnější kombinace imunomodulační léčby a ERT při výskytu protilátek

rituximab and metotrexat±IMG

(Messinger et al. 2012; Mendelsohn et al. 2009)

Studie 27 dětí s infantilní formou PD přeživších na ERT

- Stabilní srdeční funkce po dobu 10 let

International Journal of Cardiology 380 (2023) 65–71



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

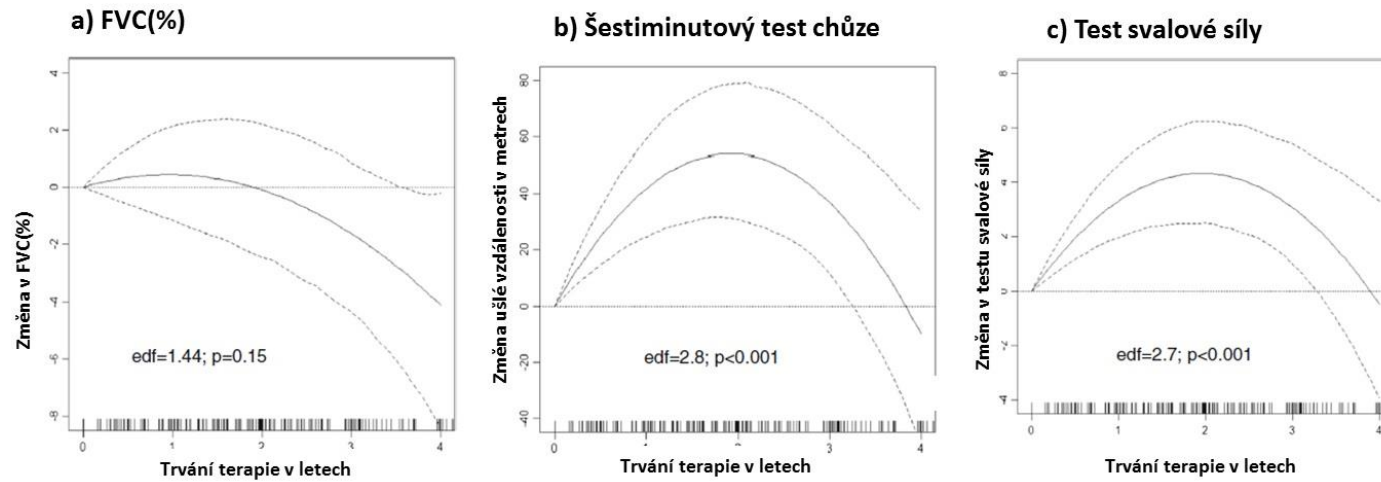


Effects of enzyme replacement therapy on cardiac function in classic infantile Pompe disease

L.E. Scheffers^{a,b,1,*}, R. Kok^{a,1}, L.E. van den Berg^{a,b,f}, J.M.P. van den Hout^b, E. Boersma^c, C.I. van Capelle^a, W.A. Helbing^{a,d,e}, A.T. van der Ploeg^b, L.P. Koopman^a

Pompeho nemoc – adultní forma

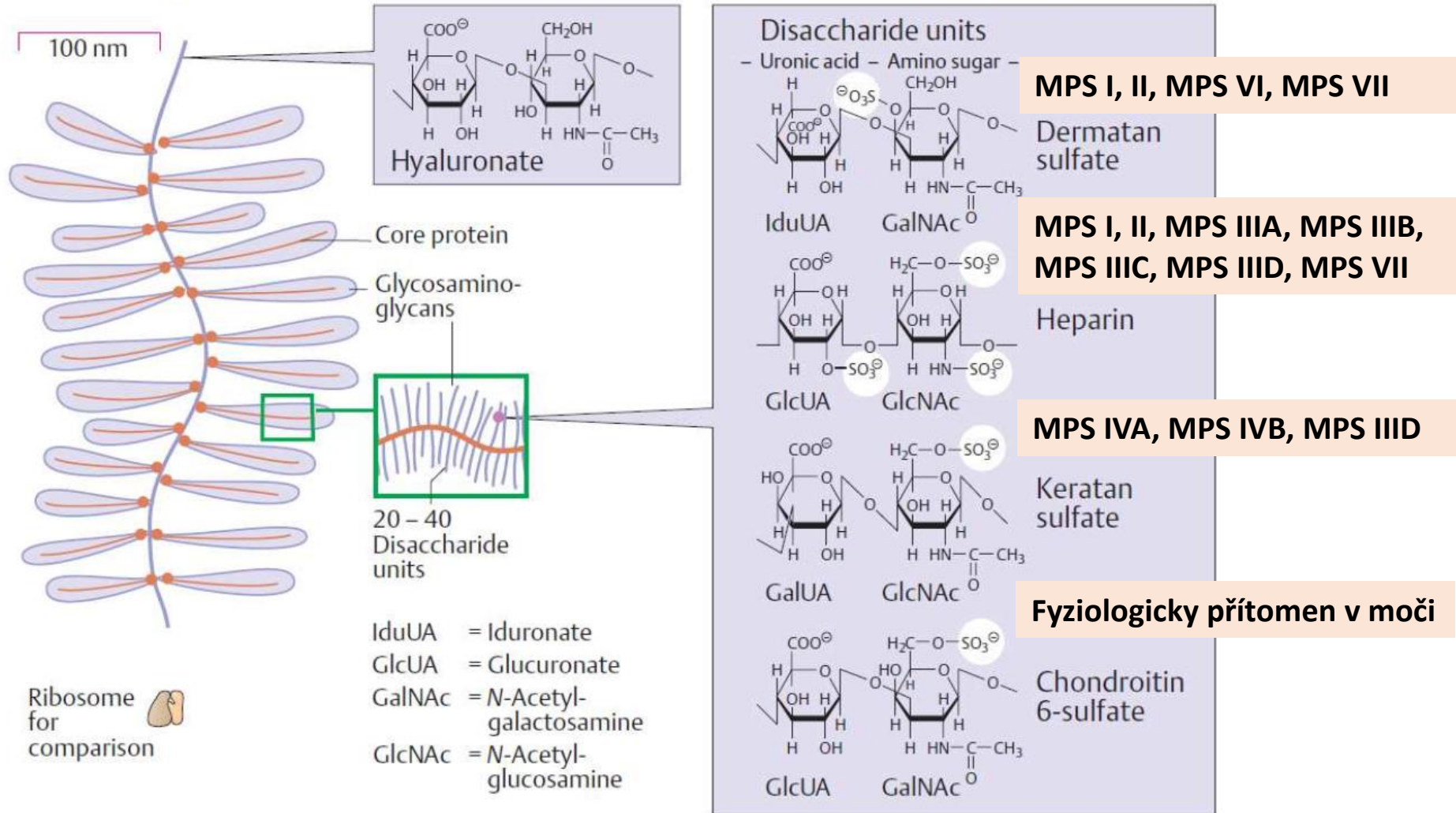
62 dospělých pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci



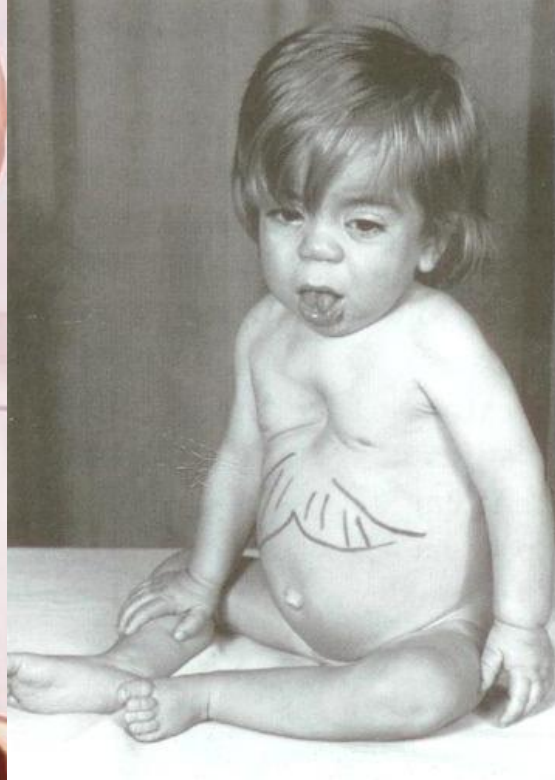
Zlepšení 6minutového testu chůze a svalové síly ($p < 0.001$) na ERT Zlepšení pozorováno první dva roky léčby.

LSD – mukopolysacharidózy (MPS)

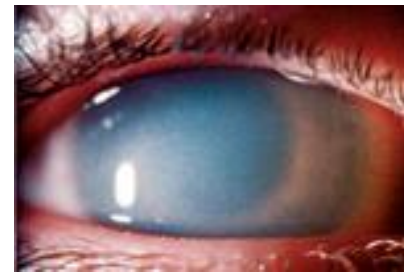
- C. Proteoglycans



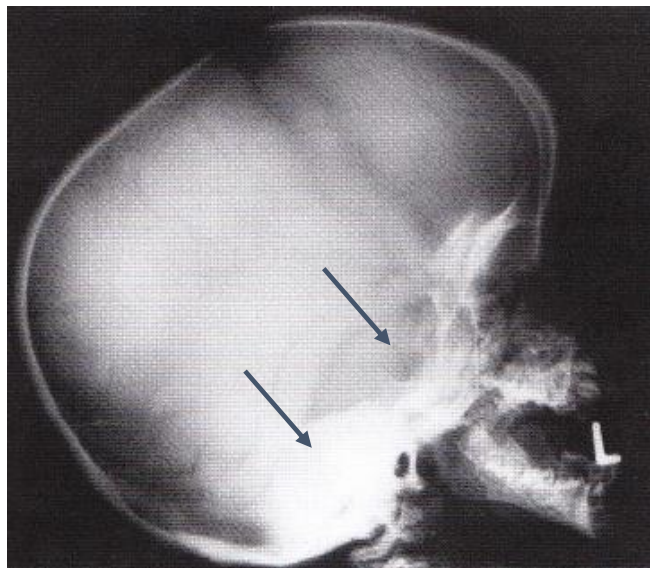
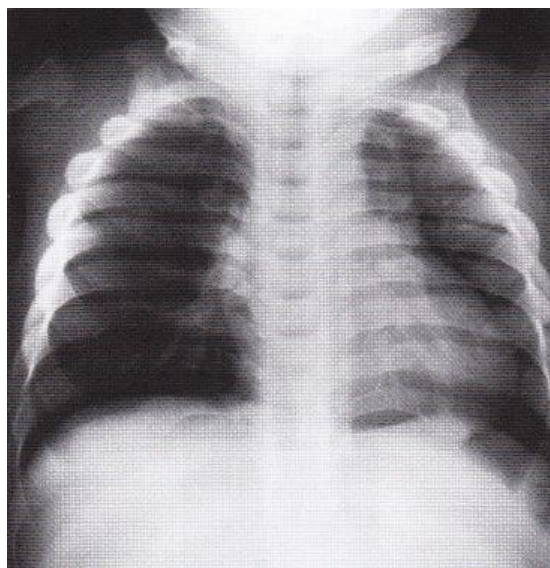
LSD – mukopolysacharidózy (MPS)



- Makrocefalie
- Klenuté čelo
- Vystouplé nadočnic. oblouky
- Bohaté obočí
- Hypertelorismus
- Sedlovitý nos
- Anteverze nostril
- Makroglosie
- Hyperplázie gingiv
- Hyperkyfóza, deformita sterna
- Pupeční kýla
- Dráповitá ruka, široké zápěstí
- Časté otitidy, opakované AT



LSD – MPS – dysostosis multiplex



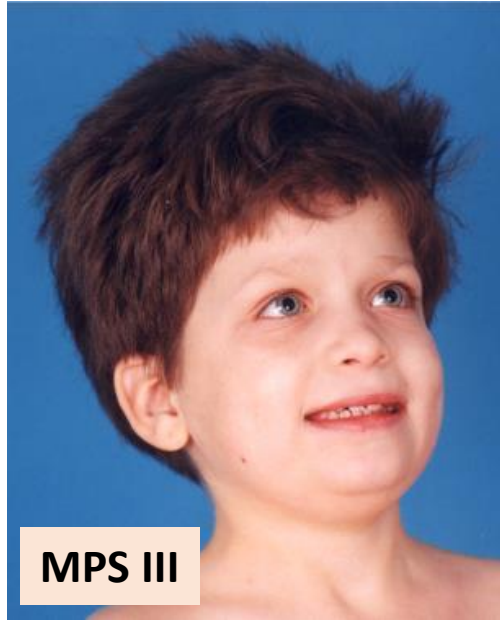
Lysosomální strádavá onemocnění



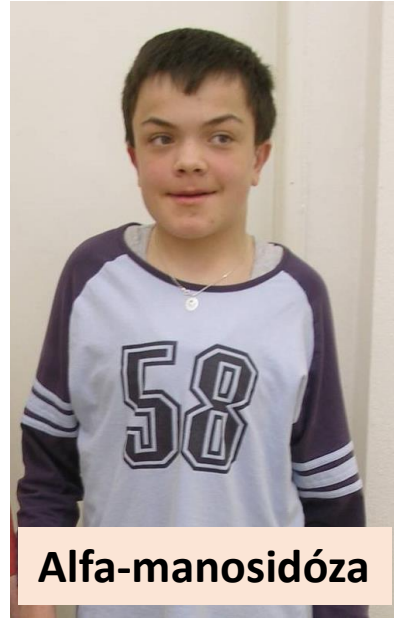
MPS I (Sheie)



MPS I (Sheie)



MPS III



Alfa-manosidóza



Alfa-manosidóza

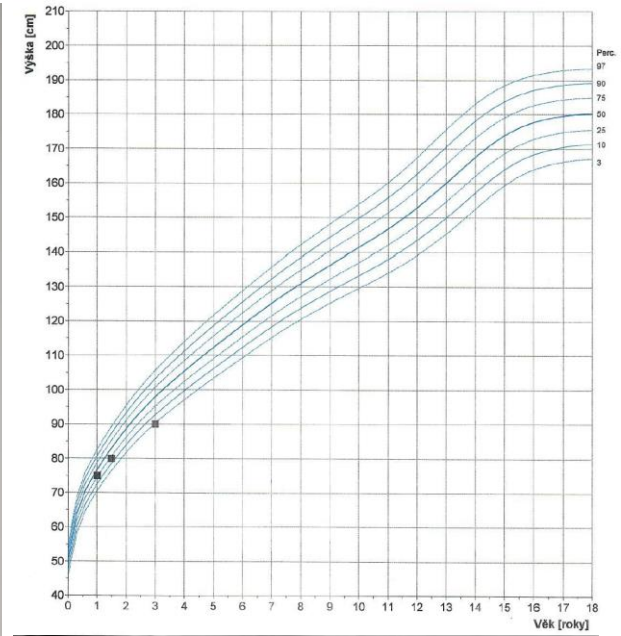
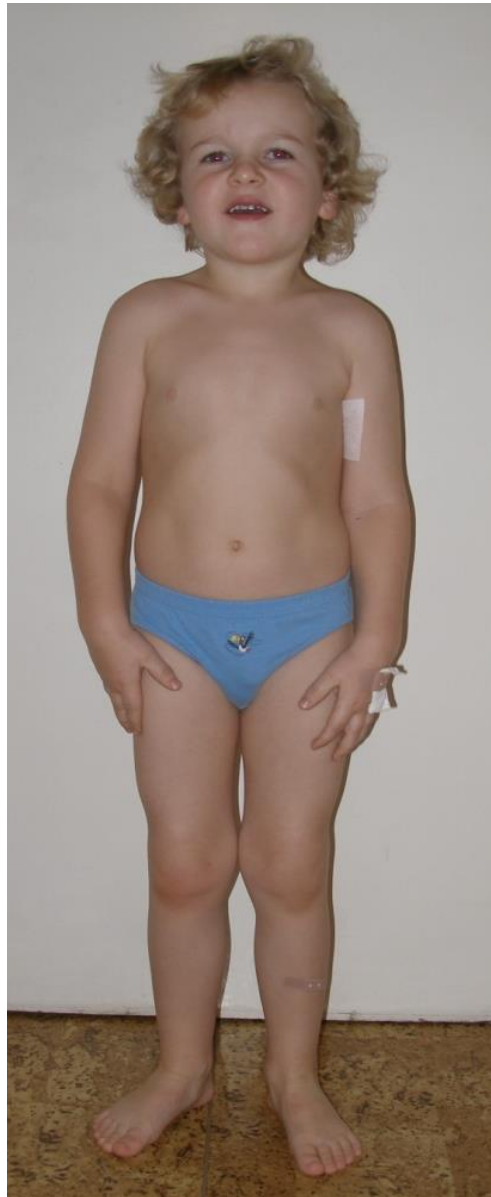
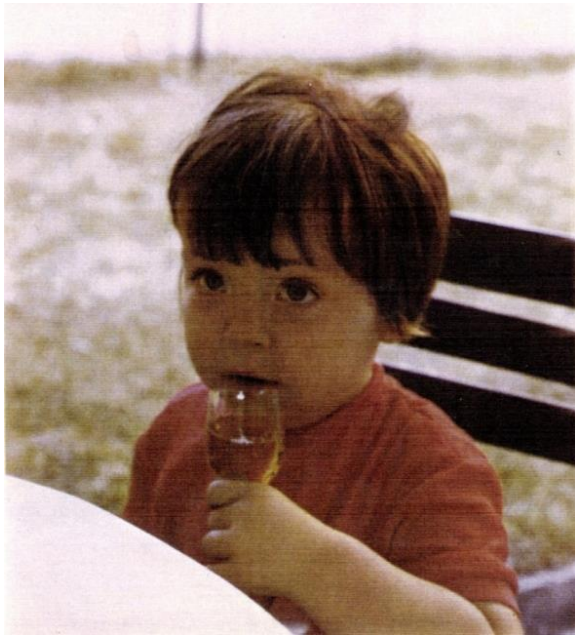


Alfa-manosidóza



MPS III

Lysosomální střádavá onemocnění



Pozdní diagnóza

1 den



5 měsíců



14 měsíců



RTG páteř



9 měsíců



11 měsíců



KPDPM VFN je členem MetabERN

MetabERN je Evropská referenční síť pro vzácná dědičná metabolická onemocnění

92 poskytovatelů zdravotní péče v 27 zemích a 41 patientských organizací

Web uvádí podrobnosti o cílech, aktivitách a poskytuje i edukační materiály

[MetabERN: European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders \(ern-net.eu\)](http://ern-net.eu)

VFN je jediným pracovištěm této sítě v ČR a slouží jako Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dědičná metabolická onemocnění (Věstník MZ ČR 1/2022)



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

🌐 **Network**
Hereditary Metabolic
Disorders (MetabERN)

● **Member**
Všeobecná fakultní
nemocnice v Praze —
Česká republika

Děkuji za pozornost

