



UNIVERZITA KARLOVA

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

ÚSTAV PATOLOGICKÉ FYZIOLOGIE

12853 PRAHA 2, U Nemocnice 5

Přednosta: Doc. MUDr. Martin Vokurka, CSc.

# Vrozené poruchy metabolismu

Doc. RNDr. Marie Hubálek Kalbáčová, Ph.D.

**Ve spolupráci s lékaři z Kliniky dětského a dorostového lékařství**

Prof. MUDr. Viktor Kožich, CSc.

MUDr. RNDr. Pavel Ješina, Ph.D.

MUDr. Martin Hřebíček, Ph.D.



# Vrozené poruchy metabolismu

Co to je?

J Inherit Metab Dis (2015) 38:1003–1006  
DOI 10.1007/s10545-015-9893-x



EDITORIAL

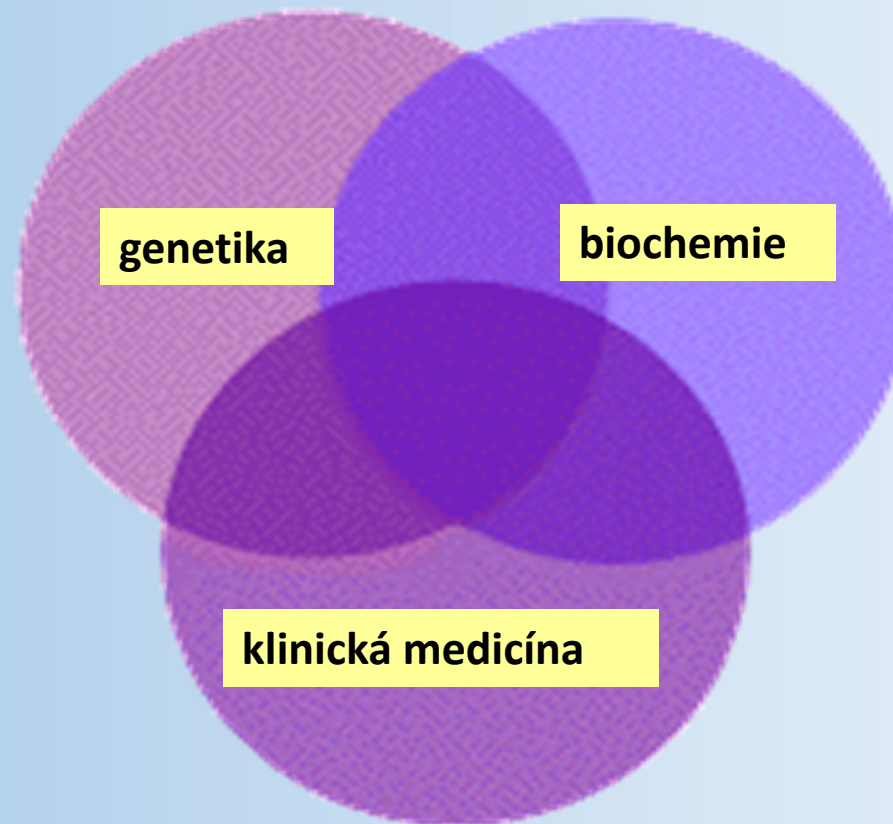
## Quo vadis: the re-definition of “inborn metabolic diseases”

Eva Morava<sup>1,2</sup> · Shamima Rahman<sup>3</sup> · Verena Peters<sup>4</sup> · Matthias R. Baumgartner<sup>5</sup> ·  
Marc Patterson<sup>6</sup> · Johannes Zschocke<sup>7</sup>

The JIMD will retain its focus on conditions affecting the **biosynthesis or breakdown of substances within specific pathways, recognizable by specific biochemical tests.**

**Biosyntéza nebo rozložení látek pomocí specifických drah, které jsou rozpoznatelné specifickými biochemickými testy**

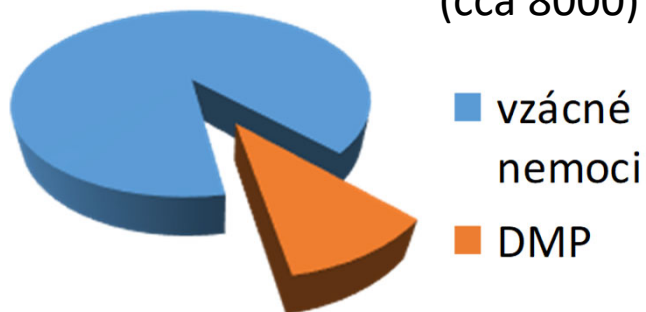
# Biochemická genetika = DMP



# Dědičné metabolické poruchy

## Vzácné nemoci (výskyt <1:2000)

(cca 8000)



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

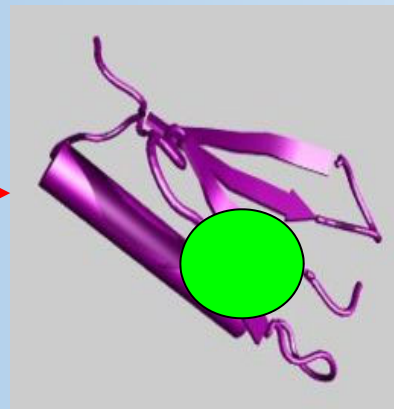
- DMP = cca 1/10 vzácných nemocí
- cca 1400 nosologických jednotek
- souhrnný výskyt nejméně 1:500
- v obvodu každého praktického lékaře jsou nejméně 1-2 pacienti s DMP
- cca 30% nemocí je léčitelných (100 nemocí dobře léčitelných)

# Dědičné metabolické poruchy

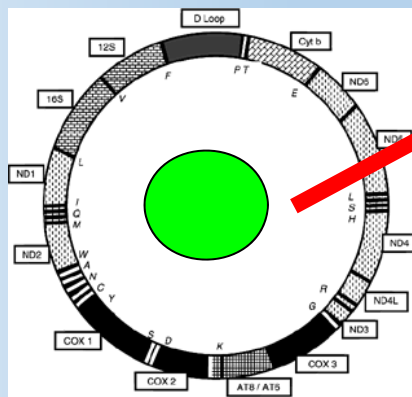
genomová DNA



obvykle AR, X-vázané

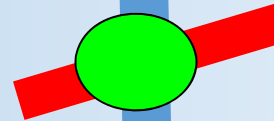


obvykle enzym

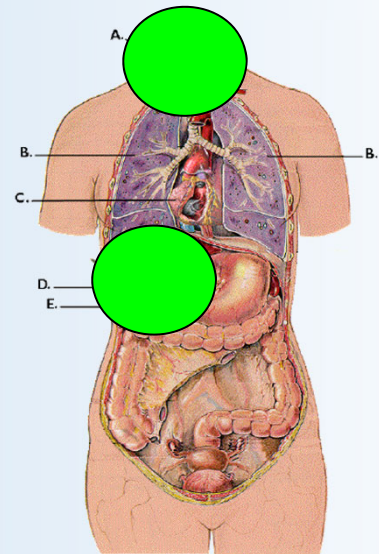


mitochondriální DNA

substrát



produkt



Klinicky variabilní

# Mechanismy u DMP

## Metabolismus

- Sacharidy
- Lipidy
- Nukleotidy
- Aminokyseliny
- Energie
- Biosyntéza a metabolismus glykanů
- Kofaktory a vitamíny

## Zpracování genetické informace (Genetic information processing)

- Transkripce
- Translace
- Balení, třídění a degradace
- Replikace a opravy

## Zpracování podnětů z okolí buňky (Environmental information processing)

- Membránový transport
- Přenos signálu

## Buněčné procesy

- Transport a katabolismus
- Buněčný růst a smrt
- Buněčná společenství
- Buněčný pohyb

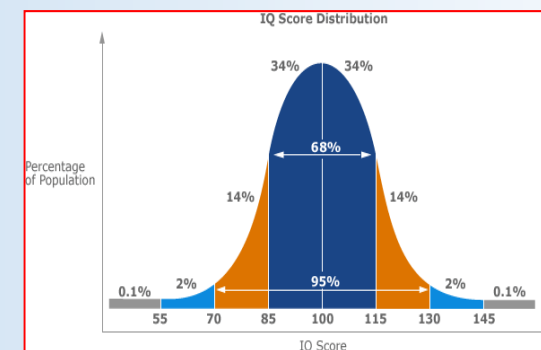
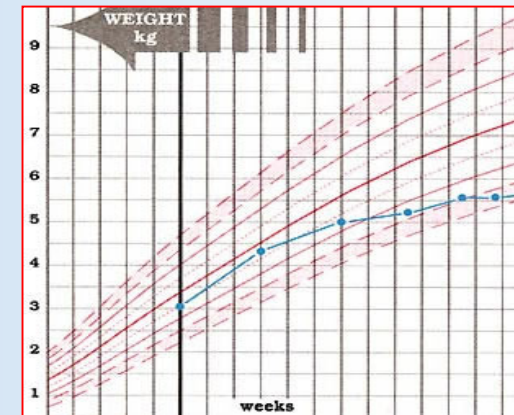
# Klinika DMP-(ne)specifita příznaků

specifické



př.  $\text{NH}_3$ , kys.močová

nespecifické



<http://gatsome.com/images/iq.gif>

<http://www.saratogaschools.org/AcademicServices/MiddleSchool>

[http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/pediatrics\\_genetics/941088-943343-507.jpg](http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/pediatrics_genetics/941088-943343-507.jpg)



# Výskyt DMP

- novorozenecký screening (10-40 DMP) (15 DMP v ČR)

1:800-1:4 000

- selektivní screening (cca 1000 nemocí)

- nejméně 1:500-1:1 000



- frekvence asymptomatických heterozygotů pro DMP

- nejméně 1:15

- populačně specifické DMP

- Finsko (lysozomální poruchy)

- Slovensko (alkaptonurie)

- Quebec (tyrosinemie)

- Aškenazská židovská populace (lysozomy)



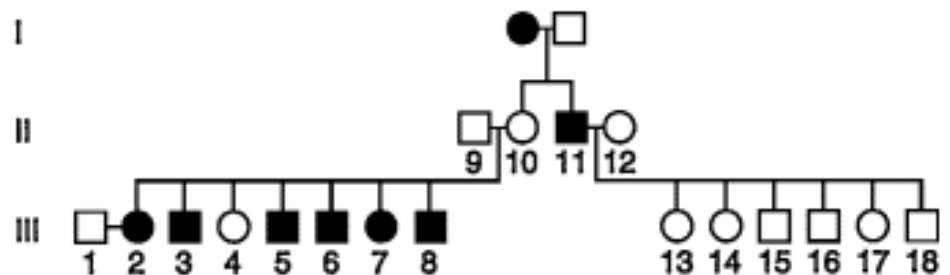
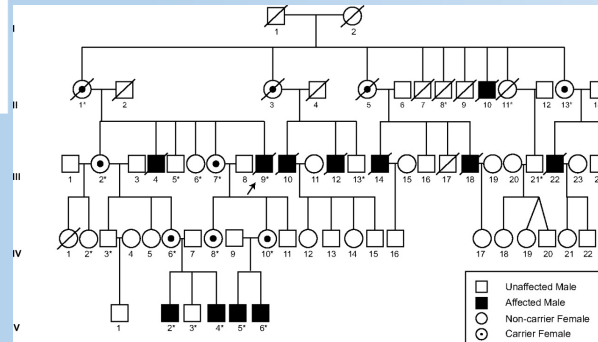
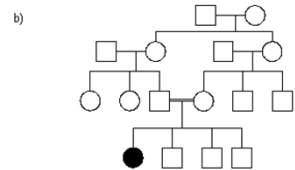
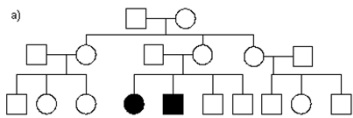
# DMP - signály

- Rodinná anamnéza – konsanguinita, podobný průběh nemoci u příbuzných, neobjasněné úmrtí příbuzných
- Onemocnění považované původně za běžné neodpovídá na standardní léčbu
- Multisystémové onemocnění
- Průběh nemoci ovlivněný zevními faktory/potravou
  - katabolismus
  - hladovění
  - příjem proteinů nebo cukrů (galaktóza, fruktóza)
  - námaha
- Nevysvětlitelné laboratorní odchylky při běžných vyšetřeních

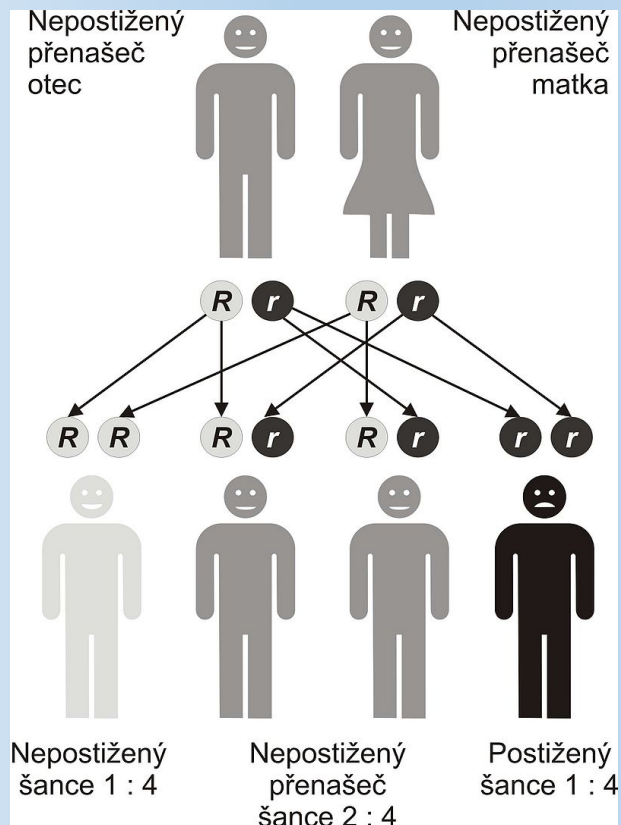
# Dědičnost DMP

Mendelovská dědičnost

- Autosomálně recesivní
- X-vázaná
- Maternální přenos mitochondriálních poruch

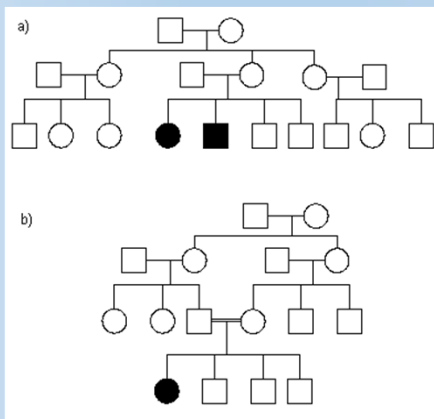


# Autosomálně recesivní dědičnost DMP

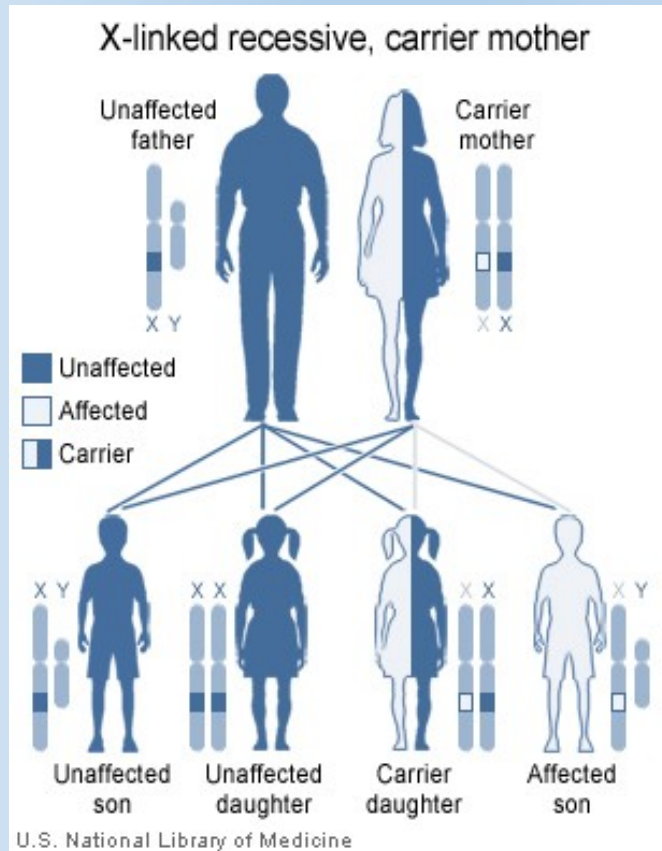


- geny na autozomech (nepohlavních chromozomech)
- znak podmíněný recesivní alelou
- fenotypový projev u recesivních homozygotů (aa)
- heterozygoti bez klinického projevu (Aa) - přenašeči

- Typická pro většinu DMP
- Pomýšlí se na ní při postižení více sourozenců nebo příbuzenském sňatku
- Detekce heterozygotů obtížná na úrovni metabolitů či enzymů
- Snadná detekce na úrovni genu



# X-vázaná dědičnost DMP

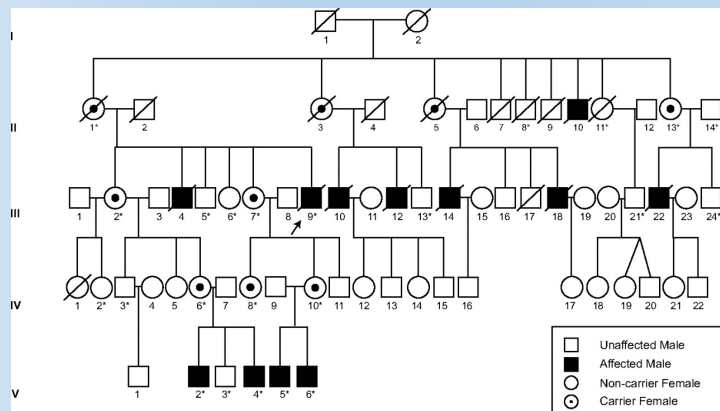


- geny na pohlavních chromozomu X
- muž je hemizygot (XY)
- fenotyp podmíněn jen jednou alelou

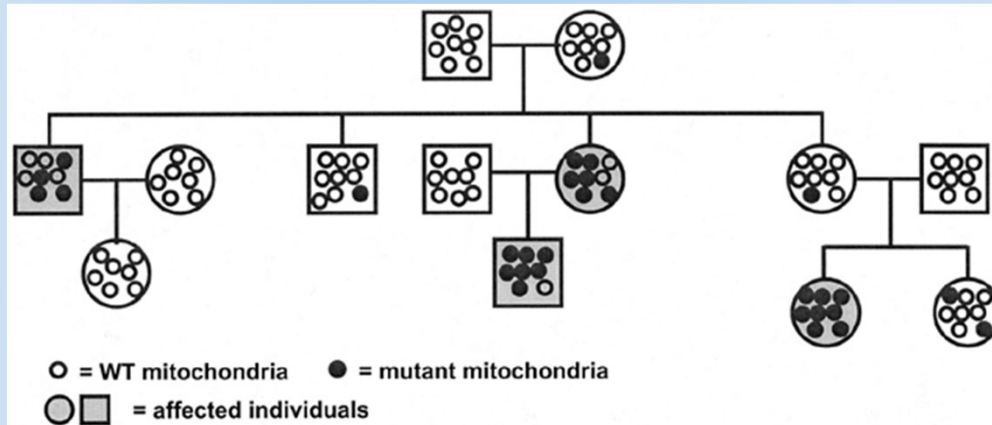
- méně častý typ dědičnosti u DMP (OTC, Fabry, MPS II..)
- typické postižení hemizygotů
- heterozygotky mohou být symptomatické při inaktivaci zdravého X-chromosomu

## Příklady

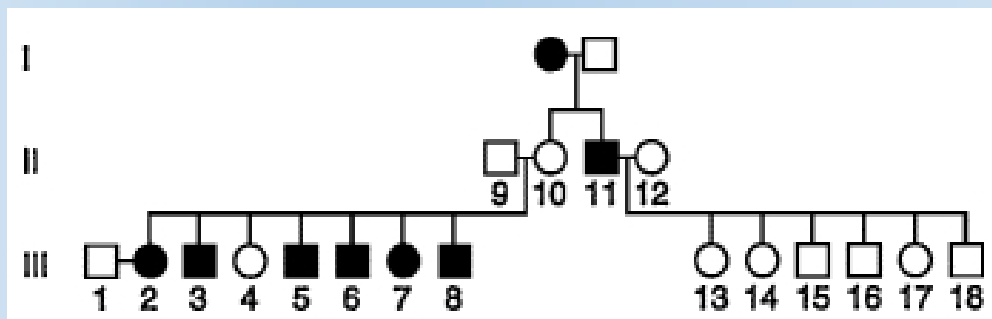
- 30% nosiček pro mutace v genu OTC je symptomatických,
- nosičky pro Fabryho nemoc jsou často symptomatické s pozdním a mírným průběhem nemoci



# Maternální dědičnost (mitochondriální dědičnost)



- Přenos mtDNA téměř výhradně v cytoplasmě vajíčka
- Náhodné rozdělení mutantní a normální mtDNA (heteroplasmie)
- Variabilita klinické tíže u potomků
- Různý časový nástup, různé orgány
- Prenatální ani preimplantační diagnostika není možná



# Genotyp versus fenotyp

## Discontinuous variation



purple flower



white flower

## Continuous variation



Seed color red to white

- Monogenní onemocnění jsou víceméně myšlenkový konstrukt
- Většina znaků má oligogenní dědičnost
- Efekty jako X-inaktivace, imprinting, epigenetické změny
- Kontinuum fenotypů dle lokalizace a efektu mutací

# Interakce genotyp X prostředí (dieta)

## Fenylketonurie



Irene  
diagnostikovaná 3  
dny po porodu

Irenina sestra  
diagnostikovaná pozdě (konec  
1.roku života, křeče,  
psychomotorická retardace)



Dcera Irene  
po úspěšně léčené mHPA

**Stejný genotyp, ale různý fenotyp (obsah Phe v dietě)**



# Základní skupiny DMP

**Aminoacidopatie - Fenyketonurie a hyperfenylalaninémie - nejčastější**

Jiné aminoacidopatie a organické acidurie

**Poruchy beta-oxidace mastných kyselin** -nedostatečná tvorba ketolátek při hladovění s následnou hypoglykemií či intolerancí svalové námahy

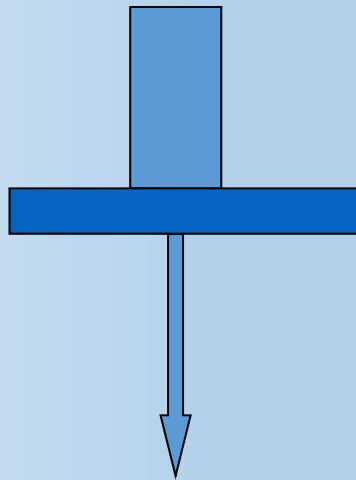
**Poruchy metabolismu sacharidů a glykosylace** – poruchy ve zpracování Gal a Fru  
- hepatopatie a generalizovaná tubulopatie

**Lysozomální nemoci** – hromadění komplexních molekul, multisystémová onemocnění

**Mitochondriální nemoci** – porucha funkce enzymů dýchacího řetězce, multisystémová onemocnění

# Patofyziologie metabolitů u DMP

substrát



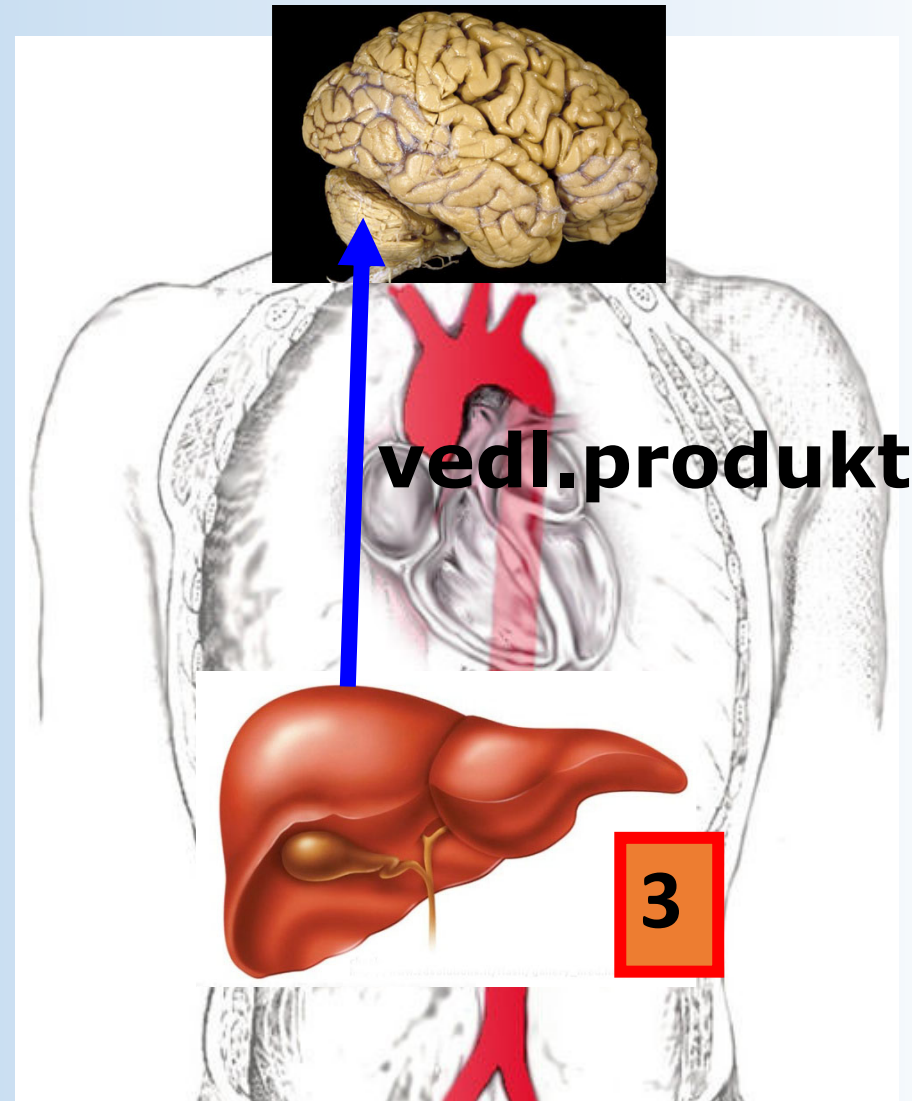
produkt

1

<1500 Da

>1500 Da

2



## Nemoci malých molekul (< 1 500 Da)

- Způsobeny poruchami látek přiváděnými exogenně stravou (AK z bílkovin, sacharidy, mastné kyseliny)

**Projev** – akutní projevy, zvýšený projev při zvýšených energetických nárocích (horečka, námaha)

- funkční odchylky (změny chování) než strukturální abnormality

### Léčba

- Dietní omezení látek, které neumí pacient zpracovat
- Zvýšený přívod látek, které neumí pacient produkovat
- Podávání vitamínů (kofaktorů enzymatických reakcí) (někdy pomáhá)

## Nemoci komplexních molekul (> 1 500 Da)

- Způsobeny poruchou tvorby, transportu nebo odbouráváním endog. syntetizovaných složitých makromolekul (glykosaminoglykany, glykoproteiny, glykolipidy, ...)

**Projev** – abnormalita buněčných membrán a organel (lysozomy, peroxizomy)

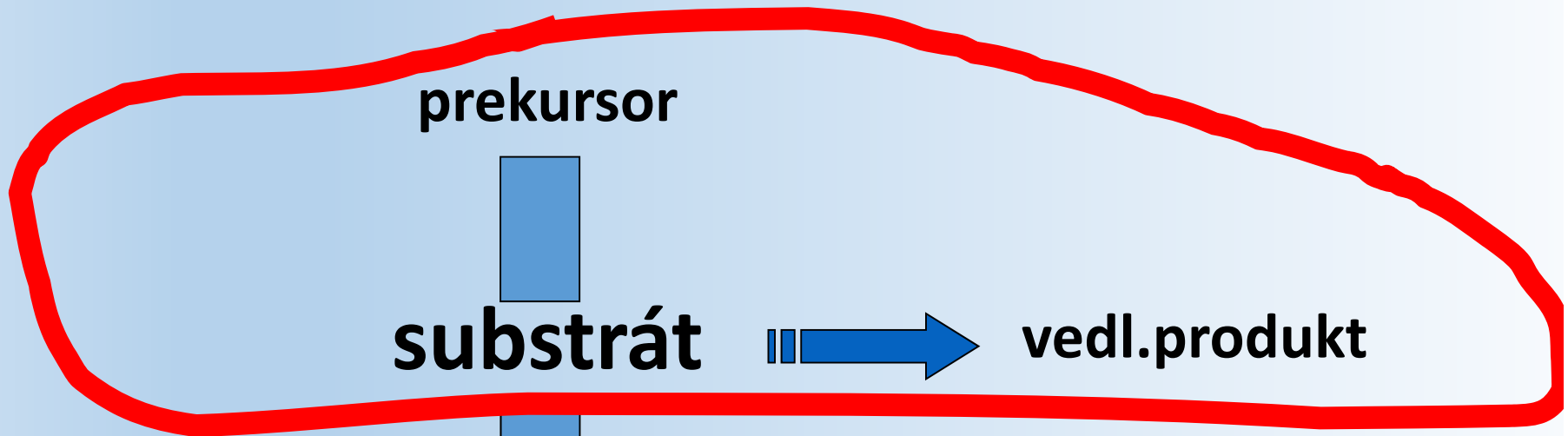
### Léčba

- Symptomatická (většinou)
- Enzymová substituční terapie (Gaucherova nemoc, Fabryho nemoc, Pompeho nemoc)

# Nemoci malých a komplexních molekul

|                            | < 1 500 Da<br>(malá molekula)<br>(aminokyseliny,<br>porfyrin, purin,<br>neurotransmitery,<br>kovy (Mn, Cu),...) | > 1 500 Da<br>(komplexní molekula)<br>(glykogen,<br>sfingolipidy, GAG,<br>mukopolysacharidy,<br>cholesterol,...) |
|----------------------------|---|--|
| Akutní toxicita            | Ano   | Ne   |
| Chronická progrese         | ±   | Ano  |
| Lokalizace                 | Cytosol, ECT  | membrány   |
| Strukturální dopady        | Ne  | Ano  |
| Diagnostika                | Krev, moč   | Tkáně (moč)  |
| Původ                      | Exogenní  | Endogenní  |
| Léčba – dieta,<br>vitamíny | Úspěšná   | Neúčinná   |
| zhoršení                   | Po jídle, po námaze   |  |

# Hromadění substrátů



## Příklady:

- Phe a Phe-deriváty
- amoniak
- cystin v moči (cystinosa, cystinurie)
- mukopolysacharidy

# Hyperfenylalaninémie/fenylketonurie (HPA/PKU)



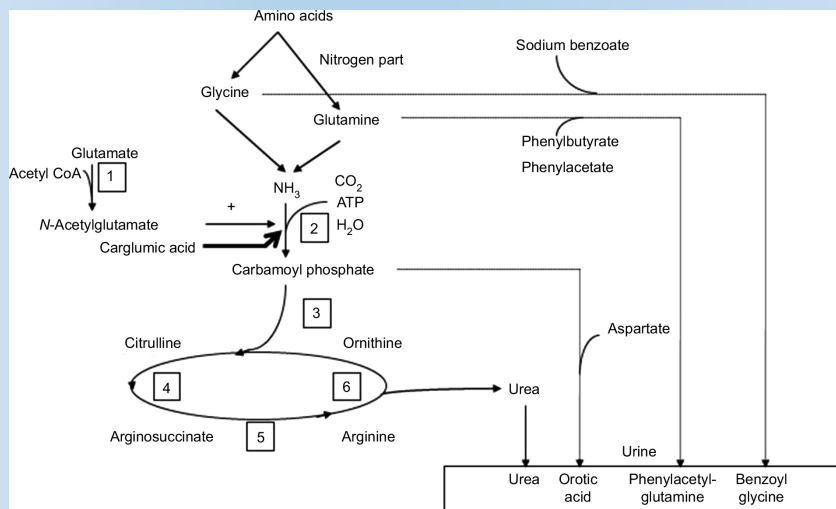
**Boy with untreated PKU**

- Porucha metabolismu Phe
- u nás výskyt cca 1:6 000
- mentální retardace, poruchy chování
- epilepsie
- typický zápach-myšina
- světlá pigmentace, ekzémy
- variabilita biochemické a klinické tíže: mírná HPA, PKU
- maternální HPA poškozují plod
- Léčba: snížený přívod Phe, BH4

# Hyperamonémie



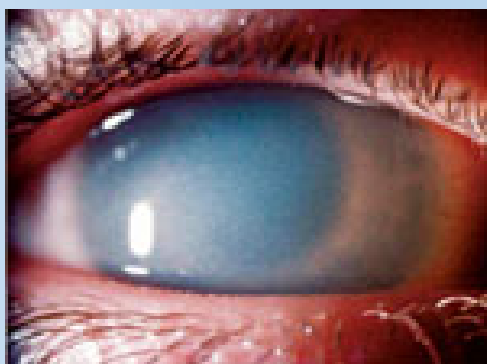
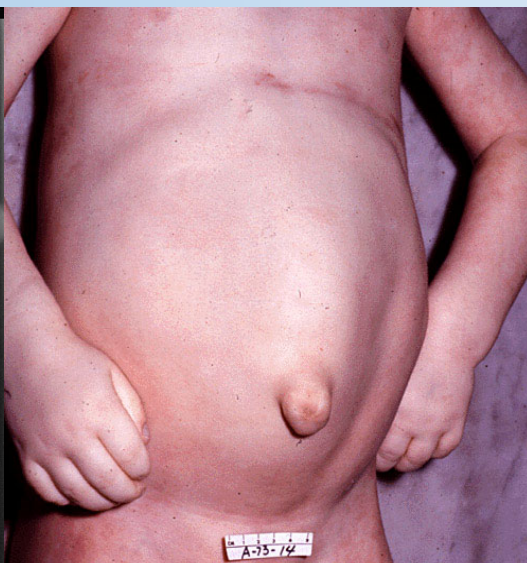
- Poruchy cyklu močoviny
- Zvýšený amoniak v krvi
- Četnost poruch cyklu močoviny 1:30 000
- Edém mozku, křeče, hypotonie a kóma způsobené hyperamonémií
- Průběh- akutní novorozenecký, pozdní forma, intermitentní varianta
- Léčba: eliminace, dieta, benzoát/PheBut, transplantace jater



<http://www.healingmatthew.com/wp-content/uploads/2013/12/180adjusted.jpg>



# Multisystémové onemocnění pojiva (mukopolysacharidózy)

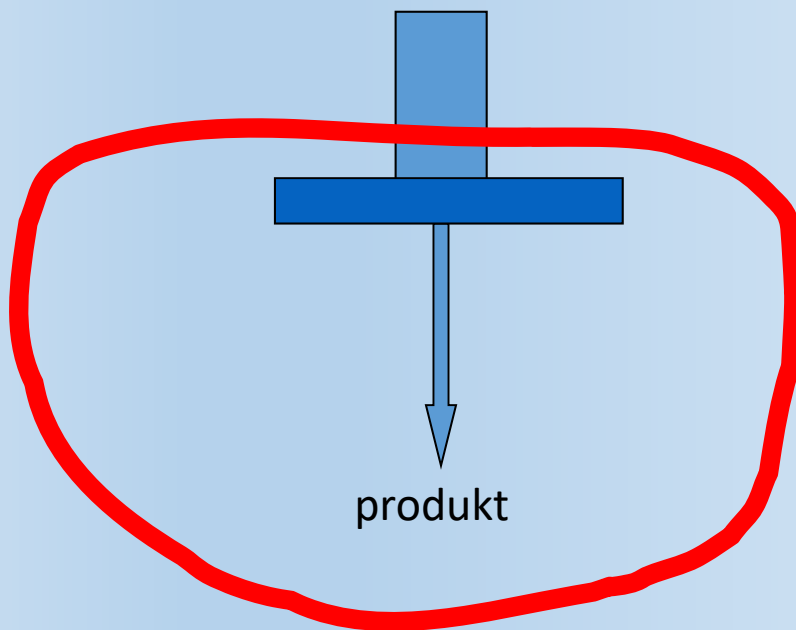


<http://eyepathologist.com/images/KL1771.jpg>

[http://deti.msk.ru/plaxin\\_egor.jpg](http://deti.msk.ru/plaxin_egor.jpg)

<http://myweb.lsbu.ac.uk/dirt/museum/margaret/438-1811-2640151.jpg>

# Chybění produktu



## Příklady:

- glukóza u glykogenóz
- ketolátky u poruch beta-oxidace mastných kyselin
- tyrosin u fenylketonurie
- ATP u mitochondriálních nemocí
- glykoproteiny u CDG nebo galaktosemie

# Intolerance hladovění - Glykogenóza I



- Hromadění glykogenu v tkáni nebo jeho abnormální struktura
- Porucha uvolňování glukosy-  
hypoglykemie nalačno
- Neprospívání, zvětšení břicha při hepatomegalii
- Kardiomyopathie a myopathie
- Léčba - frekventní strava
  - omezení živočišných tuků, laktózy, sacharózy a fruktózy
  - kalorická potřeba hrazena maltodextrinem
- ev. transplantace srdce

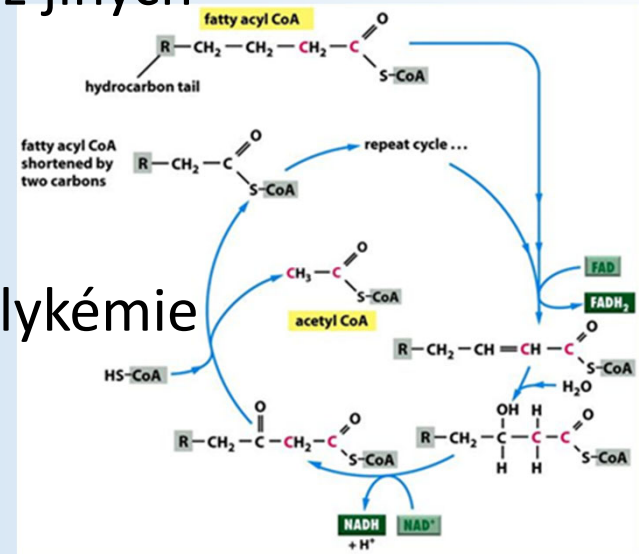
# Deficit MCAD

## (porucha beta-oxidace mastných kyselin)



- hromadění MK a jejich toxických derivátů, nedostatečná tvorba energie
- frekvence v Evropě 1:20,000
- hypoglykémie při dlouhém hladovění, může být smrtelná
- snížená tvorba ketoláttek
- mimo ataky obvykle bez jiných klinických komplikací

- Léčba: prevence hypoglykémie



# Dodání chybějícího produktu

- **Přímo produkt blokové reakce**
  - Obohacování směsi AMK (Tyr u PKU)
  - Glukosa u GSD
- **Distální obejití bloku**
  - Glukosa u poruch beta-oxidace MK
  - MCT (medium-chain-triglycerid) oleje u poruch beta-oxidace dlouhých MK
  - Uridin u orotové acidurie
  - Obohacování směsi AMK (Cys u deficitu CBS, Tyr u PKU)

# 1400 DMP v kostce - příklady

|                     | Malá molekula<br>(aminokyseliny, profyrin,<br>purin, neurotransmitery,<br>kovy (Mn, Cu),...)  | Komplexní molekula<br>(glykogen, sfingolipidy, GAG,<br>mukopolysacharidy,cholest<br>erol,...)                                  |
|---------------------|---|--|
| Hromadění substrátu | Intoxikace po<br>nevhodném jídle<br>•Aminoacidopatie<br><b>TOXICITA</b><br>•Organické kyseliny                                      | Postnatální střádání<br>•Lysozomální nemoci<br>•Glyk...<br><b>STŘÁDAVÁ<br/>ONEMOCNĚNÍ</b>                                      |
| Chybění produktu    | Nefungující syntéza nebo<br>transport některých<br><b>INTOLERANCE<br/>HLADOVĚNÍ ČI<br/>SVALOVÉ PRÁCE</b><br>•Mitochondriální nemoci | Syntéza a recyklace<br>molekul...<br>int...<br>v...<br>•Ge...<br><b>PORUCHY<br/>VÝVOJE<br/>ORGÁNŮ</b><br>•peroxizomální nemoci |



# Léčba DMP

> 1400 DMP

1/3 DMP „léčitelná“ (dobrá prognóza pro 100+ DMP)

Efektivita a náklady jsou variabilní

Genetické poradenství obvykle možné

Novorozenecký screening možný pro řadu DMP

- Symptomatická léčba
- Léčba ovlivněním metabolické dráhy
- Léčba primárního defektu – exprese genů, genová terapie
  - substituce enzymu, ovlivnění funkce enzymu
  - transplantace
- Psychologická a sociální podpora





# Klasická DMP:

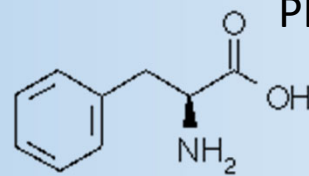
## Fenylketonurie jako model mechanismů a léčby



<http://www.pahdb.mcgill.ca/>

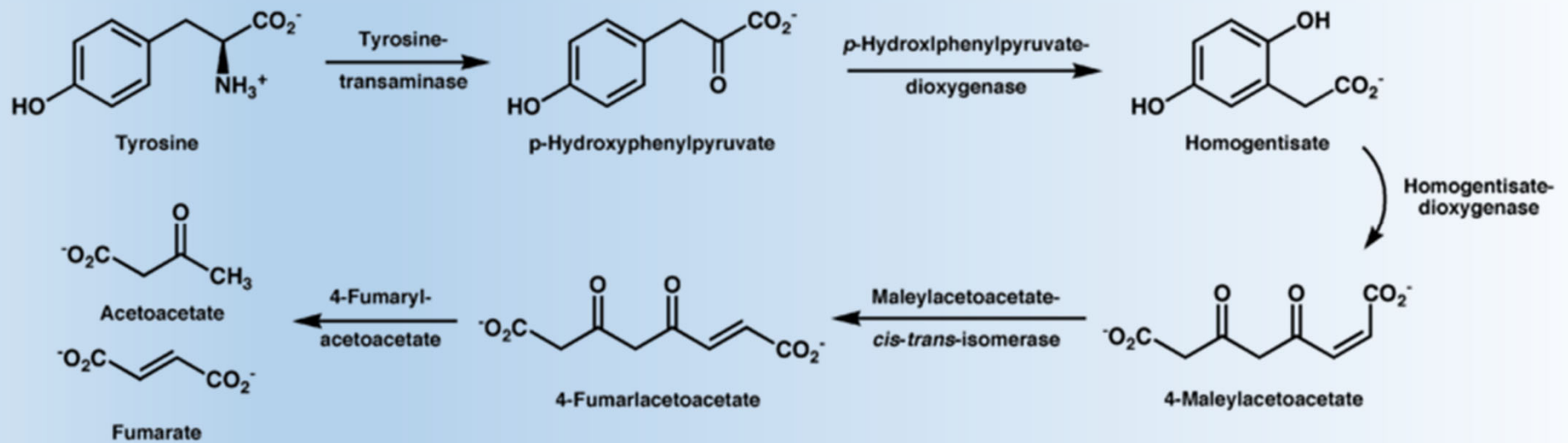
# Fenylketonurie

Phenylalanin



PAH – phenylalanin hydroxyláza

PAH

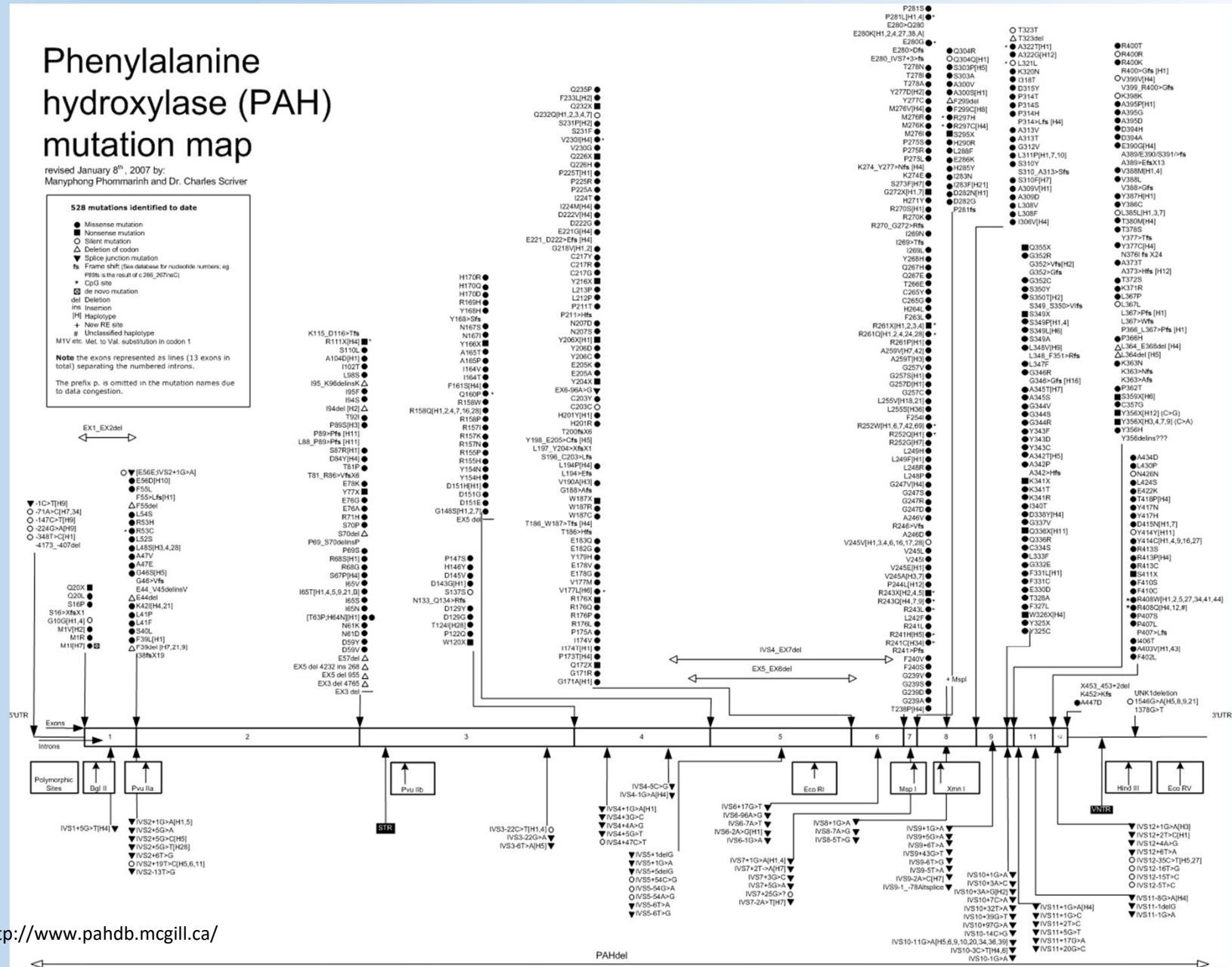


# Phenylalanine hydroxylase (PAH) mutation map

revised January 8<sup>th</sup>, 2007 by:  
Manyphong Phommanin and Dr. Charles Scriver

## 528 mutations identified to date

- Missense mutation
  - Nonsense mutation
  - Silent mutation
  - △ Deletion of codon
  - ▽ Splice junction mutation
  - ◆ Frame shift (See database for nucleotide numbers, eg. P98fs, is the result of c.206\_207insC)
  - ★ CpG site
  - ⊠ de novo mutation
  - del Deletion
  - ins Insertion
  - [H] Haplotype
  - + New Ref. site
  - # Unclassified haplotype
  - M1V etc. Met. to Val. substitution in codon 1
- Note the exons represented as lines (13 exons in total) separating the numbered introns.
- The prefix p. is omitted in the mutation names due to data congestion.



<http://www.pahdb.mcgill.ca/>

# Mechanismy a komplikace

u nás výskyt cca 1:5 300 ( > 600 pacientů)  
(celosvětově 1:12 000, Finsko 1:1 milionu)

## Metabolické změny

- Hromadění Phe
- Vedlejší metabolity Phe
- Deficit Tyr



Boy with untreated PKU

## Klinické komplikace

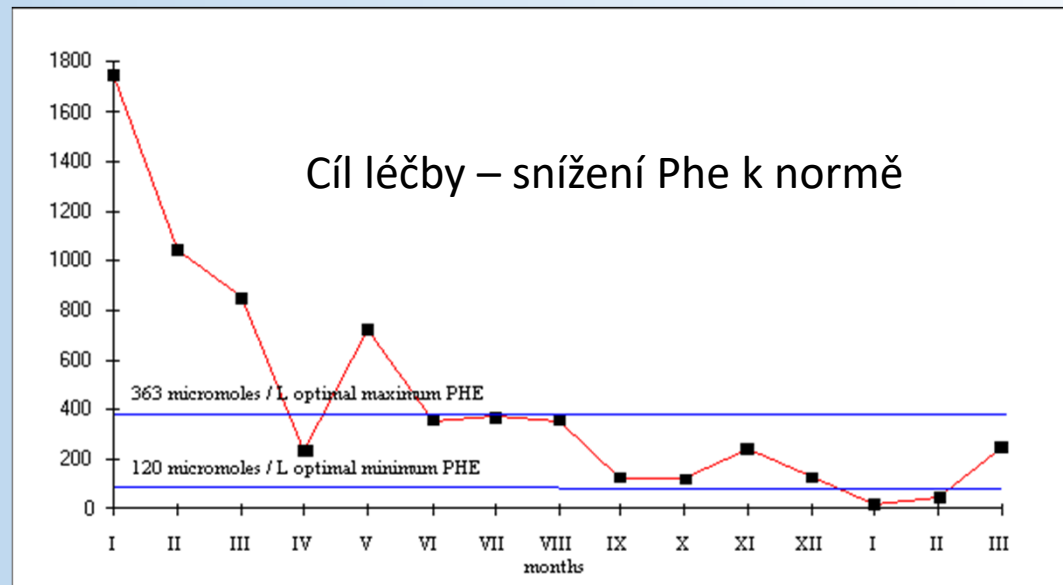
- Abnormální zápach po myšince
- Hypopigmentace
- Abnormality bílé hmoty
- Abnormální synaptogeneze
- Kognitivní poruchy
- Poruchy chování (podobné ADHD)

# Klasická dietní léčba PKU



Prof. Horst Bickel  
(1918-2000)

- Snížený přívod Phe v přirozené stravě (cca 1/5-1/3 normálního přívodu)
- Suplementace směsi AMK bez Phe
- Dodání Tyr



### Jídla s vysokým obsahem Phe

| množství                                |               | obsah Phe/mg |
|---|---------------|--------------|
| pstruh na grilu                         | 200 g         | } 1110       |
| hranolky                                | 100 g         |              |
| pečené kuřecí stehno                    | 150 g         | } 1300       |
| vařené brambory                         | 250 g         |              |
| smažený sýr Eidam                       | 140 g         | } 1900       |
| hranolky                                | 100 g         |              |
| tatarská omáčka                         | 25 g          |              |
| smažený vepřový řízek                   | 110 g         | } 1170       |
| vařené brambory                         | 250 g         |              |
| špagety milánské/boloňské<br>(se sýrem) | 1 porce 330 g | 1320         |

Hodnoty jsou orientační (průměrné), nikdy nelze určit přesnou hodnotu jídel z důvodu rozdílných receptur v jednotlivých restauračních zařízeních.

Vydáno za podpory firmy SHS, Na Pankráci 30, 140 21 Praha 4,  
[www.shs-pku.cz](http://www.shs-pku.cz)

Národní sdružení PKU a jiných DMP vydává

## Miniprůvodce jídelním lístkem s hodnotami Phe

**Příjem Phe v běžné stravě  
3000-4000 mg/den**

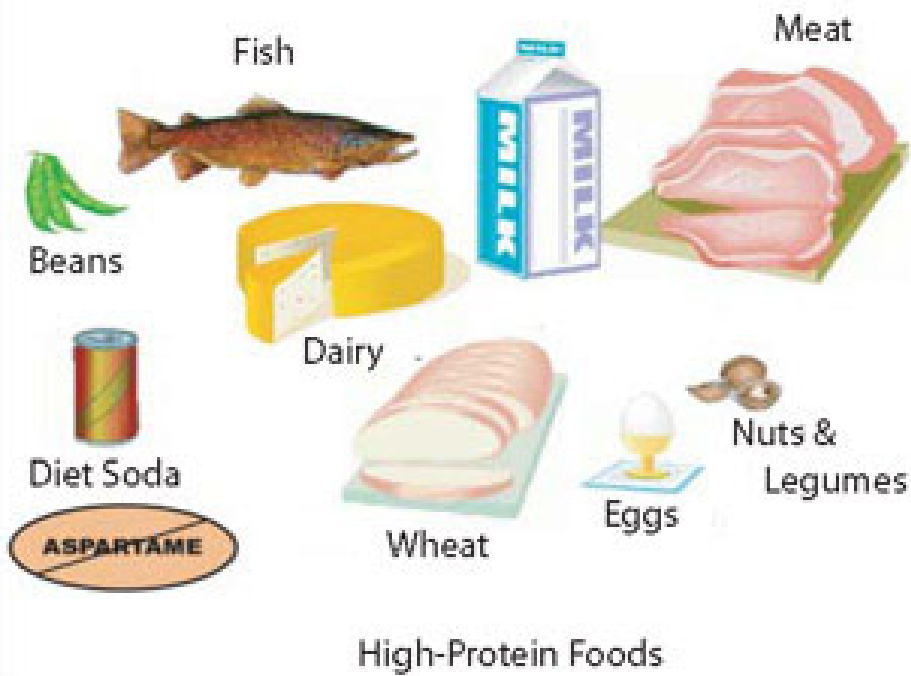
**Tolerance Phe k udržení hladin  
Phe <360  $\mu$ mol/l**

**Děti cca 300-400 mg Phe/den**

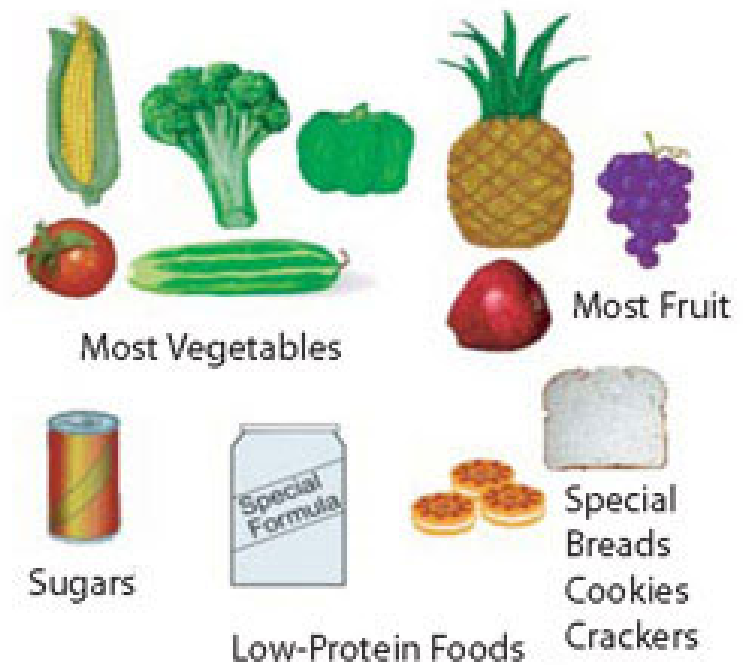
**Dospělí 800-1200 mg Phe/den**

Terezie Paterová, nutriční terapeutka  
Jana Komárková, nutriční terapeutka

High Phenylalanine Foods:



Low Phenylalanine Foods:





# Realizace diety

**Jídelníček** – pestrý a energeticky bohatý

– kombinace běžných a nízko bílkovinných potravin

**Potraviny** – z hlediska obsahu bílkovin

1. s **vyšším** obsahem bílkovin – mléko, ml. výrobky, maso, masné výrobky, vejce, luštěniny
2. se **středním** obsahem bílkovin – pečivo, těstoviny, rýže, mouka
3. s **nízkým** obsahem bílkovin – ovoce, zelenina, tuky a oleje, džem, med, šlehačka 31% a skupina speciálně vyráběných nízkobílkovinných potravin a surovin



**Nízko bílkovinné potraviny**



Potraviny zpracované technologickým způsobem tak, aby obsahovaly méně bílkovin než běžné výrobky

**Na trhu dostupné** – Balviten (Polsko), Bezgluten (Polsko), Loprofin (Německo), Taranis (Francie), Orgran (Austrálie), Harifen (Německo), Rosies (Holandsko), Metax (Německo)

Na etiketě – obsah bílkovin, tuků, sacharidů, energetické hodnoty + obsah Phe někdy i Met, Tyr, Val, Leu, Ileu (Metax)

# Roční náklady 150-300 tis Kč/pacient (v ČR 660 pacientů) Navýšení nákladů pro rodinu cca 40 tis Kč/rok



1,3g B/100 ml



60g B/100 g



10g B/125 ml



10g B/sáček 18,2g



32 mg Phe/100 g



2,1 mg Phe/3/4 hrnku



5,6 mg Phe/56 g

**Děti cca 300-400 mg Phe/d**  
**Dospělí 800-1200 mg Phe/d**

Určeno pro věkovou kategorii nad 18 let (s přihlednutím k dané denní toleranci Phe v přirozené stravě)

### Polévky

|                           | množství/ml | obsah Phe/mg | hodnocení | poznámka |
|---------------------------|-------------|--------------|-----------|----------|
| gulášová                  | 250         | 355          | ☹         |          |
| bramborová                | 250         | 185          | ☺         |          |
| hovězí vývar              | 250         | 170          | ☺         | bez masa |
| rajská s těstovinou, rýží | 250         | 125          | ☺         |          |
| česnečka s brambory       | 250         | 110          | ☺         |          |

### Základní přílohy

|                    | množství/ml | obsah Phe/mg | hodnocení | poznámka |
|--------------------|-------------|--------------|-----------|----------|
| americké brambory  | 220         | 270          | ☹         |          |
| hranolky           | 150         | 185          | ☺         |          |
| bramborový knedlík | 200         | 550          | ☹         |          |
| bramborová kaše    | 300         | 335          | ☺         |          |
| chléb konzumní     | 50          | 155          | ☺         | 1 krajíc |
| houska             | 45          | 200          | ☺         | 1 kus    |

### Zeleninové přílohy

|                        | množství/ml | obsah Phe/mg | hodnocení | poznámka |
|------------------------|-------------|--------------|-----------|----------|
| dušená mrkev s hráškem | 120         | 100          | ☺         |          |
| dušené kysané zelí     | 150         | 80           | ☺         |          |
| dušený špenát          | 150         | 240          | ☺         |          |

### Bezmasá jídla

|                   | množství/g | obsah Phe/mg | hodnocení | poznámka |
|-------------------|------------|--------------|-----------|----------|
| smažený květák    | 150        | 345          | ☹         |          |
| smažené žampiony  | 150        | 385          | ☹         |          |
| pizza Vegetariana | 340        | 1100         | ☹         | bez sýru |
|                   |            | 1420         | ☹         | se sýrem |
| zeleninové rizoto | 300        | 360          | ☹         | bez sýru |
|                   |            | 750          | ☹         | se sýrem |

### Saláty

|           | množství/g | obsah Phe/mg | hodnocení | poznámka  |
|-----------|------------|--------------|-----------|---|
| míchaný   | 150        | 50           | ☺         | (rajče, okurka, paprika, cibule)                    |
| rajčatový | 150        | 45           | ☺         |   |
| zelný     | 150        | 50           | ☺         |   |
| řecký     | 150        | 195          | ☺         | (rajče, okurka, paprika, olivy, salát, Feta/Balkán) |

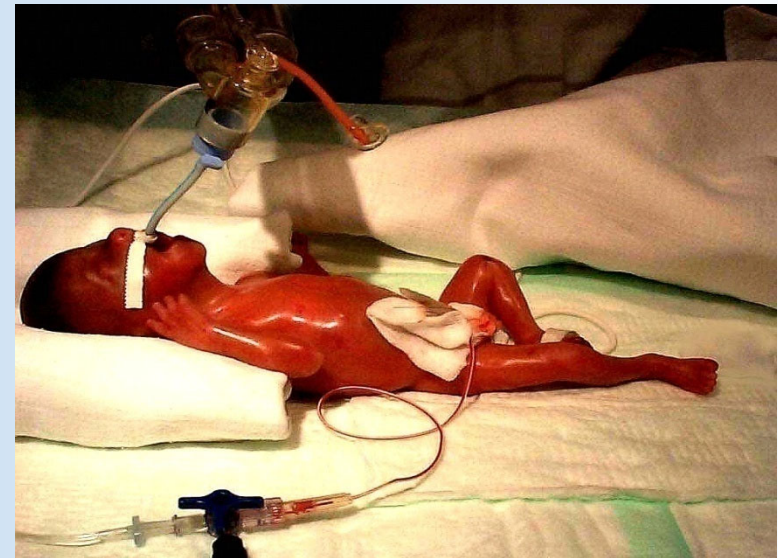
### Moučníky

|                    | množství/g | obsah Phe/mg | hodnocení | poznámka     |
|--------------------|------------|--------------|-----------|--------------|
| palačinka s džemem | 150        | 430          | ☹         | bez šlehačky |
| palačinka s ovocem | 180        | 460          | ☹         | bez šlehačky |
| medovník           | 100        | 300          | ☹         | 1 porce      |
| jablečný štrúdl    | 150        | 330          | ☹         | 1 porce      |

**Mateřské mléko 62 mg Phe/100 ml**

# Tolerance < 20 mg Phe/kg/den

|                         |                   |
|-------------------------|-------------------|
| Primene 10%             | 420 mg Phe/100 ml |
| Aminoventoes N Paed 10% | 457 mg Phe/100 ml |
| Aminoplasma 10%         | 510 mg Phe/100 ml |
| Neonutrin 10%           | 650 mg Phe/100 ml |



**Aminosteril N hepa 8%**  
**Aminoplasma hepa 10%**

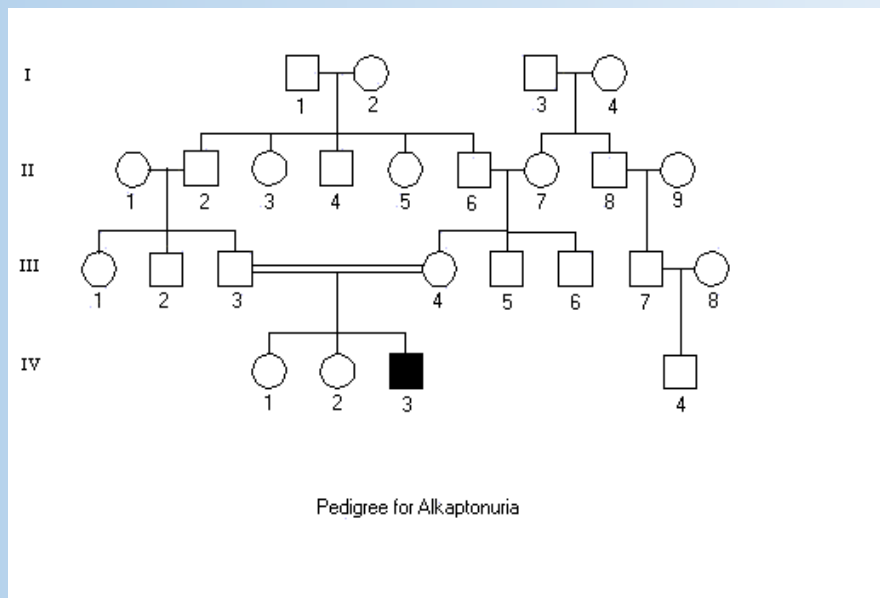
**88 mg Phe/100 ml**  
**160 mg Phe/100 ml**

# Alkaptonurie

## THE INCIDENCE OF ALKAPTONURIA: A STUDY IN CHEMICAL INDIVIDUALITY

ARCHIBALD E. GARROD

Lancet, vol ii, 1902, 1616-1620



- odhalil, že geny mohou ovlivňovat biochemické procesy
  - vrozené metabolické vady = biochemická genetika

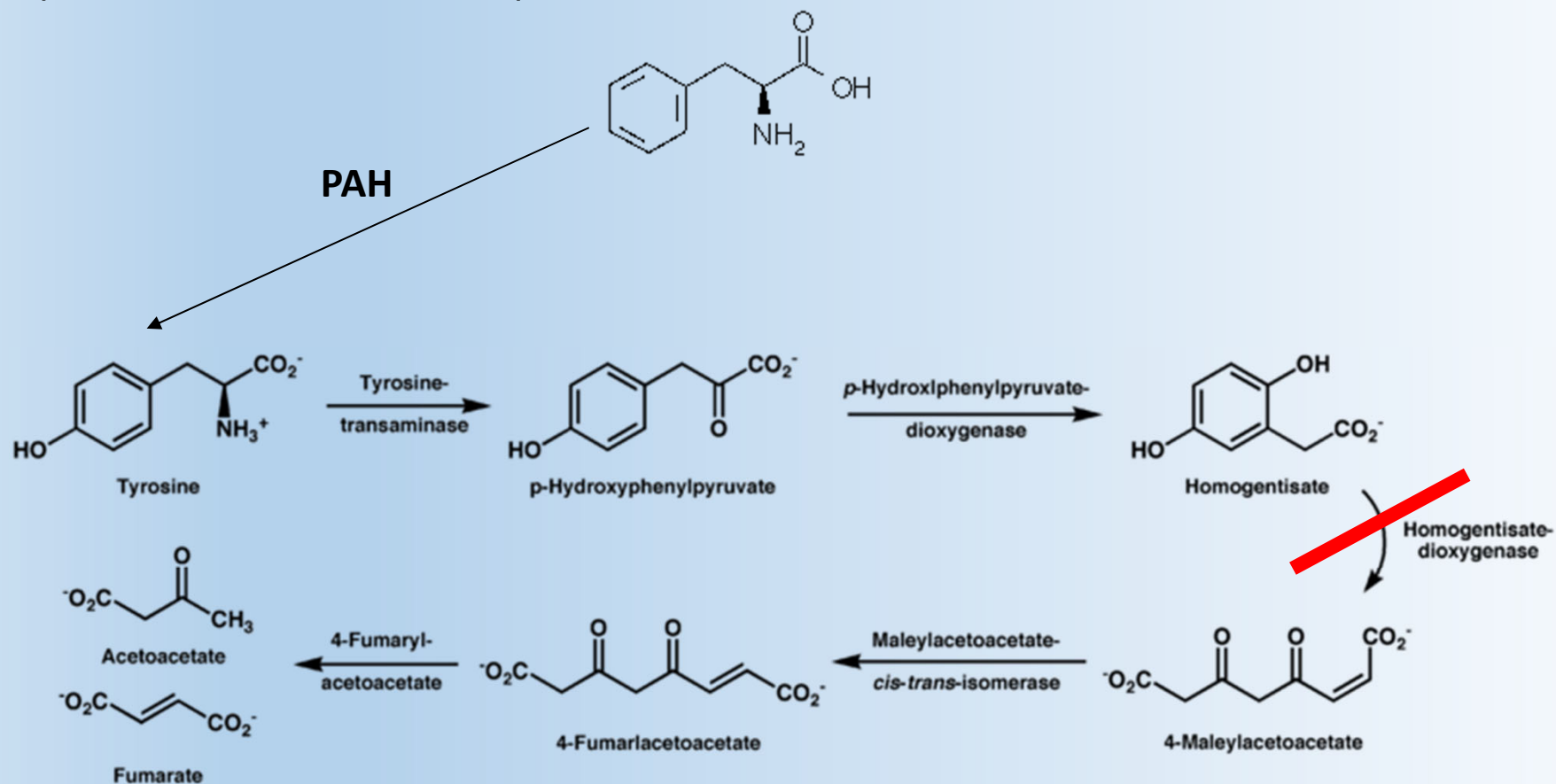


# Alkaptonurie

Porucha metabolismu aromatických aminokyselin

## Defekt v degradaci tyrozinu

- mutace v genu pro dioxygenázu
- hromadění kyseliny homogentisové – ukládání v měkkých tkáních
- poškození srdečních chlopní, ledvin a kloubů



# Osoby s tmavnoucí močí

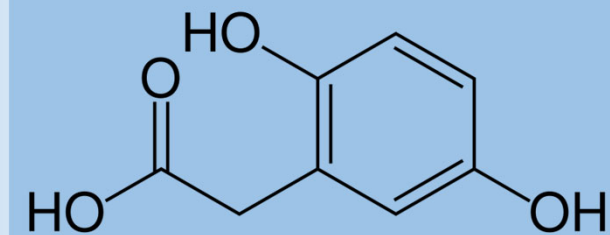


**Fig. 3: Comparison of Colour of Freshly Voided Urine and Urine after 24 Hours**

<https://www.hinsdale86.org/staff/kgabric/Disease12/Alkaptonuria/conclusion.htm>

1859 Boedeker- alkapton v moči

1891 kys.homogentisová





## Kosmetické vady



Figura 2 - Depósito de pigmentação ocrônica de coloração azul-enebecida na pele das mãos.



## Závažnější vady



Coxarthrosa  
Chlopenní vady  
Urolithiasa  
(kameny)

<http://bjournal.com/content/vol83/issue6/images/large/98532.f1.jpeg>

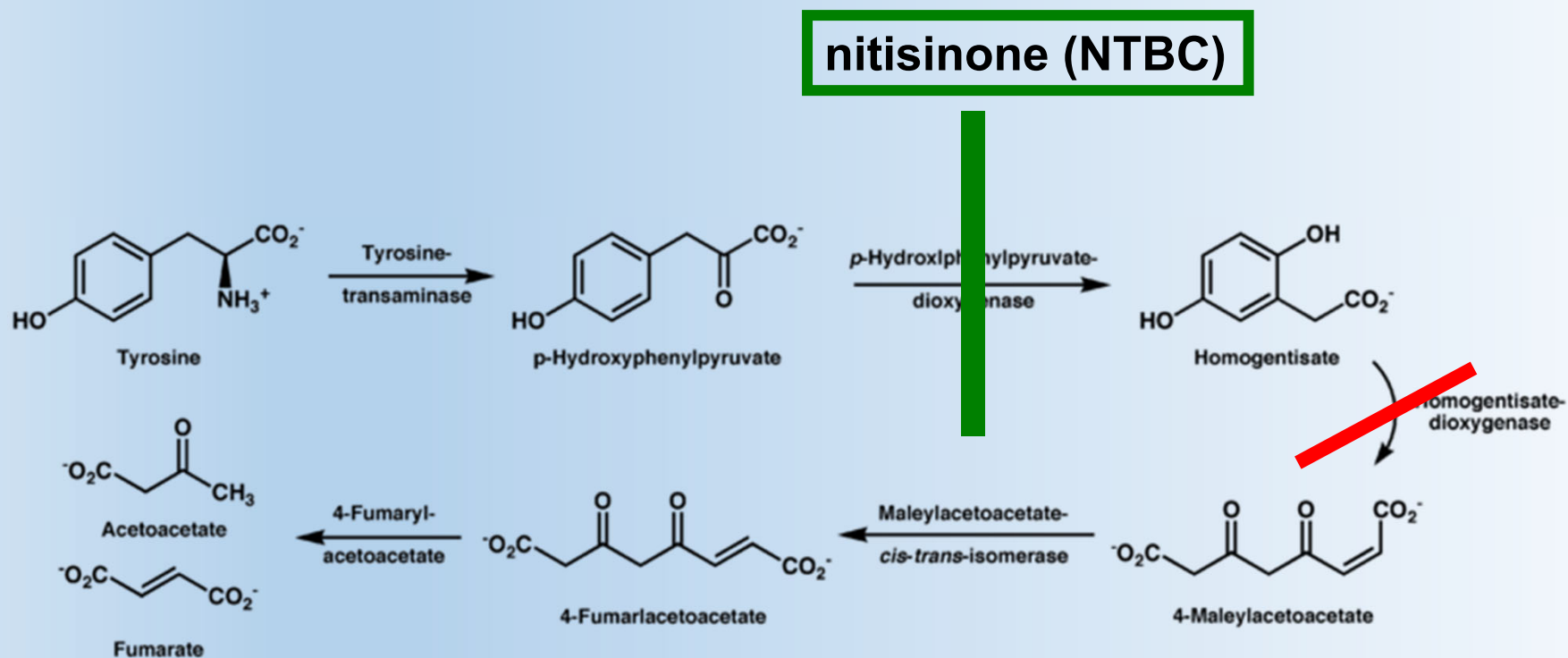
<http://www.scielo.br/img/revistas/rbr/v46n5/a14fig02.jpg>

[http://www.mja.com.au/public/issues/184\\_12\\_190606/sha20286\\_fm-1b.jpg](http://www.mja.com.au/public/issues/184_12_190606/sha20286_fm-1b.jpg)

# Léčba alkaptonurie

- Dieta se sníženým příjmem fenylalaninu a tyrozinu
- Vitamin C – zabraňuje vazbě kyseliny homogentisové na pojivo a snižuje její vylučování močí

## Nová blokáda nad enzymovým deficitem



1991 – počátek používání, nahradil transplantaci jater

# Homocystinurie

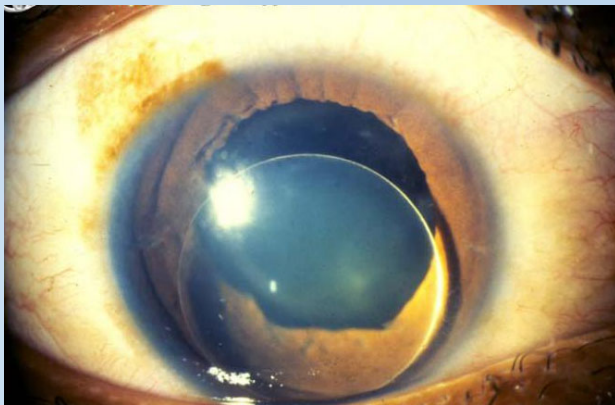
- Porucha aktivity cystathion beta-syntázy (CBS deficit)
  - katalyzuje tvorbu cystathionu z homocysteinu a serinu
  - homocystein se kumuluje v krvi a moči

**Výskyt** – 1:200 000

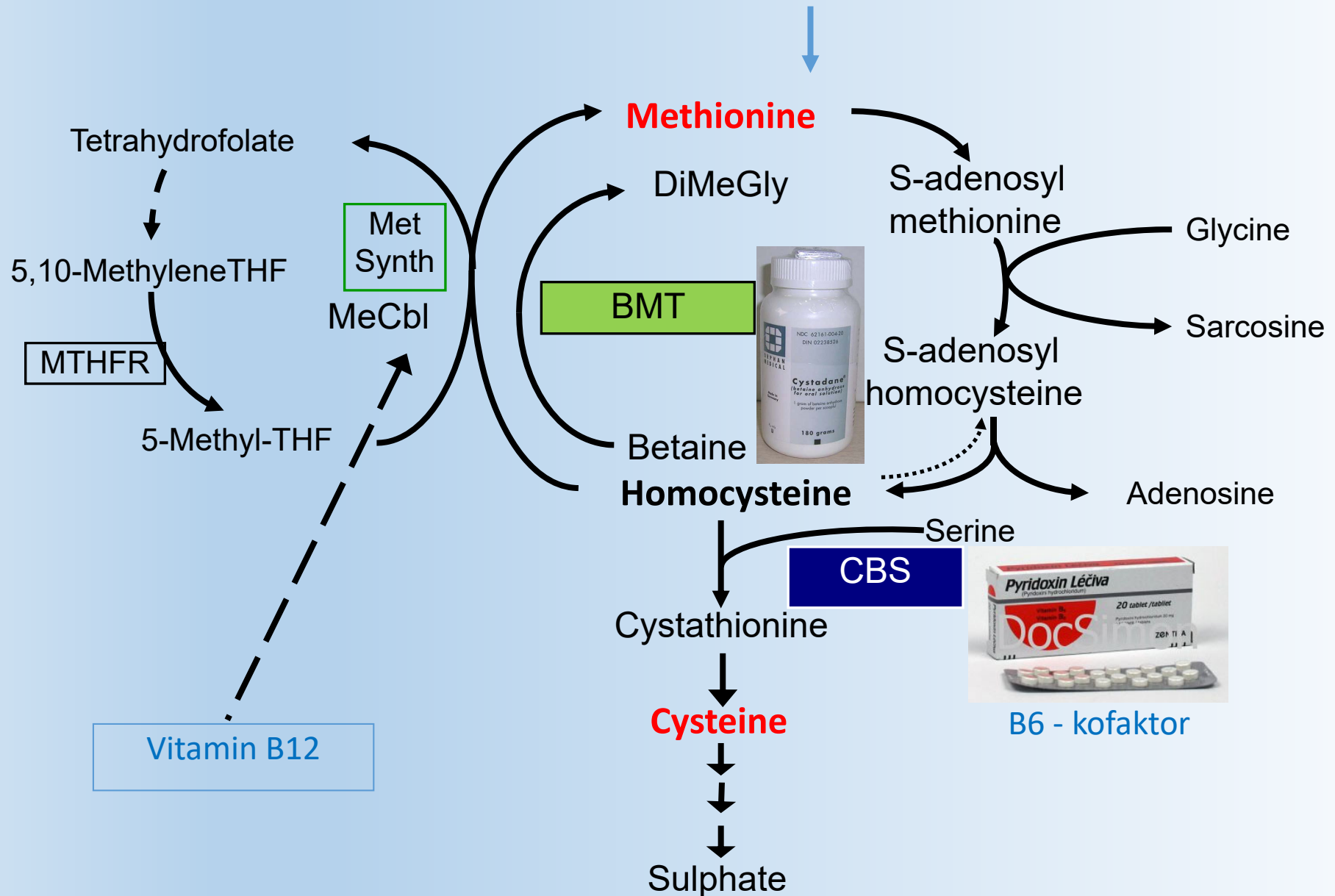
- Postižení oka – dislokace čočky, krátkozrakost, glaukom
- Postižení kostí – Marfan-like, osteopatie, kyfoslóza
- Postižení CNS – PMR, neuropatie, epilepsie
- Postižení cévního systému - trombózy

**Léčba** – dieta s nízkým Met

- pyridoxin jako chaperon (vysoké koncentrace)
- kyselina listová
- betain pro zvýšení remethylace



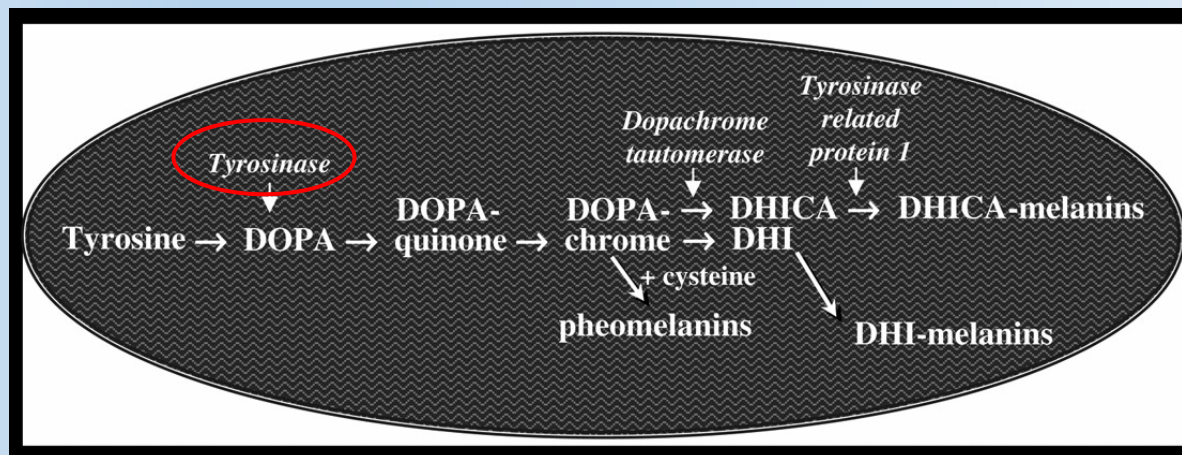
# Homocystinurie





# Albinismus

- Autozomálně recesivní dědičnost
- Výskyt 1 :20 000
- Defekt enzymu tyrozinázy
- Částečné nebo úplné chybění melaninu (lidi, zvířata i rostliny)
- Pigment v melanocytech – obrana před UV zářením



# Závěr

- DMP jsou relativně časté
- Ročně se narodí v ČR > 200 dětí s DMP
- Rozšíření novorozeneckého screeningu
- Efektivita a náklady léčby variabilní
- Stoupá počet léčitelných DMP
- Některé choroby dobře ovlivnitelné dietou