

Neurometabolická onemocnění

neurodegenerativní, neurogenetická onemocnění

Dědičné poruchy metabolismu

- chybná genetická informace
- AR dědičnost většinou
- Deficit enzymu, kofaktoru enzymu, nebo porucha transportních mechanismů v buňce
- Průběh akutní, chronický, intermitentní
- Manifestace v jakémkoliv věku
- Multisystémová onemocnění x postižení izolovaných orgánů
- PMR

Diagnostika

- Anamnestické údaje
- Biochemie
- Stanovení hladiny enzymů (z leukocytů)
- Molekulárně biologické metody analýzy DNA, ev. RNA

Základní fenotypové skupiny

- Hromadění substrátu
 - rychlé nahromadění toxických látek (NH_3)
 - pozvolné střádání specifických metabolitů (glykosaminoglykany- mukopolysacharidosy)
- Nedostatek produktu (hypoglykemie)
- Abnormálně metabolizovaná látka (porucha glykosylace)
- Nedostatečná produkce energie k pokrytí potřeb buněk (mitochondriální poruchy- encefalomyopatie)

Z pohledu neurologa

- Lysosomální střádavá onemocnění
- Peroxisomání poruchy
- Mitochondriální poruchy
- DPM s intoxikačním charakterem

<https://www.shutterstock.com/search/lysosom>

ANATOMY OF AN ANIMAL CELL

Mitochondria



Centrioles



Endoplasmic Reticulum



Microtubules



Golgi complex



Lysosomes



Ribosomes



Vacuoles



Nucleus



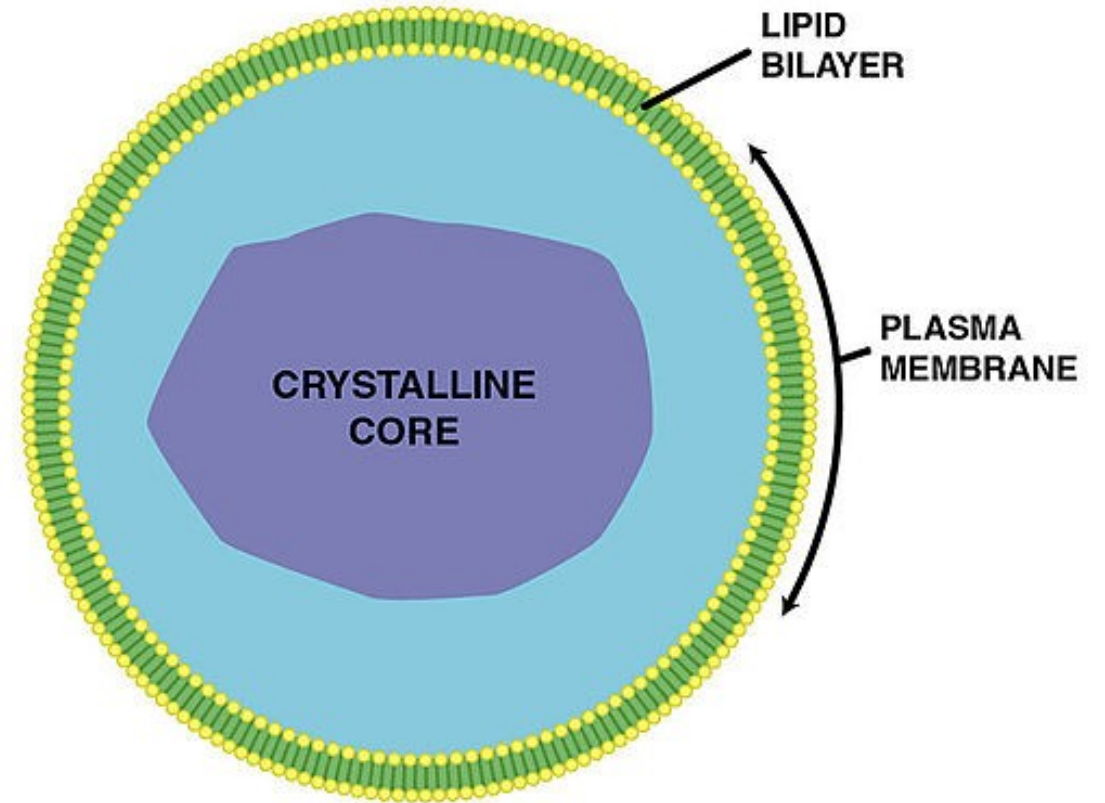
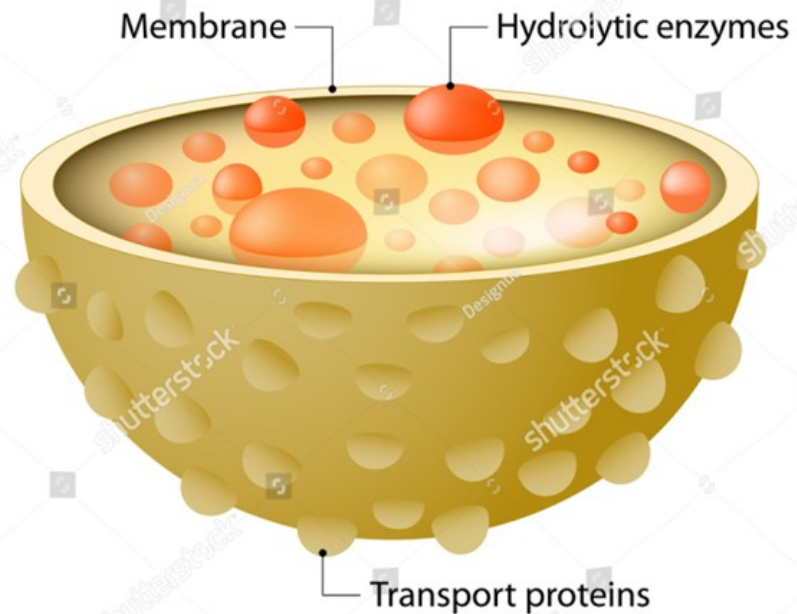
Nucleolus



Lysosom a peroxisom

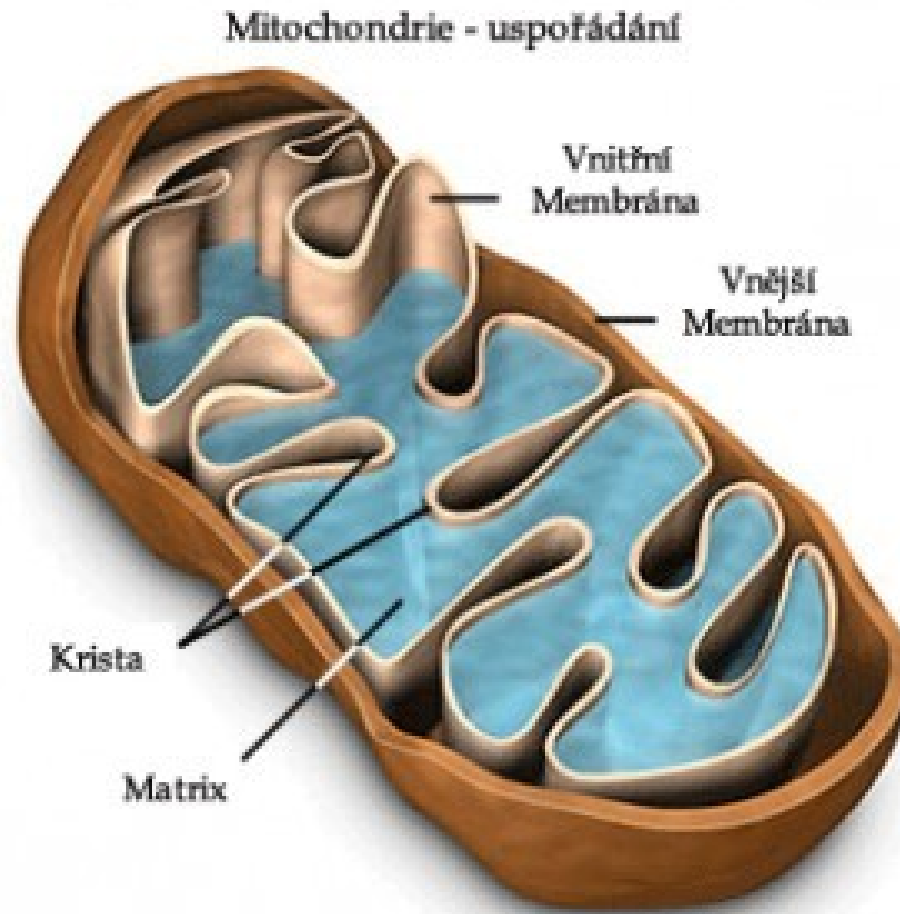
<https://www.google.com/search?q=peroxisome&oq=peroxisom&aqs>

LYSOSOME



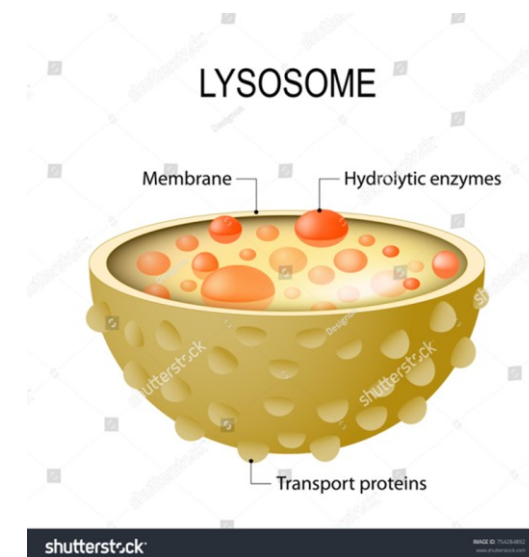
Mitochondrie

<https://fanyalotynett.estranky.cz/clanky/referaty-pro-kazdou-prilezitost/mitochondrie.html>



Lysosomální nemoci- strádavé choroby

- Porucha funkce lysosomu (organela štěpící makromolekuly na menší fragmenty , potřebné pro další buněčný metabolismus)
- Chybějící lysosomální enzym - přerušení metabolického řetězce - strádání určitých substrátů, deficit některých produktů
- Odpovídající porucha funkce postižených buněk a tkání
- Manifestace od porodu po dospělost
AR dědičnost

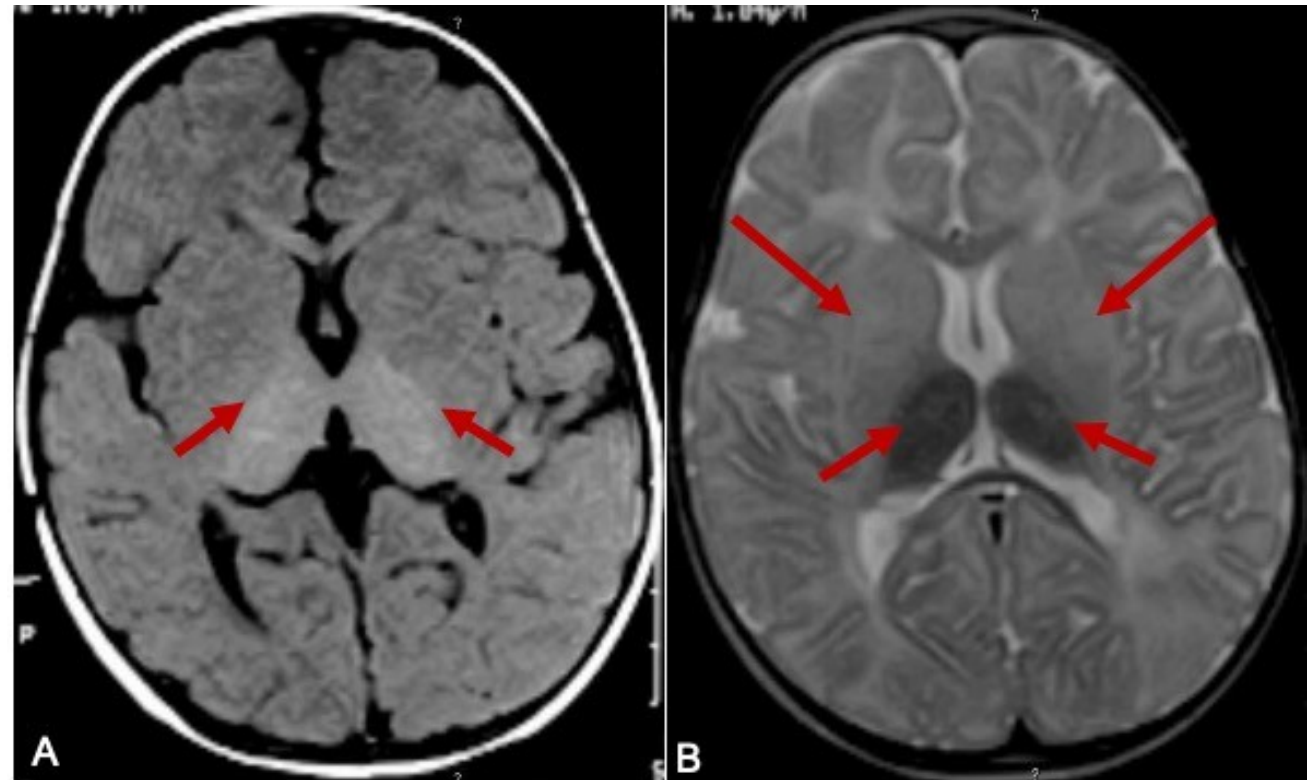
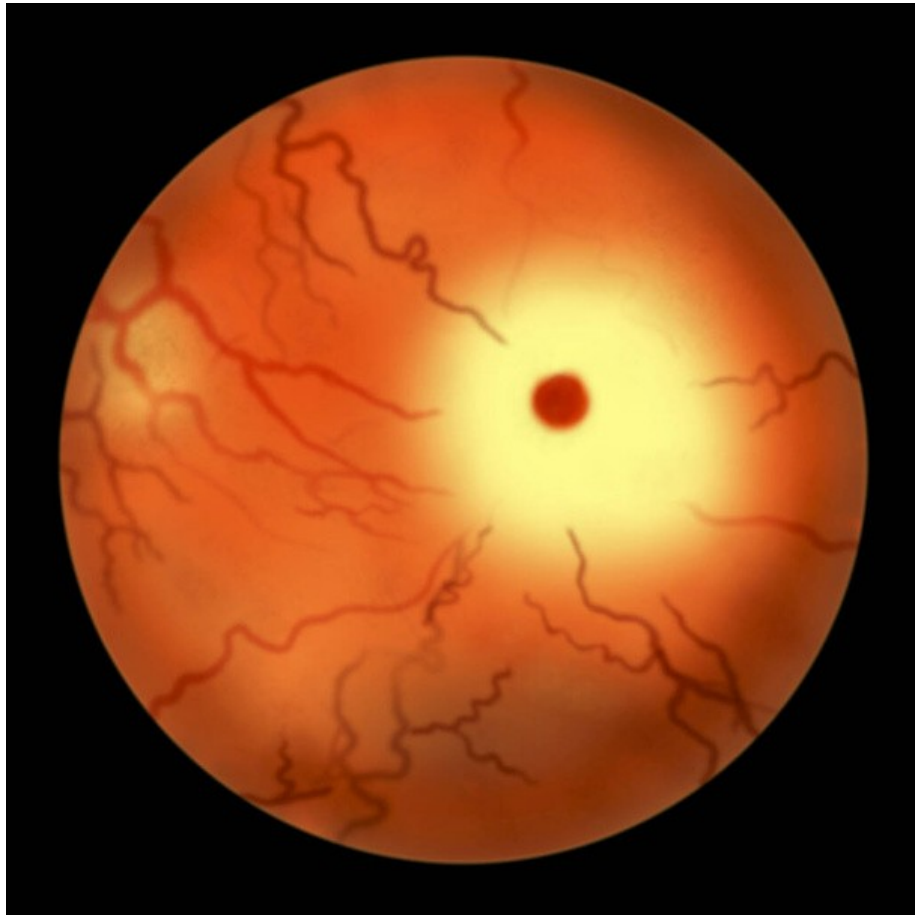


Lysosomální nemoci – pokračování

- Poruchy neuroviscerální - progresivní neurologická nebo neuropsychiatrická symptomatika + organomegalie (sfingolipidosy- Tay Sachsova nemoc, Niemann Pickova choroba ...)
- Progredující skeletární dysplasie + postižení vnitřních orgánů a mozku (mukopolysacharidosy, MPS I – syndrom Hurlerové- enzymoterapie)
- Neuropsychiatrická symptomatika + postižení zraku (střádá se pigment ceroid - neuronální ceroidní lipofuscinosa)
- Střádání ve svalech a srdci (glykogen -Pompeho choroba)

Tay –Sachsova nemoc

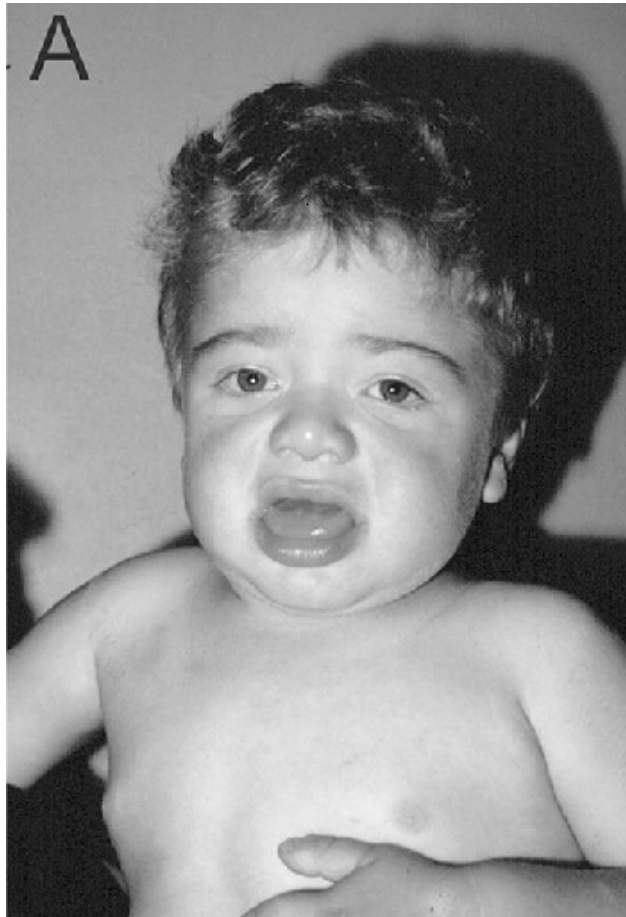
<https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/29887>



Mukopolysachardiosa

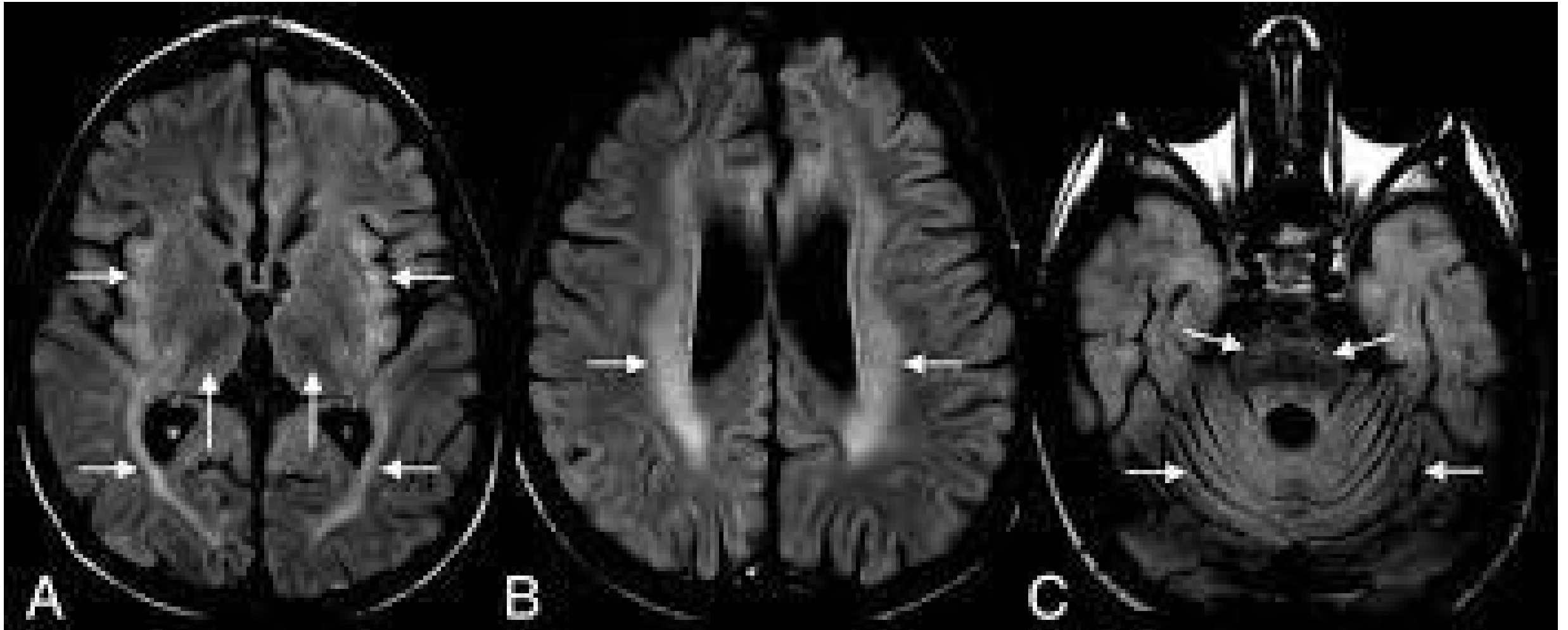
Ošlejšková Hana, Solen s.r.o., 2015, ISBN 978-80-7471 -124-4, str. 157, obr. 1

https://www.google.cz/search?q=mukopolysacharidosa+obr%C3%A1zky&tbm=isch&ved=2ahUKEwj8kt2rk_X8AhWkVKQEHEpJAOgQ2-cCegQIABAA&oeq=mukopolysacharidosa+obr%C3%A1zky



Neuronální ceroidlipofuscinosa

https://www.google.cz/search?hl=cs&sxsrf=AJOqlzW-opQIUL-3ziALzB1cKB_DUez5jw:1675282930800&q=neuronal+ceroid+lipofuscinosis+obr%C3%A1zky&tbm=isch&source=univ&fir

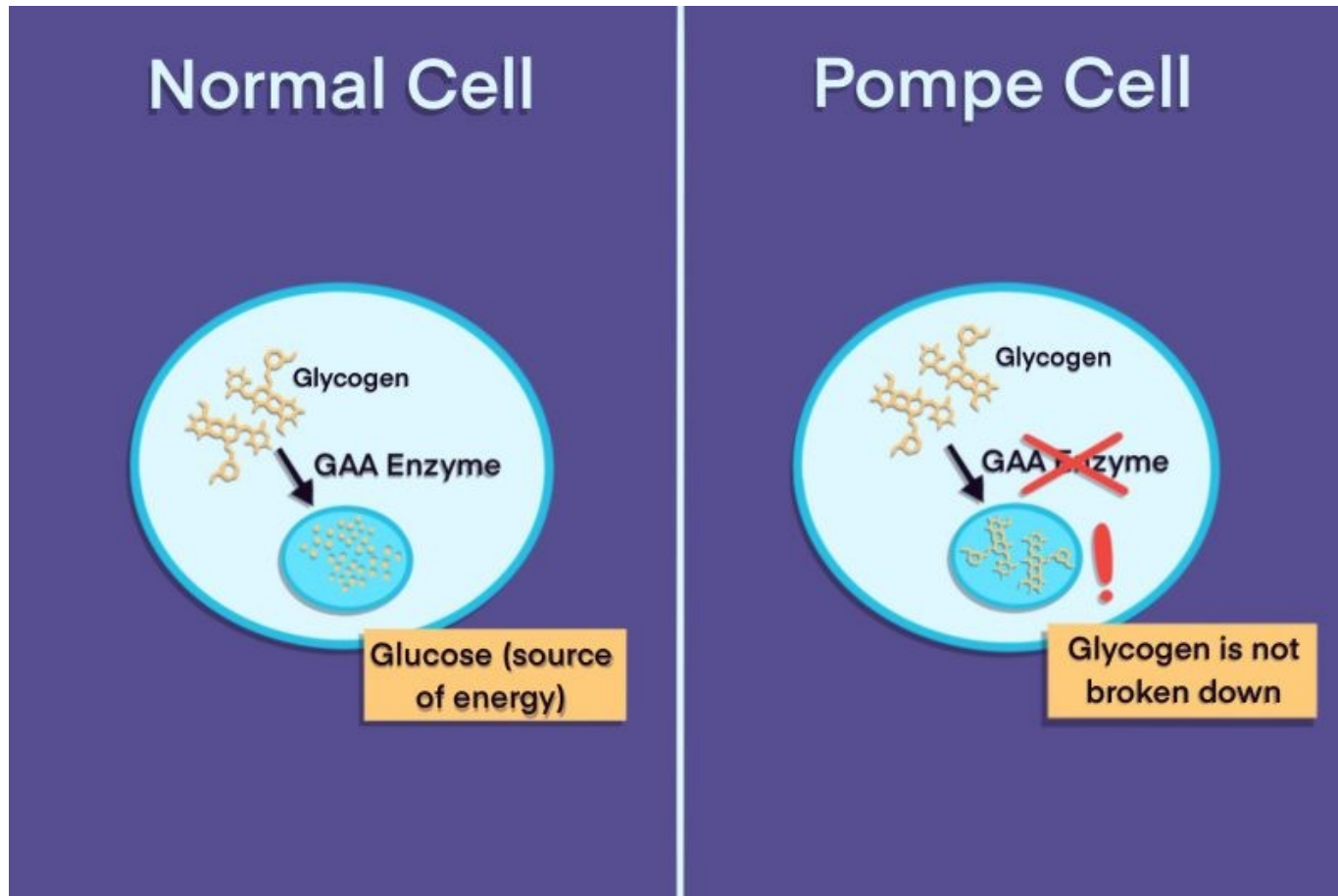


Pompeho choroba

- Deficit kyselá alfa- glukosidázy... akumulace glykogenu v lysozomech svalových buněk srdečních , skeletárního a respiračního svalstva
- Infantilní forma - hypotonie , dilatační kardiomyopatie, kardiomegalie.....enzymová terapie
- Pozdní forma- kdykoliv , myopatie- pletence, trup, respirační svalyenzymoterapie
- Dg. suchá kapka a leukocyty, DNA analýza

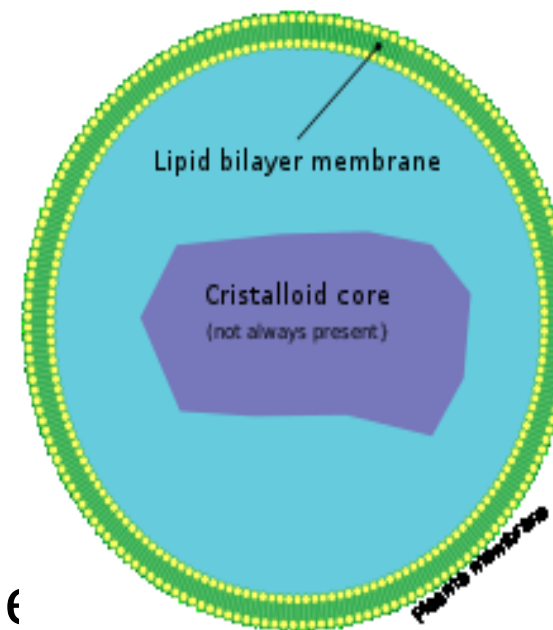
Pompeho choroba

<https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2014/06/13.pdf>



Peroxisomální onemocnění

- Významná role při myelinizaci , obsahují řadu enzymatických systémů
- Poruchy peroxisomální způsobují v dětství závažné neurologické poruchy
- Poruchy peroxisomální biogeneze – např. Zellwegerův syndrom
- Deficit peroxisomálního enzymu – např. X- adrenoleukodystrofie
- chlapci před 4.-8.rokem, hyperaktivita , porucha zraku, sluchu , demence , mozečkový sy, adrenální insuficience



Zellwegerův syndrom

- kraniofaciální dysmorfie- široce rozevřená VF, hypotonie
- hepatosplenomegalie, glaukom , hypotonie , PMR , novorozenecké křeče

MR mozku- poruchy myelinizace

- Ošlejšková,Hana, Solen s.r.o., 2015, ISBN 978-80-7471-124-4, str.159,obr.2



Mitochondriální onemocnění

- Heterogenní skupina nemocí
- Postižení energetického metabolismu buněk
- Postižení energeticky náročných orgánů : nervová soustava, srdeční a kosterní svaly, smysly, játra, ledviny
- Incidence 1: 3000
- Dědičnost AR,AD,GR, maternální
- Poruchy metabolismu pyruvátu, Krebsova cyklu, komplexu dýchacího řetězce, mitochondriální ATP syntázy

Mitochondriální poruchy

- Novorozenecký a kojenecký věk:
hypotonie, křeče, neprospívání, kardiální a jaterní postižení
- Pozdější věk: ataxie, , dystonie, stroke-like epizody, migrenosní bolest hlavy
, epilepsie, poruchy chování, periferní neuropatie
- Adolescentní věk, dospělost:
postižení očí (atrofie optiku, oftalmoplegie, ptosa), myokardu , GIT,
psychiatrické poruchy
- Provokace při zátěži : operace, hladovění, , febrilie, infekce, anestézie
- Typická laboratoř: metab. acidosa, elevace laktátu v krvi, moči, liquoru,
elevace CK
- MR CNS: atrofie, stroke-like , kalcifikace ...
MERRF, MELAS

Kearns- Sayre syndrom

<https://healthjade.net/kearns-sayre-syndrome/>



Poruchy metabolismu organických kyselin

- Patologie metabolismu aminokyselin, mastných kyselin nebo sacharidů, hromadí se karboxylové kyseliny
- Průběh akutní, chronický , intermitentní
- Manifestace v jakémkoliv věku
- PMR, kombinace mozečkové, pyramid. expy symptomatiky, epilepsie, porucha zraku, neprospívání , metabolické krize – např. při infektech, fyzickém vyčerpání , hladovění apod
- Canavanové choroba, propionová, metylmalonová acidurie ...

Aminoacidopatie

- Dědičná porucha metabolismu aminokyselin
- Dle kliniky není možné rozpoznat- dg jen na biochemické úrovni
- Chybění nebo snížená aktivita enzymů v intermed. Metabolismu,, hromadění metabolitu – poškození tkání
- Novorozenecký skrínig- 9 chorob(fenylketonurie, homocystinurie, leucinoso...)
- Manifestace v kojeneckém věku či později- ireparabilní změny CNS a orgánů
- Např. Fenylketonurie- fenylalanin není metabolizován na tyrosin PMR, epilepsie. Spec. dieta se sníženým obsahem fenylalaninu

Poruchy v cyklu močoviny

- vážne odstraňování NH_3 při degradaci aminokyselin (norma- metabolizován na močovinu a vylučován močí)
- Předchozí fyzická zátěž nebo infekce
- Nechutenství, atypie chování, zvracení, obilnění, somnolence, křeče
- Akutní vyšetření koncentrace NH_3 + eliminace
- Několik hodin trvající hyperamonemie letální

Novorozenecký screening

- 1975 fenylketonurie
- Od 2009 10 vybraných DPM , suchá kapka z paty (fenylketonurie, leucinosy, glutarová acidurie)
- Fenylketonurie(hyperfenylalaninémie): PMR, křeče ,mikrocefalie, spasticita , dystonicko-dyskinetický sy ,poruchy chování ...dieta
- Leucinosy : neonatální, intermitentní, chronický progresivní průběh při dekompenzaci křeče, apnoické pauzy, myoklonie , křeče , opistotonus. Hypoglykemie, metab. acidosa, ketonurie
...adekvátní léčba
- Poruchy beta-oxidace MK :deficit acetylkoenzym A dehydrogenasy MK
-mitochondriální poruchy

DMP 2009-2014

Ošlejšková, Hana, Solen s.r.o., 2015, ISBN 978-80-7471-124-4, str.165, tab.1

Tabulka 1 Novorozenecký laboratorní screening v ČR – přehled nemocí a jejich incidence

Dědičná metabolická porucha	Počet diagnostikovaných pacientů	Incidence
Fenylketonurie	110	1:5 252
Leucinóza	3	1:216 659
Izovalerová acidurie	3	1:216 659
Glutarová acidurie I. typu	3	1:216 659
Deficit karnitin-palmytoyltransferázy I (CPT I)	2	1:288 878
Deficit karnitin-acylkarnitin translokázy (CACT)	0	
Deficit karnitin-palmytoyltransferázy II (CPT II)	0	
Deficit dehydrogenázy acylkoenzymu s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)	4	1:144 439
Deficit dehydrogenázy acylkoenzymu s dlouhým hydroxylovaným řetězcem (LCHAD)	10	1:57 756
Deficit dehydrogenázy acylkoenzymu se středně dlouhým řetězcem (MCAD)	29	1:19 923
CELKEM	164	1:3 522

DPM

- Popsáno více než 900 DPM
- Kumulativní incidence 1:500
- Ovlivnitelný průběh u 1/3
- Asi u 100 DPM léčba velmi účinná
- Není možná primární prevence
- Sekundární prevence - včasná dg, včasná léčba, novorozenecký skríníng, prenatální vyšetření, asistovaná reprodukce

Vyšetření dítěte s možnou DPM

- Rodinná anamnéza (AR dědičnost- příbuzenské vztahy, postižení 2. dítěte)
- Perinatální anamnéza (jaterní steatosa, HELLP sy , strukturální odchylky,prenatální růst, dystrofie, dysmorfie)
- Fyzikální vyšetření (dysmorfie, malformace, organomegalie), sluch, zrak
- Neobvyklý zápach (aceton, javorový sirup-leucinososa, štiplavý zápach- glutarová acidurie, zelí-tyrosinemie...)
- Barva moči, pleny(alkaptonurie – černý pigment, tmavá moč-dehydratace, bilirubin, světle žlutá moč- karoten, červená moč- porfyrie)
- Laboratoř (anemie, vyšší ALP,CK, kys. Močová...)