

**Dědičná hereditární  
neurodegenerativní,  
neurometabolická  
a  
neurogenetická  
onemocnění**

**Alena Zumrová**

**velký (nepřehledný) počet onemocnění při relativně  
nízké incidenci výskytu jednotlivých chorob  
+ každým dnem se situace „zhoršuje“**

**neexistuje jednotná klasifikace**

**původní syndromologické jednotky se rozpadají na  
biochemicky či molekulárně-geneticky  
diagnostikovatelná onemocnění + objevují se  
choroby zcela nové**

**korelace fenotyp/genotyp je problematická**

**i když se k diagnóze „dopracujeme“, nejsme většinou  
schopni kauzálně zasáhnout**

SYNDROMOLOGICKÁ  
DIAGNOSTIKA

BIOCHEMICKÁ  
DIAGNOSTIKA

MOLEKULÁRNÍ  
DIAGNOSTIKA



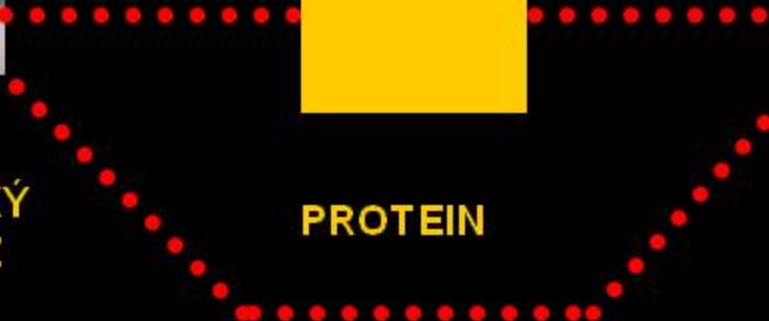
KLINICKÝ  
OBRAZ



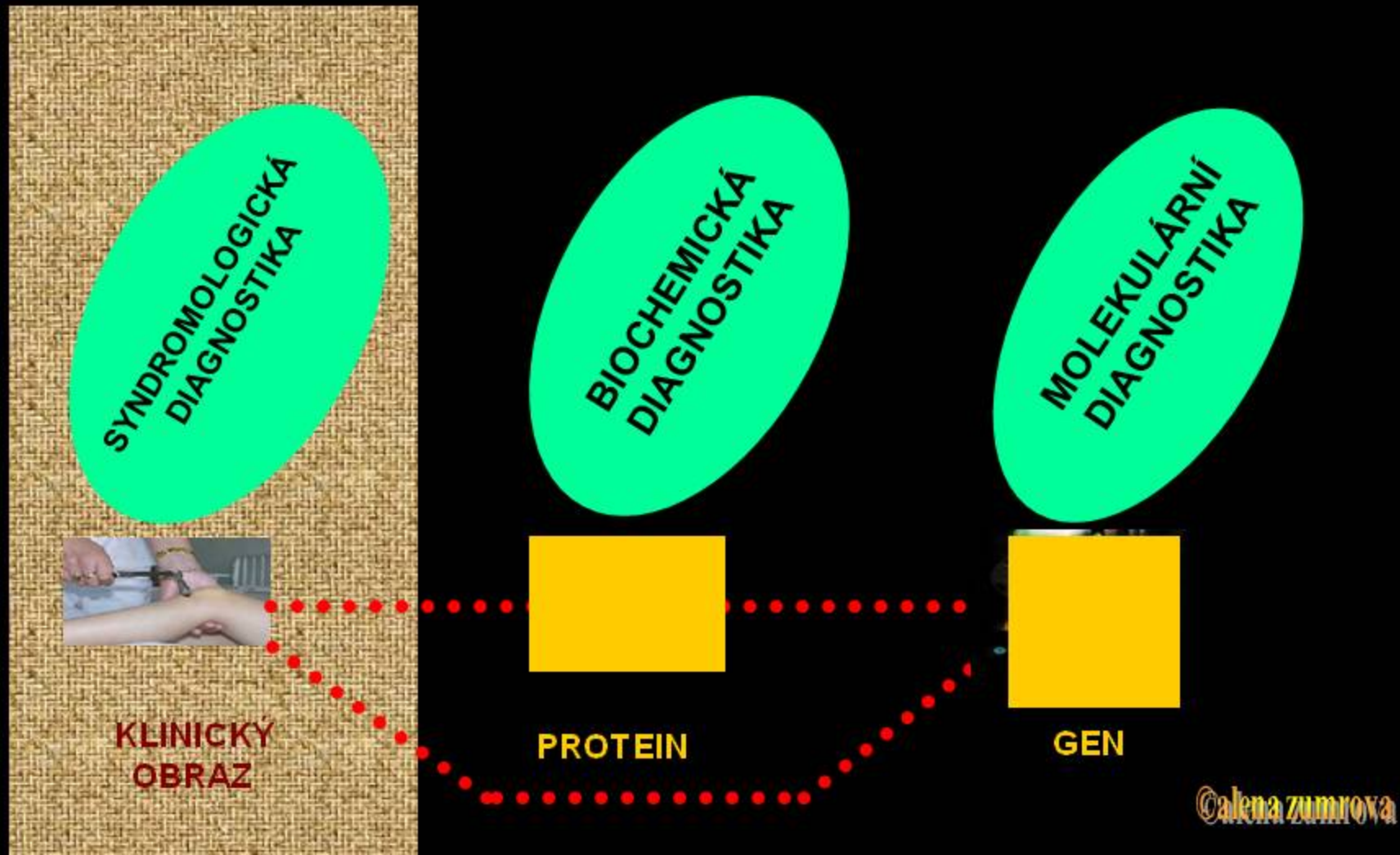
PROTEIN



GEN



# Neurodegenerativní onemocnění





# NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY (V DOSPĚLÉM VĚKU)



- Alzheimerova choroba
- Multi-infarct Dementia
- Pickova choroba
- Huntingtonova choroba
- Parkinsonova choroba
- Amyotrofická laterální skleróza
- Creutzfeldtova-Jakobova choroba
- další:
  - Frontal lobe degeneration (FLD) = frontotemporální demence = nespecifická frontální demence
  - Corticobasal degeneration (CBD)
  - Multiple system atrophy (MSA)
  - Progressive supranuclear palsy (PSP)

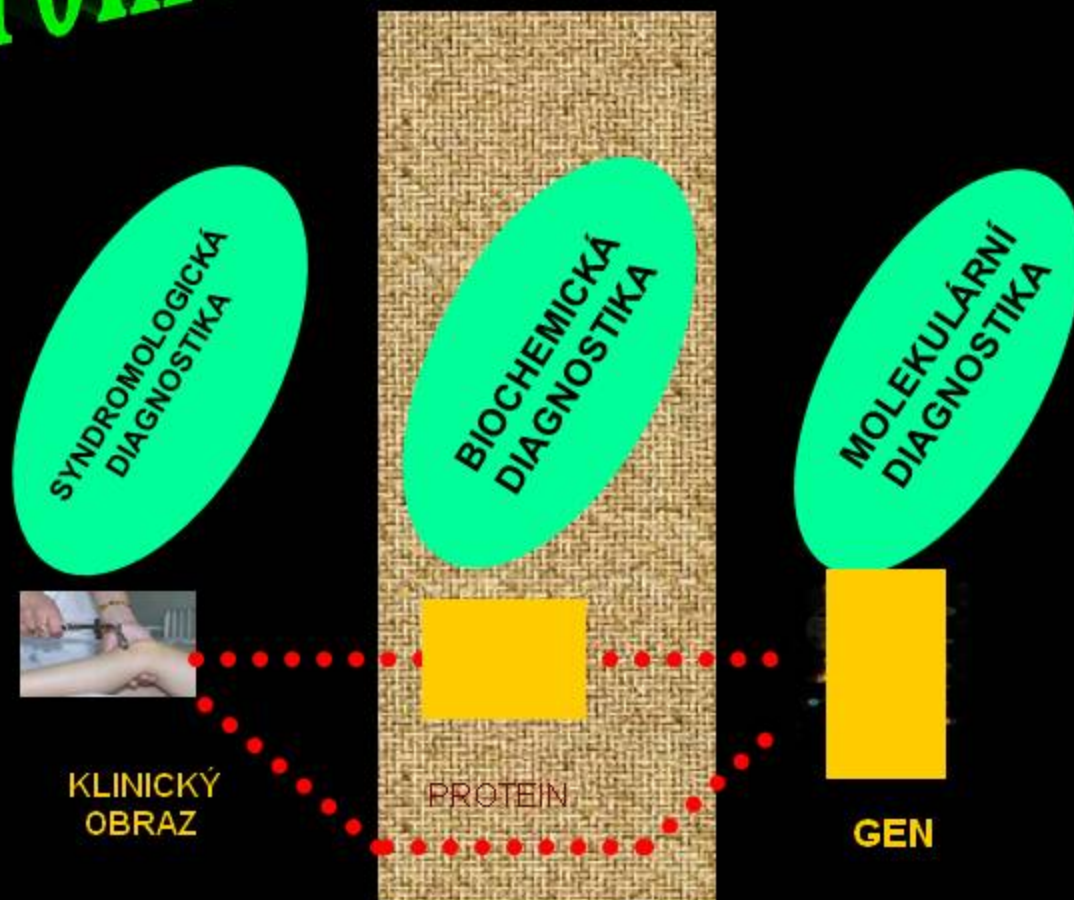
# NEURODEGENERATIVNÍ CHOROBY (V DĚTSKÉM VĚKU)

- leukodystrofie
- poliodystrofie
- degenerativní onemocnění basálních ganglií
- spinocerebelární degenerace
- degenerativní onemocnění míchy a periferních nervů

- mitochondriální poruchy
- peroxisomální poruchy
- lysosomální poruchy
- poruchy metabolismu AMK, organ. kys.....

- choroby se známou genetickou
- poruchou, dosud bez známé funkce proteinu,
- event. na podkladě reparačních či
- regulačních mechanismů

# Neurometabolická onemocnění





poruchy metabolismu dědičné (DPM)  
poruchy metabolismu nedědičné

DPM se mohou manifestovat v jakémkoliv věku

Průběh DPM může být akutní, chronický nebo intermitentní.

Deficit enzymu nemusí být vždy úplný  
Nemusí se jednat nutně o poruchu enzymu, ale stejný klinický efekt může mít:

nedostatek kofaktoru enzymu  
či porucha transportních mechanismů v buňce.



**poruchy metabolismu AMK,  
organických kyselin, oligosacharidů,  
purinů a pyrimidinů, vitamínů, .....**

### **lysosomální poruchy**

#### **AMINOACIDOPATIE:**

**peroxisomální poruchy**  
Nejčastějšími důvody vyšetření aminogramu v dětské neurologii je  
psychomotorická retardace či regres vývoje a epileptické záchvaty.  
Dalšími typickými příznaky jsou **váhové neprospívání,**  
**recidivující zvracení,** zejména po bílkovinné stravě a nejasné  
**mitochondriální poruchy**  
imunitní systémové onemocnění.

**ORGANICKÉ ACIDURIE:** Skupina chorob, při kterých se v  
organismu hromadí karboxylové kyseliny bez volné aminoskupiny.  
Podkladem těchto chorob je patologie metabolismu aminokyselin,  
mastných kyselin nebo sacharidů, vzácně i jiných látek

#### **„cerebrální“ organické acidurie:**

Canavanova leukodystrofie (deficit aspartoacylázy)  
glutarová acidurie I  
L-2-hydroxyglutarová acidurie  
D-2-hydroxyglutarová acidurie  
4-hydroxybutyrová acidurie  
2-ketoglutarová acidurie  
malonová acidurie

# ÚSTAV DĚDIČNÝCH METABOLICKÝCH PORUCH 1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY A VFN UK PRAHA

Adresa: Ke Karlovu 2, 12808 Praha 2

**AMBULANCE:**

**METABOLICKÁ LABORATOŘ:**

**LABORATOŘ LYSOSOMÁLNÍCH PORUCH:**

2 2496 7669, 70

(prim. Dr. Šťastná, CSc.) tel. 2 2496 7710

(RNDr. Ledvinová, Ing. Poupětová)

tel. 2 2491 8283 sekret.

Molekulární diagnostika:

def.acyl.coA-dehydrogenázy

def.adenylsukcinátlyázy

deficit prosaposinu, saposinu C

def.short chain acyl.coA-dehydrogenázy

Gaucherova ch.

glutarová acidurie Typ I

homocystinurie

polymorfismus methylenetetrahydrofolátreduktázy

homocystinurie typ cbl E

Niemann-Pick ch.

adrenoleukodystrofie X-vázaná

Fabryho choroba, dif.angiokeratom

def.ornithinkarbamoyltransferasy

kardiomyopatie dětská

Ing.S.Kmoch

Ing.S.Kmoch

MUDr.M.Hřebíček

Ing.S.Kmoch

MUDr.M.Hřebíček

Ing.S.Kmoch

MUDr.V.Kožich

MUDr.V.Kožich

MUDr. V.Kožich

MUDr.J.Sikora

RNDr.L.Dvořáková

RNDr.L.Dvořáková

RNDr.L.Dvořáková

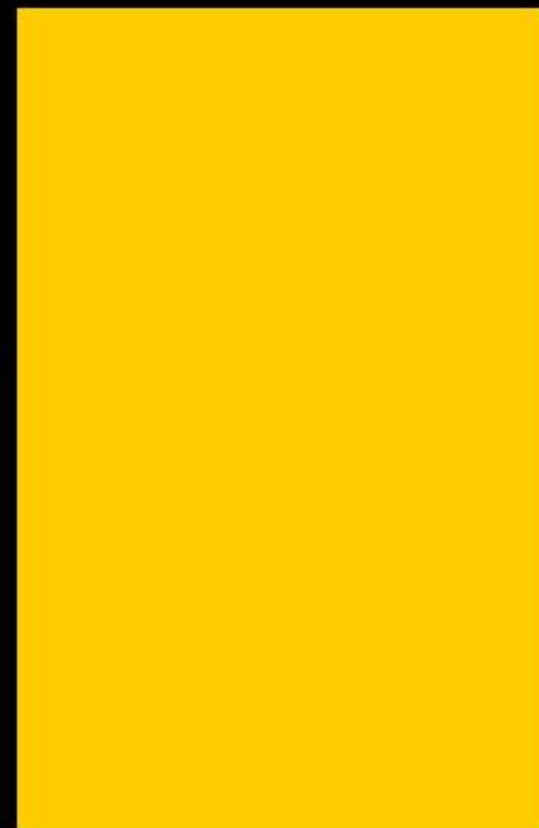
Ing.S.Kmoch

**poruchy metabolismu AMK,  
organ. kys.....**

**lysosomální poruchy**

**peroxisomální poruchy**

**mitochondriální poruchy**





Lysosomální enzymy jsou ***glykoproteiny*** ***vytvářené v endoplazmatickém retikulu a upravované v Golgiho aparátu.***



Na jejich biochemické cestě je řada míst, kde může dojít  
k poškození vytvářeného enzymu

(poškození funkce aktivátorů, stabilizačních proteinů...  
poruchy defektního transportu substrátu či samotného  
enzymu přes lysosomální membránu - hladina enzymu  
bude i při klasickém fenotypu normální !...)



*...je možné najít funkční enzymatickou aktivitu  
od 0 do 100 %.*



**RŮZNÝ KLINICKÝ OBRAZ (odlišný fenotyp)**

# Lysosomální poruchy

## SFINGOLIPIDÓZY

## MUKOPOLYSACHARIDÓZY

Gangliosidózy      **GM1, GM2 (Tayova-Sachsova choroba)**

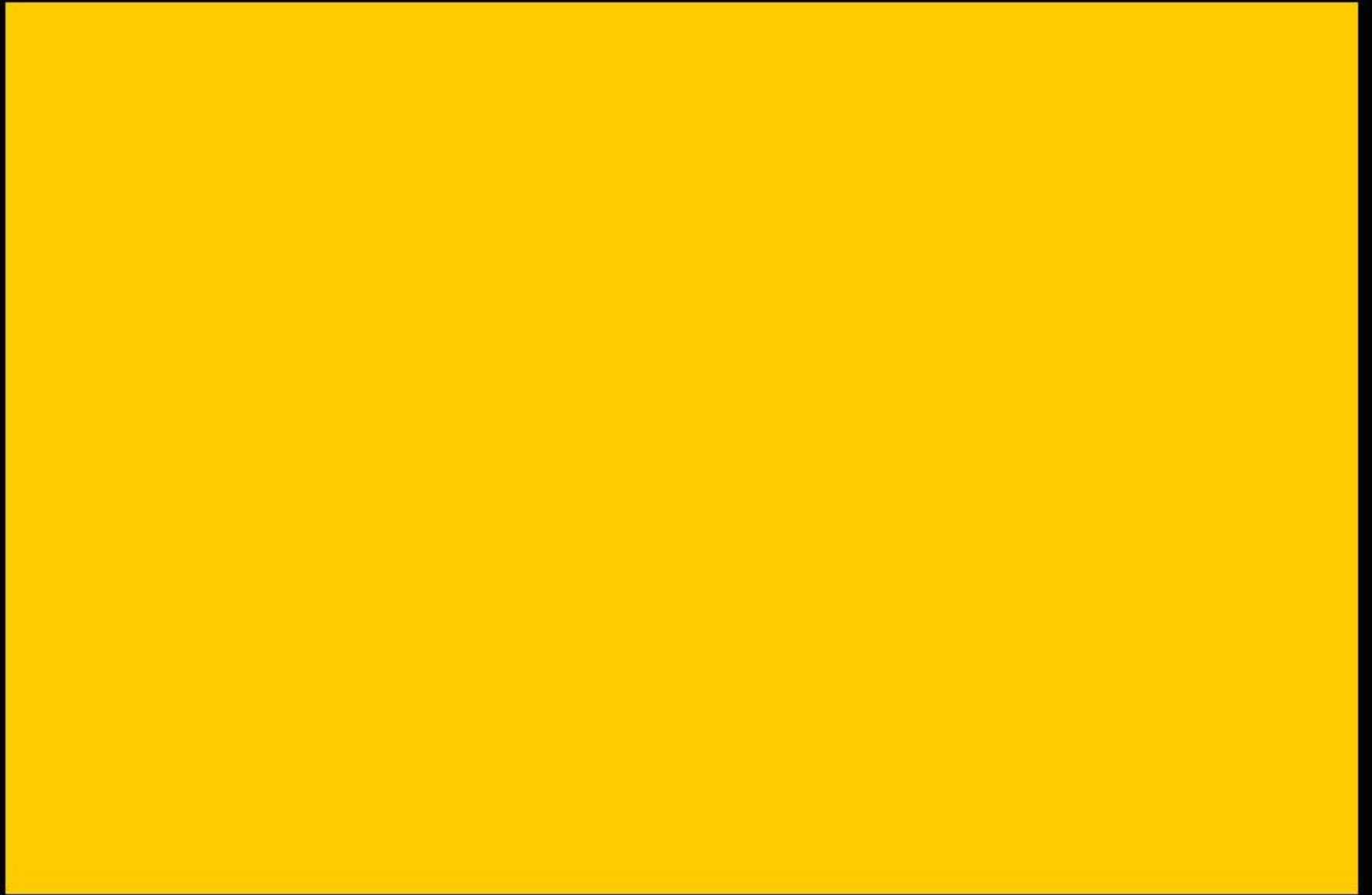
Sulfatidóza      **metachromatická leukodystrofie**

Galaktocerebrosidóza      **Krabbeho choroba**

Glukocerebrosidóza      **Gaucherova choroba**

Sfingomyelinóza      **Niemannova-Pickova choroba**





# Krabbeho choroba

(globoidní leukodystrofie,  
galaktocerebrosidová lipidóza)

Existuje *forma* *infantilní,*  
*pozdně infantilní,*  
*juvenilní,*  
*adultní*

(klinický obraz závisí na množství  
funkčního enzymu, problémy  
diferenciální diagnostiky)

- ✓ Z 3. gravidity /2. gr. 1998- GEU/, rizik. pro věk matky, jinak bez rizik. ff., amniocenteza bpn,
- ✓ Porod induk. v 35. týdnu, předč. odtok plod. vody- prevent. Ampicilin, záhlavím, bez kompl., 2850/47 cm, AS 9-10-10
- ✓ 3 dny v IK pro poruchy termoregulace, hyperbilirubinémie s FT, další adaptace v normě, z porodnice 7. den.
- ✓ nemocnost 0, úrazy 0, operace 0
- ✓ disp. od 2. měs. u ambul. neurologa pro CKP, predilekci hlavičky a hraniční PMR (při korekci na biologický věk)

**PMV:** normální, ve 4. měsíci sledoval, reagoval, uchopoval předměty, broukal si.



# ***NO:***

Dle matky do 4. měsíce věku normální dítě, vyvíjející se.

4. měs. - očkování trojkombinací, pak během několika týdnů vše zapomíná.

Na matku nereaguje, je dráždivý, pláče 20 hodin denně.

Problémy s krmením nejsou, nezvrací, prospívá. Křeče neměl.

V 6 měsících vyšetřen na DO, laboratorní vyš. a UZ břicha v normě.

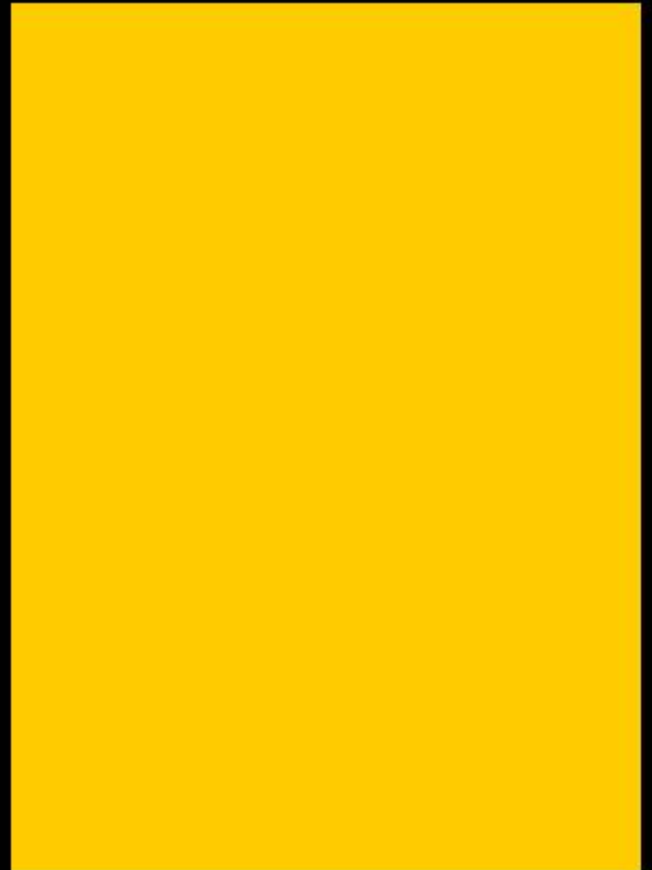
CT mozku - atrofie front. laloků a mozečku a komunikující hydrocefalus 2. st.

Oční vyšetření s norm. nálezem na fundu, esotropie při epikantech.

# Krabbeho leukodystrofie

DEFICIT GALAKTOCEREBROSIDÁZY  
(GALACTOSYLCERAMIDE BETA-GALAKTOSIDÁZY)

14q31



# Adultní forma Krabbeho leukodystrofie

- Typ 4:
- Začátek: po 8. roku věku – dospělost
- Klinická symptomatologie a průběh:
- variabilní
- (periferní neuropatie,
  - cerebelární syndrom,
  - spasticita,
  - poruchy kognice...)

# Lysosomální poruchy

**SFINGOLIPIDÓZY**

**MUKOPOLYSACHARIDÓZY**

**MUKOLIPIDÓZY**

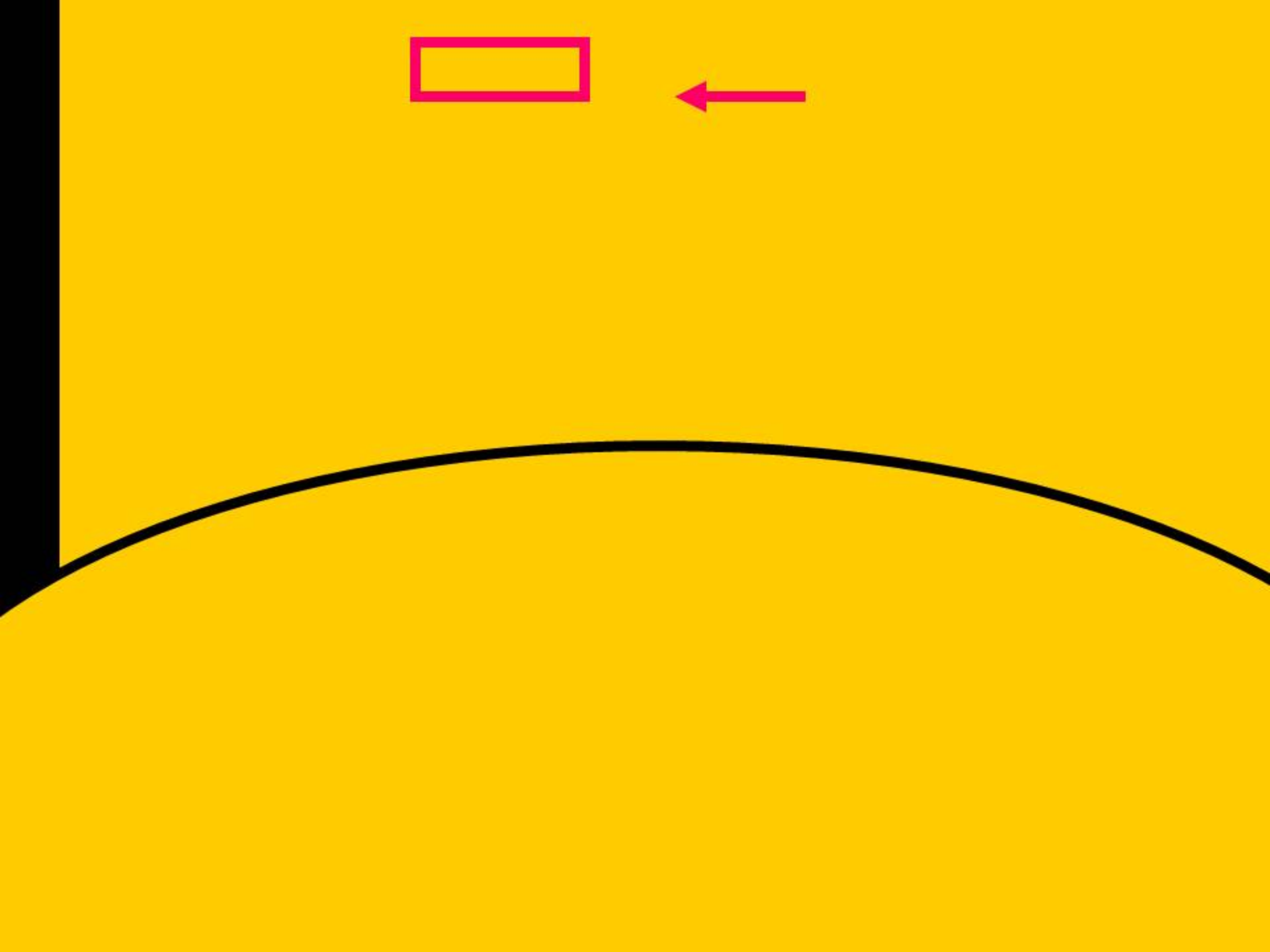
**GLYKOGENÓZY**

**GLYKOPROTEINÓZY**

**OSTATNÍ STŘÁDAVÉ CHOROBY**

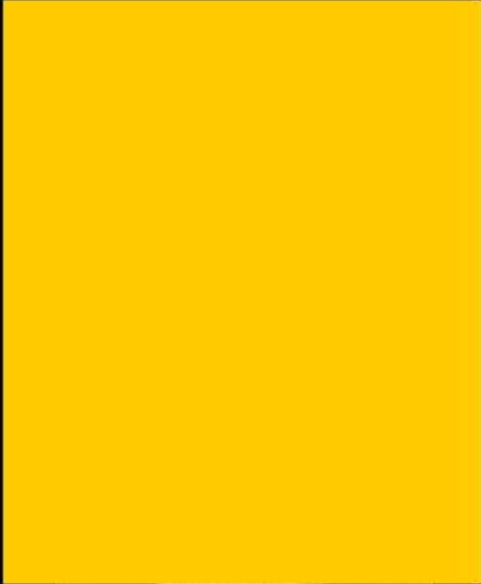
(např. neuronální ceroid-lipofuscinóza)





# Glykogenózy

- deficit kyselé maltázy



# **Lysosomální poruchy**

**SFINGOLIPIDÓZY**

**MUKOPOLYSACHARIDÓZY**

**MUKOLIPIDÓZY**

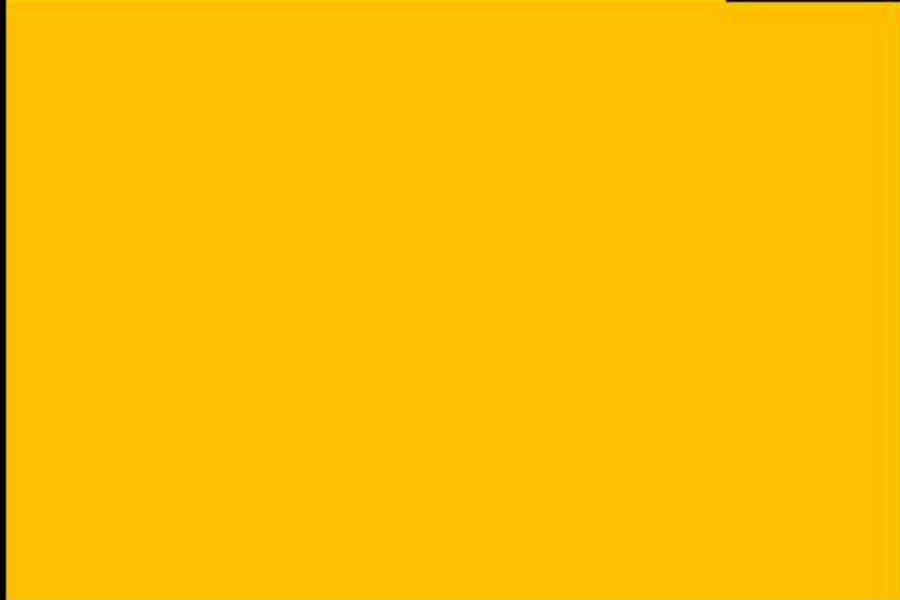
**GLYKOGENÓZY**

**GLYKOPROTEINÓZY**

**OSTATNÍ STŘÁDAVÉ CHOROBY**

**(např. neuronální ceroid-lipofuscinóza)**

# MUKOPOLYSACHARIDÓZY





# NCL

NCL jsou jednou z nejčastějších degenerativních poruch nervového systému s pandemickým výskytem.

Udávaná incidence se však výrazně liší, zřejmě i v důsledku kvality diagnostiky (v USA 1: 12 500, Finsku 1: 10 000, v ostatních částech světa 1:50 – 100 000).

## *klinické příznaky:*

- epileptické záchvaty
- ataxie
- demence, stereotypie (dif. dg. Rettův syndrom)
- retinální degenerace

# Diagnostika neuronální ceroid-lipofuscinózy:

Klinická symptomatologie

ELMI bioptovaných tkání (kůže s podkožím)

Enzymatická aktivita

Molekulárně-genetická diagnostika

(*PPT1*, *CLN2*, *CLN3*, *CLN5*, *CLN6*, *CLN8* ).

**palmitoyl-protein thioesteráza 1**  
**tripeptidyl-peptidase 1**

...dědičně podmíněné lysosomální  
střádání autofluorescentního  
hydrofobního materiálu, jehož  
podstatnou součástí jsou  
hydrofobní proteiny, zejména  
podjednotka c mitochondriální  
ATP syntetázy a estery dolicholu s  
pyrofosfátem vázaným na cukerný  
řetězec bohatý na manózu.

# Adultní NCL (ANCL, Kufsova choroba)

*PPT1, CLN3, CLN4*

První příznaky: kolem 30. roku věku;  
2 fenotypy:

**Type A**, progresivní myoklonická epilepsie (často refrakterní), demence, ataxie, v pozdních stádiích pyramidové a extrapyramidové symptomy.

**Type B**, poruchy chování, demence, nekonstantně provázené poruchami motoriky, ataxií, extrapyramidovou a suprabulbární symptomatologií

**Presenilní forma** – začátek po 50. roku věku: demence, progresivní úbytek kognitivních funkcí, zhoršování motoriky, EPI paroxysmy, kmenová symptomatologie  
[[Constantinidis et al 1992](#)].

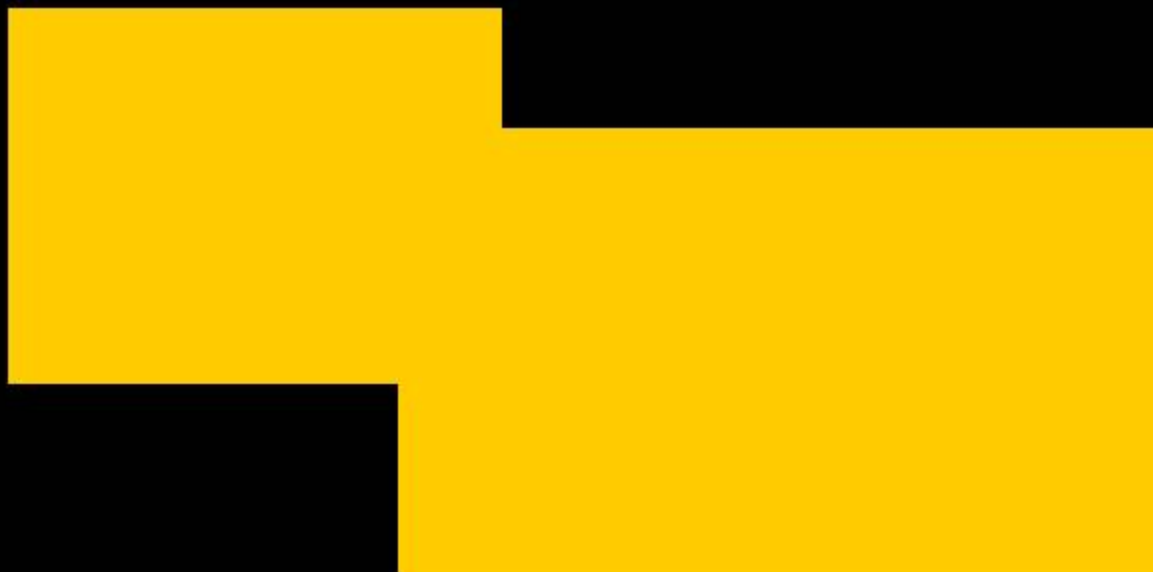


**poruchy metabolismu AMK,  
organ. kys.....**

**lysosomální poruchy**

**peroxisomální poruchy**

**mitochondriální poruchy**



### Biochemické dělení peroxisomálních poruch:

- poruchy všech enzymatických komplexů v důsledku peroxisomální biogenese,  
např. Zellwegerův hepatocerebrorenální syndrom
- poruchy jednoho peroxisomálního enzymu nebo proteinu, např. X-vázaná adrenoleukodystrofie
- choroby v důsledku deficitu několika enzymatických systémů,  
např. rhizomelická chondrodystrophia punctata

### Klinické dělení:

- choroby fenotypicky podobné Zellwegerovu syndromu  
(porucha peroxisomální biogeneze)
- X vázaná adrenoleukodystrofie a fenotypické varianty
- rhizomelická chondrodystrophia punctata a obdobné kostní dysplázie
- ostatní: hyperoxalurie, akatalasémie, Refsumova choroba, deficience mevalonátkinázy, deficience glutaryl CoA oxidázy apod.

**VLCFA**  
**kyselina fytanová**

**poruchy metabolismu AMK,  
organ. kys.....**

**lysosomální poruchy**

**peroxisomální poruchy**

**mitochondriální poruchy**







- **1962**, Luft a spol. popsali pacientku s nonthyreoideálním hypermetabolismem a „loose coupling“ mezi mitochondriální oxidací a fosforylací ve svalech (Luft disease).
- Během **70. až 80. let** byly popsány specifické biochemické defekty a byla snaha zafést fungující biochemickou klasifikaci mitochondriálních chorob.

**Od roku 1988 se datuje éra „mitochondrial genetics“ - byly popsány první mutace mt DNA (delece a bodové mutace) u pacientů s klinickým obrazem mitochondriálního onemocnění.**

**Do současnosti bylo popsáno více než 40 různých mutací v mitochondriální DNA, avšak nebyla tím vyřešena možnost prenatální diagnostiky a genetického poradenství.**

**nespecifické**

## Klinické příznaky mitochondriálních chorob

- CNS: ataxie, dystonie, hemiparéza, oftalmoplegie, myoclonus, psychomotor. retardace/regres, EPI, hemianopie, kortikální slepota, migrenlike headaches
- PNS: periferní neuropatie
- svaly: svalová slabost, oftalmoplegie, ptóza
- oči: pigmentová retinopatie, atrofie optického nervu, katarakta
- .....

## HETEROPLASMIE

# Morfologické změny ve tkáních

**svaly**

Masivní mitochondriální proliferace  
a ultrastrukturální změny  
mitochondrií

Ragged red fibres (RRF) – okrsky  
mitochondriální proliferace  
subsarkolemálně.

Gomori trichrom

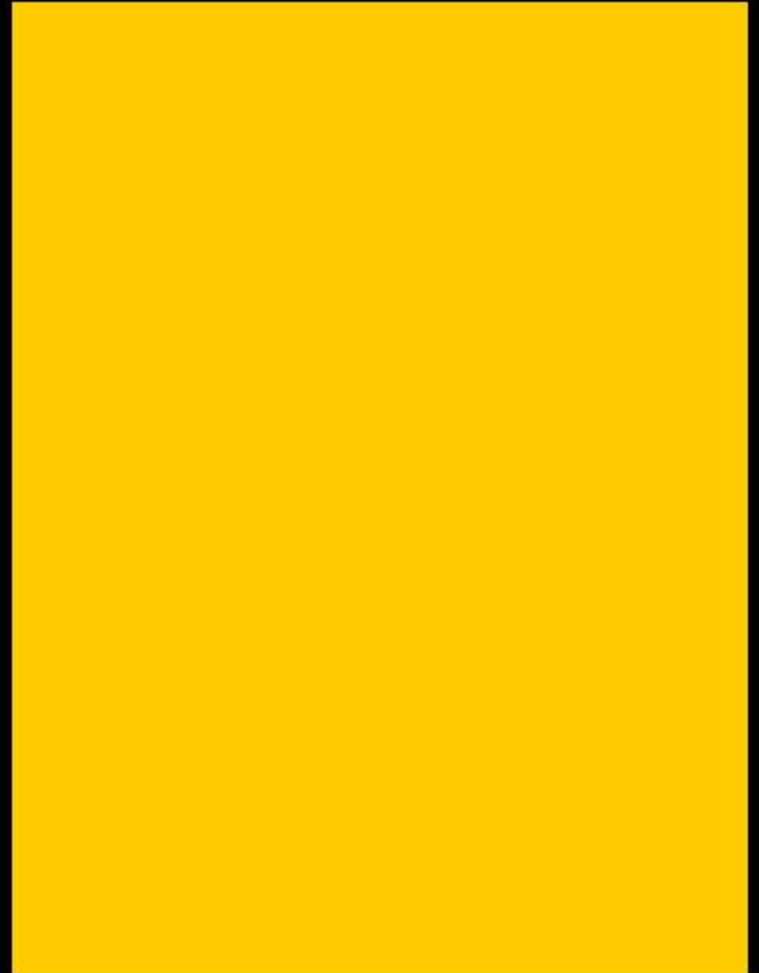
**CNS**

mikrocefalie  
rozšíření komorového systému,  
někdy agenese corporis callosi  
cysty v BG  
symetrické subkortikální léze  
multifokální encefalomalacie („stroke like“  
lesions)  
intracerebrální kalcifikace

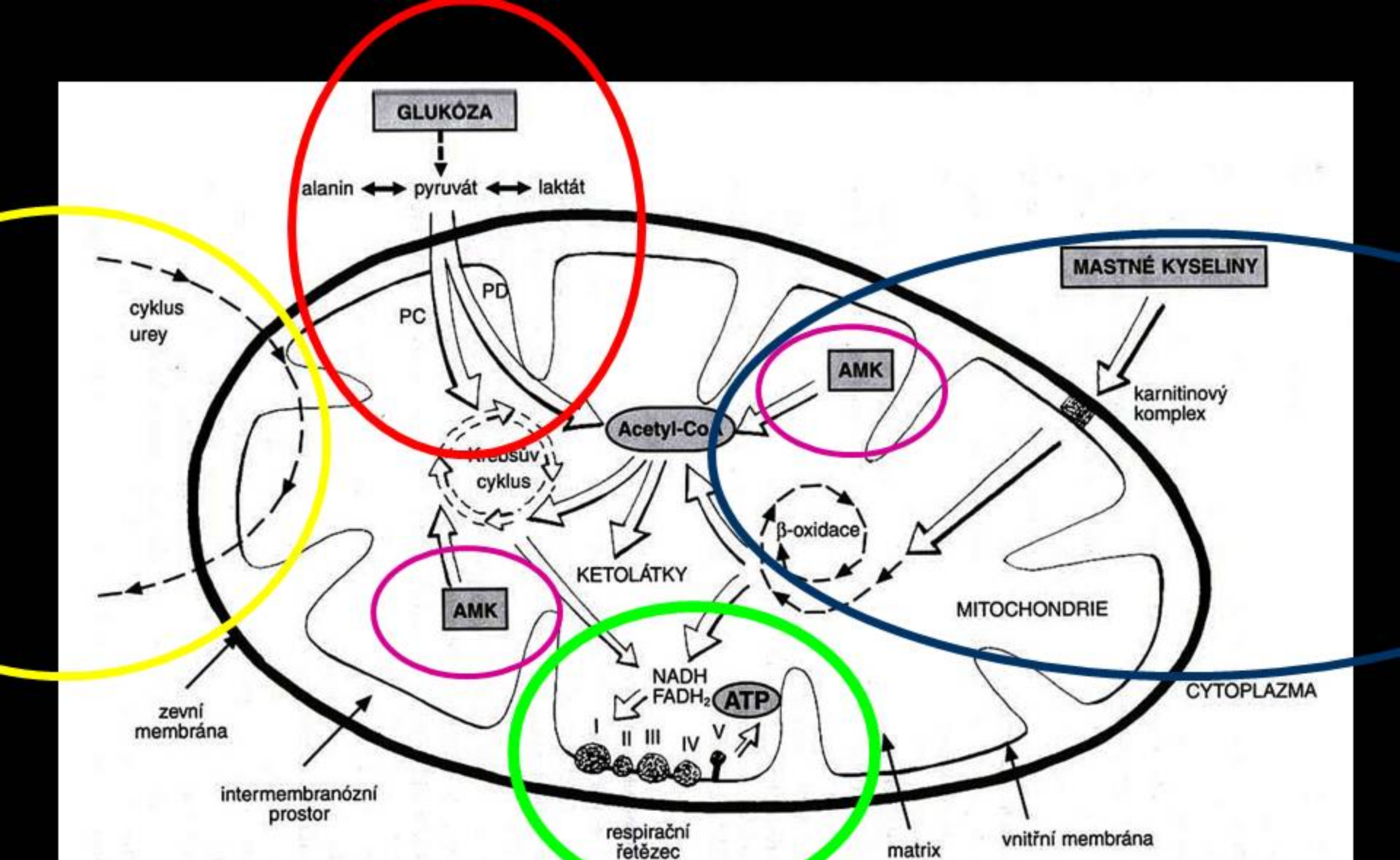
COX - negativní vlákna

# Biochemické pochody v mitochondrii

Mitochondrie je továrnou, ve které se zpracovávají základní živiny za účelem vzniku energie.

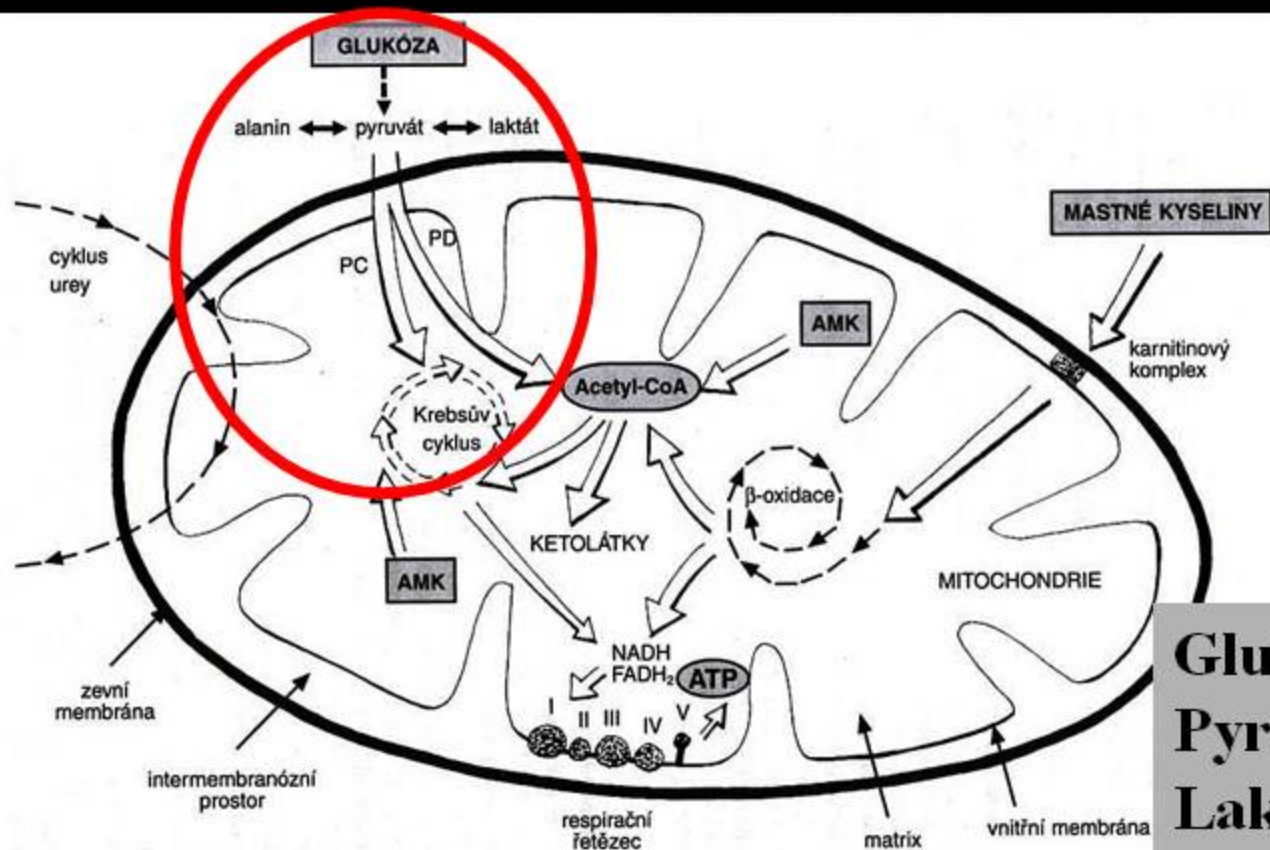






Obr. 12. Orientační schéma mitochondriálních metabolických procesů. PD – pyruvátdehydrogenáza; PC – pyruvátkarboxyláza; AMK – aminokyseliny; ATP – adenosintrifosfát; NADH – redukovaný nikotinamidadenindinukleotid; FADH<sub>2</sub> – redukovaný flavinadenindinukleotid





Obr. 12. Orientační schéma mitochondriálních metabolických procesů. PD – pyruváthydrogenáza; PC – pyruvát karboxyláza; AMK – aminokyseliny; ATP – adenosintrifosfát; NADH – redukovaný nikotinamidadenindinukleotid; FADH<sub>2</sub> – adenindinukleotid

**Glukóza**

**Pyruvát**

**Laktát**

**AMK – alanin**

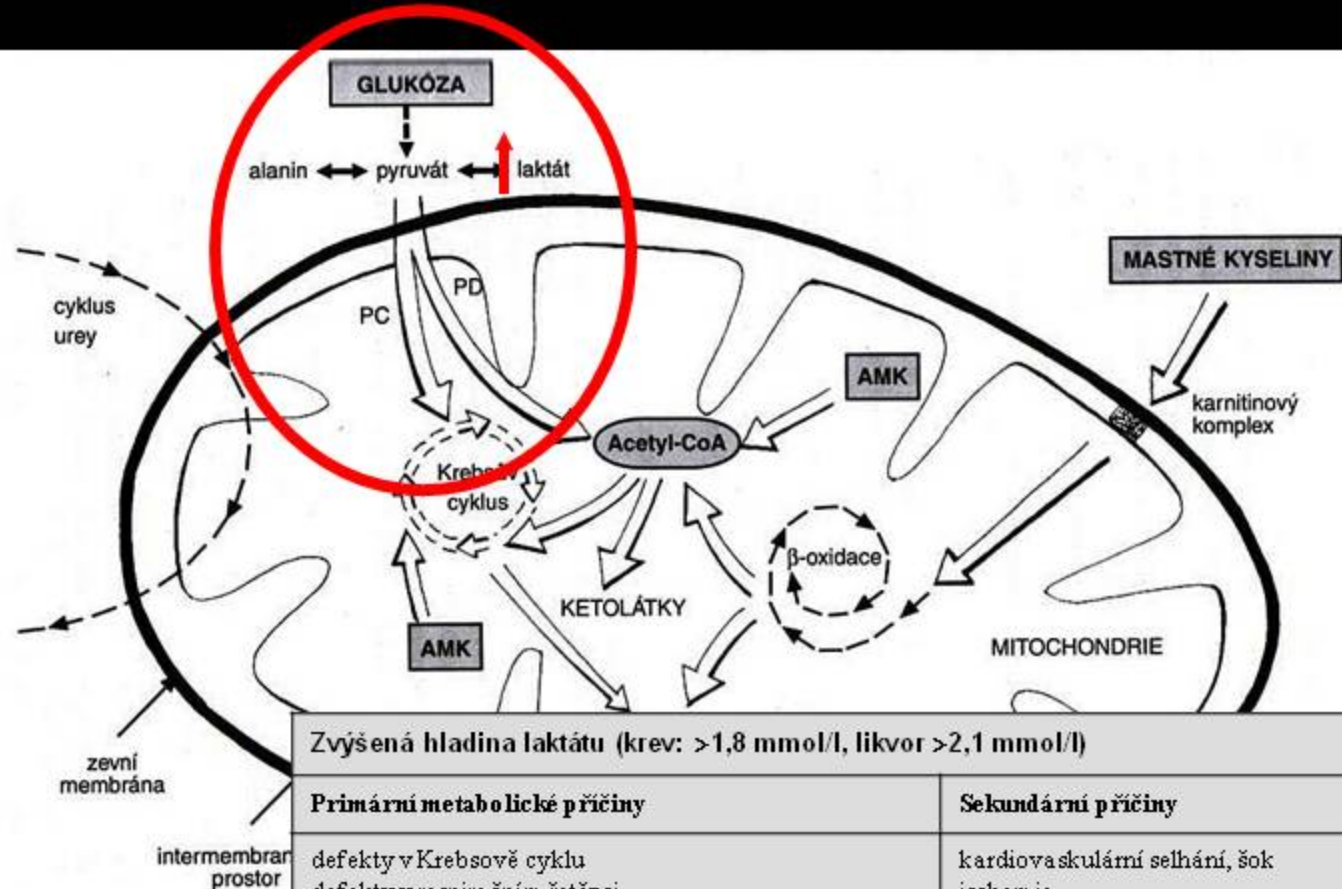
.....

**PC**

**PD**

.....

**Stupně KC**



Obr. 12. Orientační schéma  
AMK – aminokyseliny; AT –  
adenindinukleotid

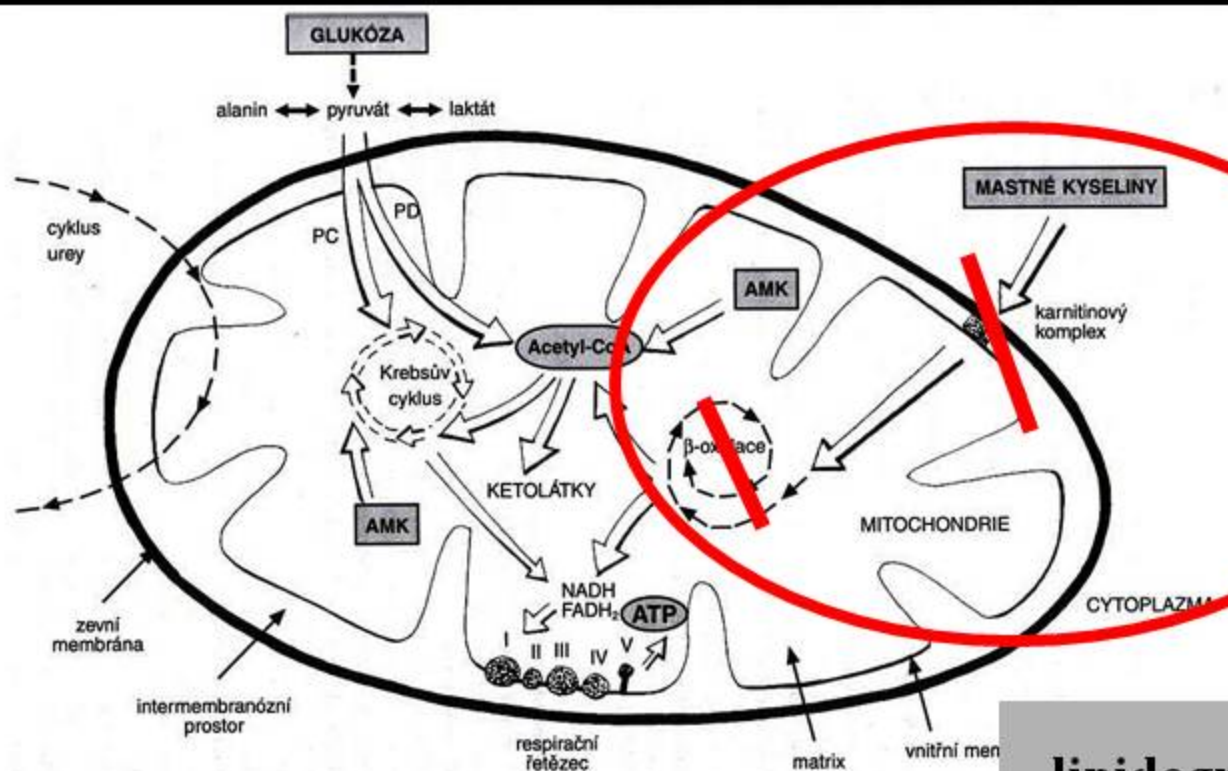
Zvýšená hladina laktátu (krev: >1,8 mmol/l, likvor >2,1 mmol/l)

#### Primární metabolické příčiny

defekty v Krebsově cyklu  
defekty v respiračním řetězci  
pyruvátdehydrogenázová deficience  
poruchy v beta-oxidaci  
organické acidurie  
poruchy v metabolismu biotinu  
citrulinémie  
glykogenóza typ I  
defekty glukoneogeneze během hypoglykemie

#### Sekundární příčiny

kardiovaskulární selhání, šok  
ischemie  
hypoxie  
jaterní selhání  
seps  
hyperventilace  
svalová aktivita, křeče  
průjemové onemocnění  
renální tubulární syndrom  
hyperchlorémie  
záněty močových cest (laktátová acidurie)  
některá léčiva



Obr. 12. Orientační schéma mitochondriálních metabolických procesů. PD – pyruváthydrogenáza; PC – pyruvátcarboxyláza; AMK – aminokyseliny; ATP – adenosintrifosfát; NADH – redukovaný nikotinamidadenindinukleotid; FAD – flavinadenindinukleotid

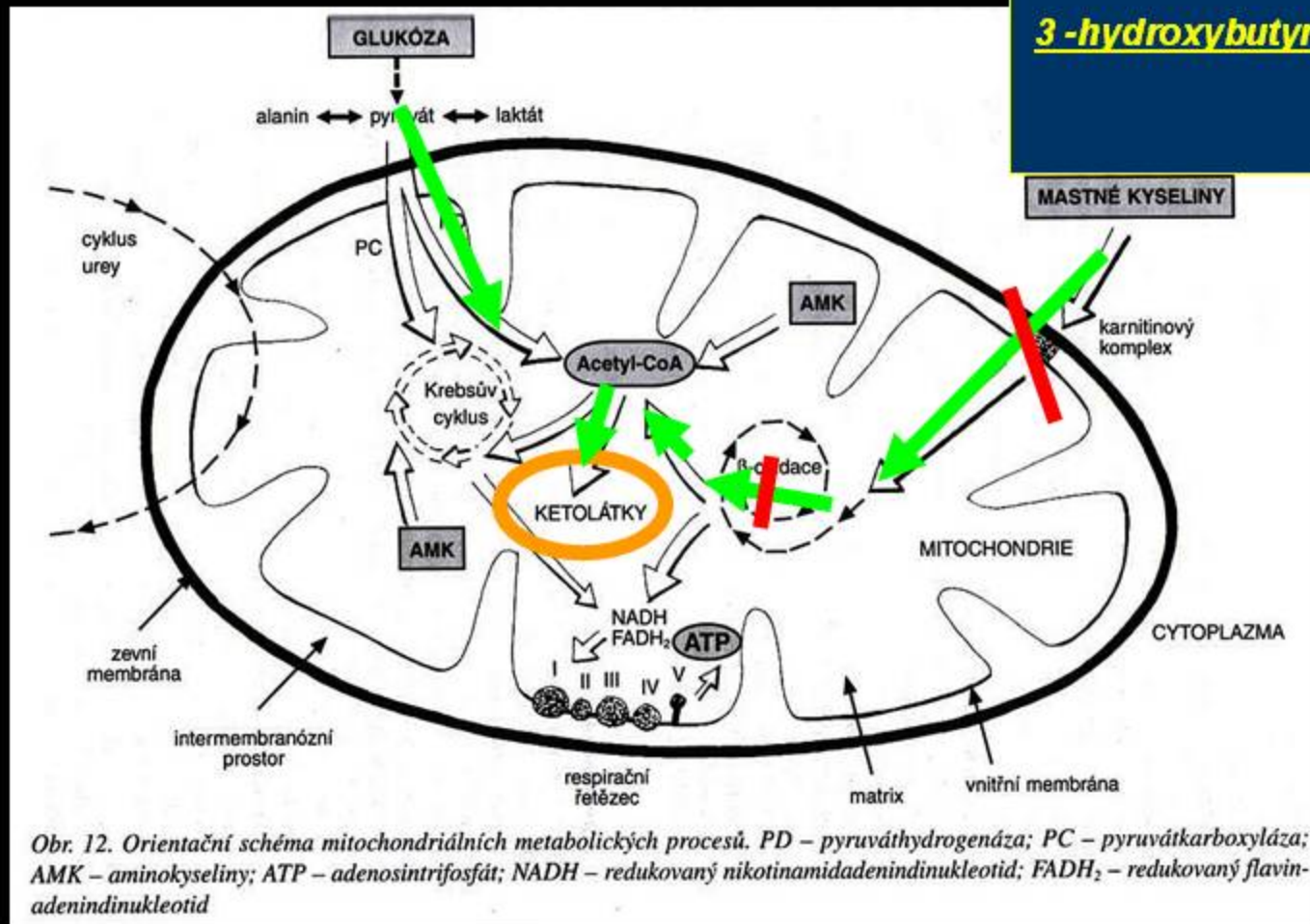
**Beta oxidace MK** - nejdůležitější pochod získávání energie ve svazech a játrech. Mozek nevyužívá k získávání energie přímo beta-oxidace MK, ale umí utilizovat ketolátky produkované v jiných tkáních

**lipidogram**  
karnitin celkový, volný, vázaný

.....  
glykémie, ketolátky v moči  
.....  
jednotlivé stupně  
beta-oxidace



# hypoglykemie bez ketonurie







**RA:** rodiče zdraví,

**Š.H., IX/91**

1. bratr zemřel po narození,  
respir. obtíže

2. bratr ve 2 letech věku při  
hepatorenálním selhání při salmonelose

3. bratr je sledován pro imunodeficit

**OA:** ze 4. fyziologické gr., porod sekci, 4 100/53, AS 9-10-10. 2. den resuscitace pro respirační insuficienci, dále bez obtíží.

Ve 14 dnech elevace JT, sono -vyšší echogenita jater.  
Dosud vážněji nestonal

**NO:**

▪ 1 rok 10 měs: gastroenteritis, porucha vědomí, křeče

hypoglykemie 0,76, po glukose 12,0 mmol/l, rozvoj hepatomegalie

Spavý, hypotonický, bez ložiskového neurologického nálezu, sklon k metabol. acidose, hyponatremii, hepatomegalie ustupuje, JT se normalizují, glykemie opakovaně norm., amoniak v hodnotách do 100

▪ od hospitalizace rok vážněji nestonal

▪ 2 roky 10 měs přijat na DO pro poruchu vědomí a křeče, resuscitován. porucha kontaktu, febrilie 38 st.C, hepar + 1 cm, překrvený nosohltan, meningeální jevy negativní.

glykemie 2,0 AST 0,7 urea 12,7



**na úrovni metabolitů  
v leukocytech stanovena dg. CPT I**

© Alena Zimová

### **31.7.-7.10.94 hospitalizace na I.DK FNM**

Porucha vědomí s naznačenou decerebrací při antiedematosní terapii ustupuje

první polovina srpna - cílená reakce na algický podnět

konec srpna - sporně zrakem zafixuje, původní spasticita ustupuje,  
přechodně pravostranná lateralizace.

konec září - začíná chodit, při propuštění jen lehký paleocerebellární syndrom

- ❑ **1993:** Oboustranně peritrigonálně neostře ohraničené okrsky svědčící pro poruchu myelinizace. Susp. patologie i v sousedství frontálních rohů postranních komor
- ❑ **1994:** Peritrigonální změny ustoupily, leukodystrofické změny v oblasti mesencephala a kmene

## **MRI CNS:**

❑ **1996:** ústup patologického nálezu v oblasti kmene a diencephala..

difusní změny bílé hmoty odpovídající poruše myelinizace

**Deficience karnitin-palmitoyl  
transferázy II**

infantilní forma

koma, křeče, hepatomegalie,  
kardiomegalie, arytmie  
hypoketotická hypoglykemie  
↑ karnitin

↑ LC acylkarnitin

“klasická” muskulární  
forma

začátek mezi 15-30 lety  
po fyzické zátěži:  
myoglobinurie,  
svalová slabost  
karnitin norm.

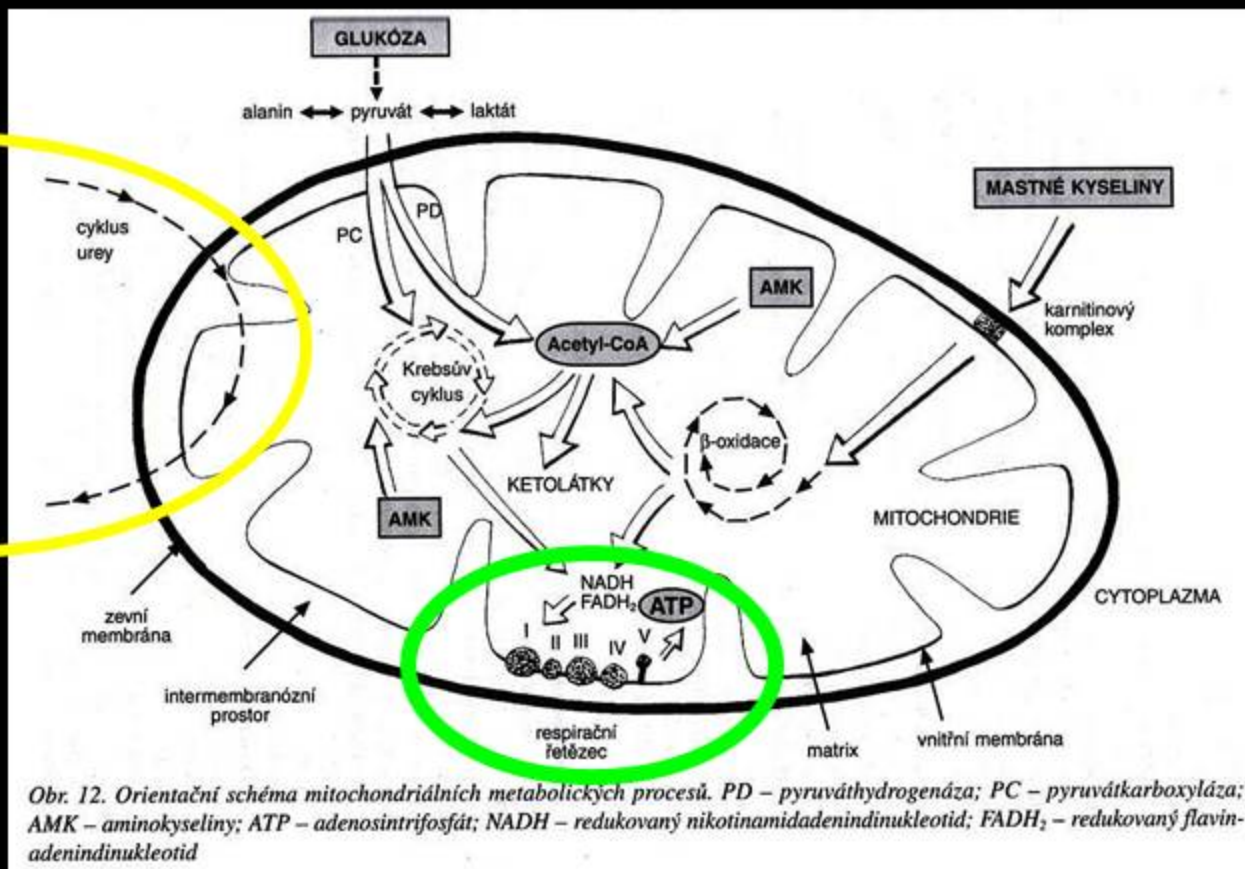
**Deficience karnitin-palmitoyl  
transferázy I**

ano:

koma, křeče  
hepatomegalie  
hypoketotická  
hypoglykemie  
↑ JT, ↑ CK

ne:

oslabení svalové síly  
kardiomyopatie



## Amoniak

## Jednotlivé enzymatické Komplexy respiračního řetězce





# Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch

Klinika dětského a dorostového lékařství VFN a 1.LF UK

Adresa: Ke Karlovu 2, 129 01 Praha 2

Telefon/fax: 02/24910478

E-mail: [jzeman@dec52.lf1.cuni.cz](mailto:jzeman@dec52.lf1.cuni.cz)

Biochemická vyšetření

Molekulárně-biologická vyšetření



def. E3 podjednotky pyruvát dehydrogenázy

deficit fumarát hydratázy

delece mtDNA, PEO

mutace SURF1 genu

delece mtDNA

def. FP podjednotky komplexu II

sy. Kearns-Sayre

mitochondriopatie LHON

mitochondriopatie MELAS

mitochondriopatie MERRF

mitochondriopatie NARP