

Obsah

1	Vrozené poruchy metabolismu	11
1.1	Vymezení pojmu metabolické poruchy a jejich význam v humánní medicíně	11
1.2	Klasifikace metabolických poruch	12
1.3	Současný stav poznání a výzvy v diagnostice a léčbě	13
1.4	Historický kontext.....	14
1.5	Definice a klasifikace vrozených poruch metabolismu	18
1.6	Genetický a molekulární základ vrozených poruch metabolismu	23
1.7	Mechanismy patofyziologie	28
1.8	Klinické projevy vrozených poruch metabolismu	32
1.9	Strategie diagnostiky – od screeningu k precizní medicíně	37
2	Prenatální diagnostika	43
2.1	Úvod do prenatální diagnostiky vrozených poruch metabolismu	43
2.2	Invazivní metody odběru vzorků.....	45
2.3	Neinvazivní prenatální diagnostika.....	47
2.4	Laboratorní metody v prenatální diagnostice	48
2.5	Interpretace výsledků a poradenství	49
3	Novorozenecký screening	51
3.1	Úvod do novorozeneckého screeningu vrozených poruch metabolismu	51
3.2	Metodologie novorozeneckého screeningu	53
3.3	Vyšetřované vrozené poruchy metabolismu	55
3.4	Potvrzující (konfirmační) diagnostika.....	57
3.5	Rozšířený novorozenecký screening a budoucí trendy.....	58
4	Vrozené poruchy metabolismu aminokyselin	61
4.1	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah.....	61
4.2	Narušení jiných metabolických drah	63
4.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů	64
4.4	Poruchy metabolismu aminokyselin s rozvětveným řetězcem.....	66
4.5	Poruchy metabolismu sirných aminokyselin.....	71
4.6	Poruchy metabolismu aromatických aminokyselin	78
4.7	Poruchy metabolismu lysinu	85
4.8	Poruchy metabolismu prolinu, hydroxyprolinu, glycinu, serinu a threoninu	86
4.9	Deficience serinu	90

4.10	Poruchy metabolismu dalších aminokyselin a jejich transportu.....	91
5	Vrozené poruchy metabolismu mastných kyselin a ketolátek.....	95
5.1	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah.....	95
5.2	Narušení jiných metabolických drah.....	96
5.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů.....	97
5.4	Poruchy transportu mastných kyselin (systém karnitinu).....	98
5.5	Poruchy β -oxidace mastných kyselin.....	102
5.6	Poruchy systému pro přenos elektronů (multiplexní deficiencie acyl-S-CoA-dehydrogenasy).....	111
5.7	Poruchy metabolismu ketolátek – ketogeneze.....	113
5.8	Poruchy metabolismu ketolátek – ketolýza.....	115
5.9	Poruchy syntézy mastných kyselin.....	117
6	Vrozené poruchy cyklu močoviny.....	119
6.1	Obecné mechanismy patologických stavů.....	119
6.2	Narušení jiných metabolických drah.....	121
6.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů.....	122
6.4	Poruchy proximální části cyklu močoviny (mitochondrie).....	123
6.5	Poruchy distální části cyklu močoviny (cytosol).....	126
6.6	Poruchy transportu související s cyklem močoviny.....	129
7	Organické acidurie.....	131
7.1	Organické kyseliny jako meziprodukty hlavních metabolických drah, úloha v produkci energie.....	131
7.2	Obecná charakteristika organických acidurií.....	132
7.3	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivé metabolické dráhy.....	133
7.4	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů.....	135
7.5	Klasifikace a detailní popis organických acidurií.....	136
8	Vrozené poruchy metabolismu sacharidů.....	153
8.1	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah... ..	153
8.2	Narušení jiných metabolických drah.....	155
8.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů.....	156
8.4	Poruchy glykolýzy.....	157
8.5	Poruchy glukoneogeneze.....	161
8.6	Poruchy metabolismu glykogenu (glykogenózy).....	166
8.7	Poruchy pentosového cyklu.....	176
8.8	Poruchy metabolismu fruktosy.....	178

8.9	Poruchy metabolismu galaktosy.....	180
8.10	Poruchy metabolismu kyseliny glukuronové	183
9	Vrozené poruchy pyruvátdehydrogenasového komplexu a citrátového cyklu.....	185
9.1	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivé metabolické dráhy	185
9.2	Narušení jiných metabolických drah	187
9.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů	188
9.4	Poruchy podjednotek pyruvátdehydrogenasového komplexu	189
9.5	Poruchy regulačních enzymů pyruvátdehydrogenasového komplexu	193
9.6	Další související poruchy	195
9.7	Primární poruchy enzymů citrátového cyklu	196
10	Vrozené poruchy metabolismu a transportu lipidů a žlučových kyselin.....	205
10.1	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah .	205
10.2	Narušení jiných metabolických drah	207
10.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů	208
10.4	Poruchy transportu lipoproteinů (dyslipidemie)	209
10.5	Poruchy metabolismu cholesterolu	217
10.6	Poruchy biosyntézy žlučových kyselin	223
10.7	Poruchy enterohepatální cirkulace a transportu žlučových kyselin	226
11	Vrozené poruchy syntézy a transportu kreatinu	229
11.1	Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivé metabolické dráhy	229
11.2	Narušení jiných metabolických drah	231
11.3	Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů	232
11.4	Poruchy biosyntézy kreatinu	233
11.5	Poruchy transportu kreatinu	235
12	Vrozené poruchy metabolismu purinových a pyrimidinových nukleotidů	237
12.1	Obecná charakteristika vrozených poruch metabolismu purinových nukleotidů	237
12.2	Obecná charakteristika vrozených poruch metabolismu pyrimidinových nukleotidů	240
12.3	Poruchy záchranné dráhy a recyklace purinových nukleotidů	243
12.4	Poruchy syntézy de novo purinových nukleotidů	245
12.5	Poruchy odbourávání purinových nukleotidů	248
12.6	Poruchy de novo syntézy pyrimidinových nukleotidů	251
12.7	Poruchy záchranné dráhy pyrimidinových nukleotidů	253
12.8	Poruchy odbourávání pyrimidinových nukleotidů	256

13	Vrozené poruchy metabolismu hemu	259
13.1	<i>Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivé metabolické dráhy</i>	259
13.2	<i>Narušení jiných metabolických drah.....</i>	261
13.3	<i>Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů.....</i>	262
13.4	<i>Poruchy biosyntézy hemu (porfyrie)</i>	263
13.5	<i>Poruchy odbourávání hemu a metabolismu bilirubinu</i>	272
14	Mitochondriální choroby.....	277
14.1	<i>Obecné mechanismy patologických stavů a důsledky poruch jednotlivé metabolické dráhy</i>	277
14.2	<i>Narušení jiných metabolických drah.....</i>	279
14.3	<i>Mechanismus vzniku patologických stavů na úrovni buněk a orgánů.....</i>	280
14.4	<i>Poruchy dýchacího řetězce – mutace mitochondriální DNA.....</i>	281
14.5	<i>Poruchy dýchacího řetězce – mutace jaderné DNA.....</i>	288
14.6	<i>Poruchy replikace a údržba mitochondriální DNA (syndromy deplece mitochondriální DNA)</i>	293
14.7	<i>Poruchy transportu a dynamiky mitochondrií</i>	296
14.8	<i>Syndromy s primární poruchou syntézy klastrů Fe-S</i>	297
15	Lyzozomální stádavá onemocnění.....	299
15.1	<i>Mechanismus a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah u lyzozomálních stádavých onemocnění.....</i>	299
15.2	<i>Obecná klinická manifestace lyzozomálních stádavých onemocnění</i>	301
15.3	<i>Sfingolipidózy a glykosfingolipidózy</i>	302
15.4	<i>Mukopolysacharidózy.....</i>	314
15.5	<i>Oligosacharidózy a stádavé choroby glykoproteinů</i>	322
15.6	<i>Glykogenózy</i>	329
15.7	<i>Mukolipidózy (jiné než sialidóza).....</i>	330
15.8	<i>Poruchy transportu v lyzozomech</i>	333
16	Vrozené poruchy peroxizomů	335
16.1	<i>Mechanismus a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah u poruch peroxizomů....</i>	335
16.2	<i>Poruchy biogeneze peroxizomů</i>	338
16.3	<i>Deficit jednotlivých enzymů nebo transportérů peroxizomů</i>	342
17	Vrozené poruchy glykosylace	349
17.1	<i>Mechanismy a důsledky poruch jednotlivých metabolických drah</i>	349
17.2	<i>Obecná klinická manifestace a genetické aspekty.....</i>	351
17.3	<i>Klasifikace a specifické vrozené poruchy glykosylace</i>	352
17.4	<i>Poruchy N-glykosylace</i>	353

17.5	Poruchy O-glykosylace	361
17.6	Poruchy syntézy glykosylfosfatidylinositolových kotev (GPI-CDG)	364
17.7	Poruchy glykosaminoglykanů a proteoglykanů	365
17.8	Poruchy glykolipidů	367
18	Závěr	369
19	Seznam zkratk	371

Pojem "metabolické poruchy" je široký a zahrnuje jak vrozené, tak získané stavy. Vrozené poruchy metabolismu (VPM), dříve často označované jako „vrozené chyby metabolismu“ (inborn errors of metabolism), představují geneticky podmíněné defekty v katabolických nebo anabolických drahách. Vznikají v důsledku mutací v genech kódujících enzymy, transportní proteiny, receptory nebo strukturní proteiny, které jsou klíčové pro metabolismus sacharidů, lipidů, proteinů, nukleových kyselin nebo jiných biomolekul. Důsledkem těchto defektů je

- akumulace toxických substrátů před enzymatickým blokem, které mohou poškozovat různé orgány,
- nedostatek esenciálních produktů po enzymatickém bloku, které jsou životně důležité pro správné fungování buněk,
- aktivace alternativních metabolických drah, které mohou produkovat další toxické metabolity,
- porucha energetického metabolismu vedoucí k dyshormii a kómetóze.

Výskyt VPM v uměném měřítku je značný, ačkoli se často jedná o vzácné onemocnění. Celková prevalence VPM se odhaduje na 1 z 800 až 1 z 2 500 novorozenců. Přestože každá jednotlivá porucha je obvykle velmi vzácná, tyto poruchy však mohou mít devastující dopad na zdraví postižených jedinců, často vedoucí k těžkému onemocnění a fyzickému postižení, závažnému nebo až k předčasné smrti, pokud nejsou včas diagnostikovány a léčeny. Vzhledem k jejich genetické povaze představují VPM také významnou výzvu pro genetické poradenství a prenatální diagnostiku.