

# Dědičné poruchy metabolismu cukrů

**Dědičné poruchy metabolismu sacharidů** zahrnují:

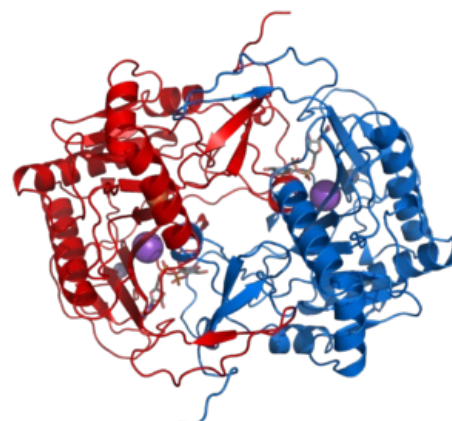
- poruchy metabolismu galaktózy:
  - klasická forma galaktosémie (výskyt 1:50 000) – AR dědičná, porucha aktivity galaktóza-1-fosfát-uridylyltransferázy (GALT) → hromadí se galaktitol – toxický → jaterní cirhóza, katarakta, mentální retardace;
  - deficit uridin-difosfátgalaktóza-4-epimerázy; deficit galaktokinázy;
- poruchy metabolismu fruktózy:
  - vrozená intolerance fruktózy (výskyt 1:20 000) – AR dědičný deficit fruktóza-1-fosfát-aldolázy → hromadí se fruktóza-1-fosfát – toxický, inhibuje glykogenolýzu a glukoneogenezi → hypoglykémie, poškození jater a ledvin;
  - esenciální fruktosurie;
- glykogenózy (výskyt 1:25 000) – většinou AR dědičné, poruchy syntézy nebo degradace glykogenu;
- mukopolysacharidózy (výskyt 1:20 000) – většinou AR dědičné (MPS II je X-vázaná) poruchy lyzozomálních enzymů, které se podílejí na degradaci glykosaminoglykanů (GAG, mukopolysacharidů) → intralyzozomální stádání GAG;
- vrozené poruchy glykosylace (CDG);
- poruchy transportu glukózy – vrozené poruchy transportu glukózy přes buněčné membrány orgánů;
  - kongenitální malabsorpce glukózy a galaktózy, syndrom z deficitu přenašeče glukózy (deficit GLUT<sub>1</sub>), Fanconiho-Bickelův syndrom (deficit GLUT<sub>2</sub>);
- kongenitální hyperinzulinismus;
- diabetes mellitus<sup>[1][2]</sup>

## Vrozené poruchy metabolismu galaktózy

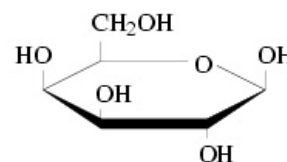
**Galaktosémie** (zvýšení galaktózy v séru) může být způsobena defekty těchto enzymů: galaktosa-1-fosfát-uridylyltransferázy (klasická galaktosémie), uridyldifosfátgalaktosa-4-epimerázy, galaktokinázy;

### Klasická galaktosémie

- závažné AR dědičné onemocnění (gen na krátkém raménku 9. chromosomu);
- incidence v kavkazské populaci asi 1:50 000;
- **příčina:** porucha aktivity Gal-1-P-uridylyltransferázy (GALT), která metabolizuje Gal-1-P
- **patogeneze:** v těle se hromadí Gal-1-P → v játrech se metabolizuje alternativní cestou na galaktitol – tkáňový toxin, zejm. pro hepatocyty, neurony, ledvinné tubuly a oční čočku;
- **klinický obraz:** příznaky začínají záhy po zahájení mléčné výživy,
  - neprospívání, zvracení, průjemy,
  - klinické příznaky sepse, ikterus, hepatomegalie, hepatopatie, koagulopatie,
  - katarakta,
  - akutní selhávání jater, ledvin, edém mozku,
  - pozdější manifestace – chronické poškození funkce jater,
  - i při včasné léčbě: poruchy vývoje řeči,
  - u dospívajících dívek: hypergonadotropní hypogonadismus;
- **diagnóza:**
  - v některých zemích (ne v ČR) novorozenecký laboratorní screening,
  - průkaz zvýšené koncentrace galaktitolu v moči a gal-1-P v erytrocytech,
  - nutné je ale vždy potvrzení na enzymatické a molekulární úrovni (existuje velké množství mutací) → genetické poradenství, prenatální diagnostika;
- **terapie:** při vyslovení podezření ihned vysazujeme mléčnou stravu,
  - při potvrzení diagnózy je indikována celoživotní bezmléčná (nizkagalaktózová) strava – hlavním zdrojem galaktózy ve stravě je laktóza z mléka a mléčných výrobků; suplementace vápníkem;
  - logopedická péče;
  - hormonální léčba dívek s hypergonadotropním hypogonadismem;
- **prognóza:** nemusí být příznivá ani při včasné diagnostice, protože dítě bylo galaktóze vystaveno již intrauterinně transplacentárním přenosem galaktózy od matky.<sup>[3]</sup>



Galaktosémie je způsobena defektem enzymu galaktosa-1-fosfát-uridylyltransferázy



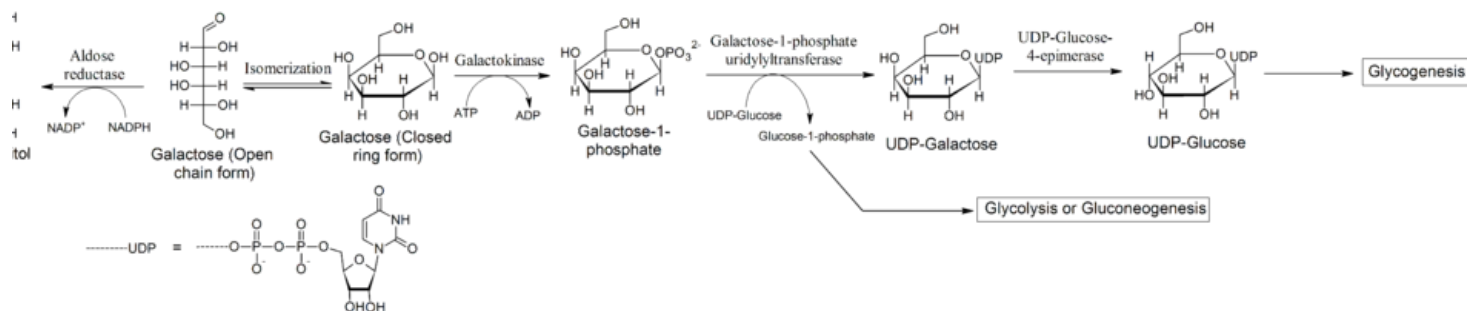
Při galaktosemii se neobourává monosacharid galaktóza

 Podrobnější informace naleznete na stránkách *Poruchy metabolismu galaktózy, Metabolismus galaktózy*.

## Vrozené poruchy metabolismu fruktózy

# Hereditární intolerance fruktózy

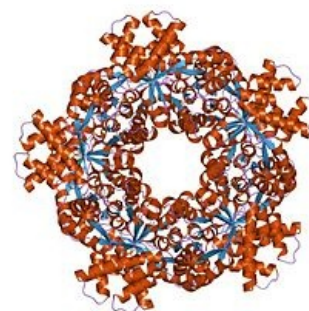
- závažné AR dědičné onemocnění (gen na 9. chromosomu);
- incidence 1:20 000;
- **příčina:** deficit fruktóza-1-fosfát-aldolázy
- **patogeneze:**



metabolismus galaktózy

hromadí se fruktóza-1-fosfát,

- toxický  $\rightarrow$  poškození jater, ledvin a střeva,
- kompetitivní inhibitor fosforylázy  $\rightarrow$  inhibuje glykogenolýzu (a glukoneogenezi)  $\rightarrow$  hypoglykémie;
- **klinické příznaky:** objevují se krátce po zařazení fruktózy (cukru) do stravy (mateřské mléko ani kojenecké mléčné formule fruktózu neobsahují);
  - zvracení, průjem, **postprandiální hypoglykémie**, letargie, křeče,
  - ikterus, hepatomegalie  $\rightarrow$  těžká porucha funkce jater s koagulopatií;
  - starší děti přímo odmítají potraviny obsahující fruktózu a sacharózu (ovoce a sladkosti), typicky nemají zubní kazy;
- **diagnóza:** průkaz enzymatické aktivity v jaterní tkáni či enterocytech, molekulárně-genetické vyšetření;
  - postprandiální hypoglykémie;
  - poškození ledvin  $\rightarrow$  chronická metabolická acidóza;
  - poškození jater  $\rightarrow$  elevace aminotransferáz, hyperbilirubinémie, koagulopatie;
  - snížená hladina sérového fosfátu;
  - moč: hyperaminoacidurie, zvýšené hladiny redukujících látek při negativní glykosurii;
  - test tolerance fruktózy je kontraindikován – riziko těžké hypoglykémie;
- **léčba:** úplná eliminace fruktózy z výživy; substituce vitaminů (multivitaminové preparáty);
- **prognóza:** při včasné diagnostice velmi dobrá, pozdní komplikace se nevyskytují.<sup>[2]</sup>



Enzym fruktosa-6-P aldolasa

**⚠ Poznámka: hypoglykemie, ikterus a hepatomegalie provází tyrozinémii I. typu, klasickou galaktosémií a vrozenou intolerancí fruktózy.**<sup>[2]</sup>

## Benigní fruktosurie (esenciální fruktosurie)

- AR dědičný, benigní deficit fruktokinázy, četnost 1:50 000;
- fruktóza není fosforylována a je vylučována močí  $\rightarrow$  hyperfruktosemie, fruktosurie;
- fruktóza resorbovaná střevem nemůže být v organismu nijak metabolicky užita a vylučuje se močí bez klinických příznaků
- nejsou žádné klinické projevy, léčba není nutná.<sup>[2]</sup>

Podrobnější informace naleznete na stránce Poruchy metabolismu fruktózy.

## Vrozené poruchy metabolismu glykogenu - *glykogenózy*

- většinou AR dědičné, poruchy syntézy nebo degradace glykogenu;
- výskyt 1:25 000;<sup>[4]</sup>

typ glykogenózy	poškozený enzym	místo strádání	manifestace u kojenců/batolat	manifestace v dospělosti	léčba
<b>I - von Gierkeho</b>	glukóza-6-fosfatáza	játra, ledviny, střevo	<b>hypoglykemické křeče nalačno</b> , pomalý růst, opožděná puberta	hyperlipidémie (xantomy), osteoporóza, renální insuficience, hypertenze, hyperurikémie, jaterní adenomy	frekventní strava
<b>II - Pompeho</b>	lyzozomální α-1,4-glukosidáza	svaly, játra	<b>těžká svalová hypotonie</b> , srdeční selhání	svalová slabost (pletencová) → chronická respirační insuficience	substituční enzymatická terapie
<b>III - Corriho/Forbesova</b>	amyló-1,6-glukosidáza enzym odvětvující glykogen	játra, svaly	<b>jaterní forma:</b> hypoglykemie nalačno, hepatomegalie, hepatopatie <b>svalová forma:</b> myopatický syndrom, kardiomegalie	progredující svalová slabost	frekventní strava
<b>IV - Andersenové</b>	enzym větvcí glykogen	játra, svaly	<b>jaterní cirhóza</b> , portální hypertenze, hepatosplenomegalie		transplantace jater
<b>V - McArdleho</b>	(glykogen)fosforyláza	svaly	-	křeče ve svalech při fyzické zátěži, svalová slabost	omezení fyzické zátěže, frekventní strava

 Podrobnější informace naleznete na stránce Glykogenózy.

## Glykogenóza typu 0

- **aglykogenóza**, chybění enzymu glykogensyntetasy v játrech (ne ve svalech, leukocytech a enterocytech)
- jaterní glykogen je snížen pod 2 % obvyklého
- **klinický obraz:** stavy těžkých hypoglykemií s křečemi – vedou k poškození mozku a k mentální retardaci
  - vyskytují se hlavně ráno, po nočním hladovění, jsou provázeny ketonémií
  - po aplikaci glukózy pozorujeme protrahovanou hyperglykémii a zvýšení laktátu v séru (játra netvoří glykogen, tvoří z něj laktát)
- neodkladná diagnostika je nezbytná k přežití dítěte
- epizodám hypoglykemií lze předcházet častým podáváním jídel bohatých na bílkoviny

## Glykogenóza typ Ia

- **von Gierkova nemoc, hepatorenální glykogenóza**
- porucha aktivity glukóza-6-fosfatázy (přeměňuje glc6P na glc)
- AR dědičné onemocnění, gen je na 17. chromosomu
- **klinický obraz:** začíná v kojeneckém věku progredující hepatomegálií a hypoglykemickými křečemi nalačno
  - během horečnatých stavů jsou hypoglykémie častější a doprovází je laktátová acidóza s Kussmaulovým dýcháním
  - charakteristická facies: „doll face“ (obličej panenky)
  - organismus se na hypoglykémii adaptuje – klesá sekrece inzulínu, to aktivuje lipázu v tukové tkáni → dojde k hyperlipoproteinémii → jejich zvýšeným odbouráváním vznikají ketolátky, které se spolu s laktátem podílejí na acidóze
  - podání glukagonu nezvyšuje glukózu ale laktát
  - zpomaluje se růst a puberta se opoždí
  - v dospělosti se mohou objevit xantomy, poruchy ledvin s hypertenzí a dna, adenomy v játrech
- **laboratoř:** hypoglykémie nalačno (časté jen u kojenců a batolat)
  - hyperlipidémie a hyperlaktacidémie, která blokuje vylučování kys. močové a podmiňuje hyperurikémii
- **sono:** hepatomegalie a nefromegalie, v játrech mohou být adenomy
- **biopsie jater:** steatóza a zmožení glykogenu
- **terapie:** cílem je zabránit stavům těžké hypoglykémie a MAc
  - dietní terapie – frekventní podávání výživy s omezením živočišných tuků, laktózy, sacharózy a fruktózy
  - kalorickou potřebu hradíme hlavně maltodextriny a škroby
  - od batolecího věku podáváme po každém jídle kukuřičný škrob
  - v noci je vhodná kontinuální výživa nazogastrickou sondou tak, abychom 30 % denního příjmu podali v noci
  - při akutním metabolickém rozvratu s laktátovou acidózou během infekcí musíme podávat i. v. glukózu
- **prognóza:** v dětství je dobrá, v dospělosti hrozí rozvoj jaterních, renálních a kardiovaskulárních komplikací

## Glykogenóza typ Ib

- defekt transportu glc-6-P
- klinicky je neodlišitelná od Ia, ale častá je neutropenie a v jejím důsledku aftózní stomatitida a ulcerace střev

## Glykogenóza typ II

- **Pompeho choroba, generalizovaná glykogenóza**
- má dvě formy:

- IIa postihuje kojence (enzymopatie)
- IIb postihuje starší děti a dospělé (enzymopenie)
- jde o poruchu lyzozomů jater, svalů a srdce – hromadí se v nich glykogen
- glykogen se hromadí také v cytoplasmě svaloviny (včetně myokardu)
- prenatální diagnostika je možná – nález abnormálních lyzozomů v amniocytech
- *klasická forma* je vždy smrtelným onemocněním – už po narození je velikost srdce hraniční
- **klinický obraz:**
  - během týdnů a měsíců se dítě stane zcela hypotonickým – chabě saje, dýchá povrchně
  - zřetelná kardiomegalie, na EKG vysoké P, zkrácený PQ a převodové poruchy
  - játra mírně zvětšená
  - vědomí není porušeno, intelekt také ne
  - časté aspirační pneumonie s atelektázami, smrt kolem 2 let na respirační selhání
- účinná **terapie** není k dispozici
- *adultní formy* – svalová slabost vzniká později
  - někdy nemusí zkracovat délku života, umožňuje sedavé zaměstnání
  - jiní umírají kolem 30. a 40. roku
  - kardiomegalie je menší, EKG normální, často arytmie
- **diagnóza:** biopsie kůže – pod elektronovým mikroskopem průkaz abnormálních lyzozomů

## Glykogenóza typ III

- **Coriho nemoc, Forbesova nemoc**
- vzácné AR dědičné onemocnění
- porucha enzymů odbourávajících větvení glykogenu
- podobný obraz jako GSD I, mírnější průběh

## Glykogenóza typ IV

- **Andersenova nemoc**
- vzácné AR dědičné onemocnění, dosud popsáno asi 10 případů
- porucha větvicího enzymu
- v hepatocytech je glykogen s dlouhými řetězci bez větvení (amylopektin)

## Vrozené poruchy metabolismu mukopolysacharidů – mukopolysacharidózy

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Mukopolysacharidózy.*

- tyto poruchy lze zařadit do skupiny lyzozomálních poruch
- významnou roli hrají především tyto mukopolysacharidy (MPS): heparansulfát, keratansulfát a dermatansulfát
- protože jsou mukopolysacharidy součástí pojiv, jsou charakteristické kostní změny (dysostosis multiplex), bývá postižena CNS (mentální retardace), dále také KVS, játra, slezina, kůže, klouby a šlachy
- jsou AR dědičné – až na Hunterův sy (MPS II) ten je XR vázaný
- **diagnóza** MPS je na základě fenotypu dítěte, průkazu vylučování GAG močí, rtg nálezu dysostosis, enzymatického vyšetření
- **prognóza** obecně není příznivá, řada umírá v předškolním nebo školním věku, pacienti s mírnějšími formami se mohou dožít dospělosti
- **terapie:** kromě MPS I je symptomatická

## Syndrom Hurlerové (MPS I)

- nejzávažnější MPS
- kumulace dermatansulfátu a keratansulfátu ve tkáních a jejich vylučování močí
- během 1. roku života zpravidla zjistíme jen opoždění psychomotorického vývoje, můžeme odhalit hepatosplenomegálii, zvýraznění kyfózy, chrčivé dýchání
- po 1. roce se rozvíjí příznaky: vzniká typický obličej – gargoloidní (připomíná chrliče), makrocefalie, dolichocefalie s prominujícím čelem, nos je široký a plochý s hlubokým kořenem, makroglosie
- objevují se zákalové rohovky, psychomotorika se zrychluje až po 2. roce, nemocný přestává být mobilní
- postižení chlopní, kardiomyopatie, insuff.
- smrt obvykle do puberty
- **terapie:** transplantací kostní dřeně a/nebo ERT (enzyme replacement therapy)<sup>[6][7]</sup>

## Odkazy

### Související články

- Dědičné poruchy metabolismu tuků
- Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin
- Poruchy metabolismu glukózy

## Reference

1. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 143, 158. ISBN 978-80-7262-772-1.
2. MUNTAU, Ania Carolina. *Pediatrie*. 4. vydání. Praha : Grada, 2009. s. 124-133. ISBN 978-80-247-2525-3.
3. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 143-144. ISBN 978-80-7262-772-1.
4. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 158-160. ISBN 978-80-7262-772-1.
5. TASKER, Robert C., Robert J. MCCLURE a Carlo L. ACERINI. *Oxford Handbook of Paediatrics*. 1. vydání. New York : Oxford University Press, 2008. s. 939. ISBN 978-0-19-856573-4.
6. BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. ©2007. [cit. 2010-04]. <<http://www.jirben.wz.cz/>>.
7. HRODEK, Otto a Jan VAVŘINEC, et al. *Pediatrie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2002. ISBN 80-7262-178-5.