

# Veleszületett anyagcsere- betegségek

Dr. Decsi Tamás  
Gyermecklinika

# Enzim által katalizált reakció

Normális:  $A \longrightarrow B$

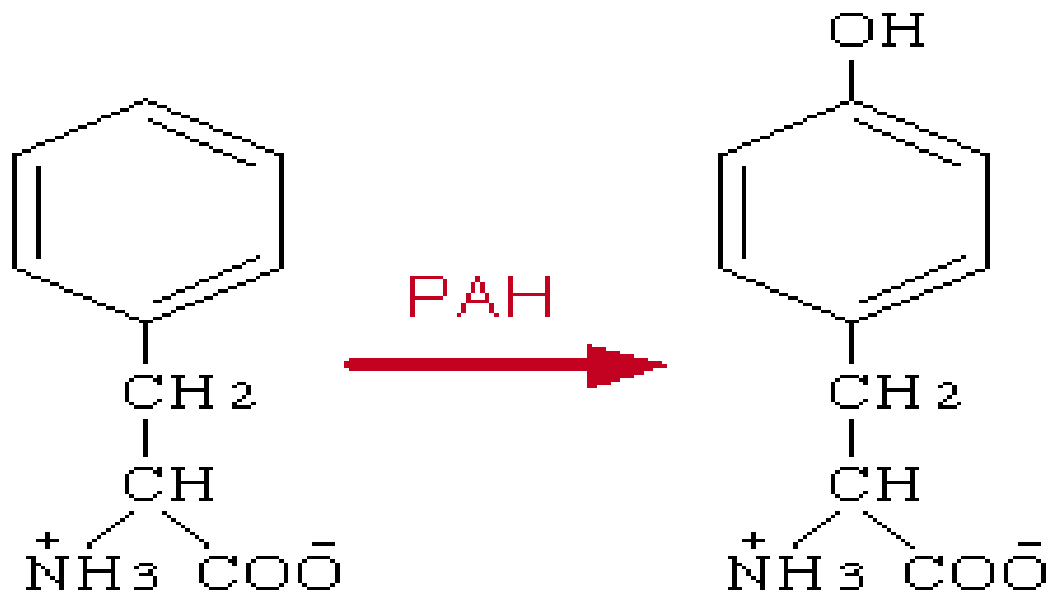
Kóros I.:  $A \longrightarrow B$

Kóros II.:  $A \longrightarrow B$

# Veleszületett anyagcsere-zavarok újszülöttkori tömegszűrésének adatai a Budapesti Anyagcsere Szűrő és Gondozó központban 2007. jan. 1-ig\*

	<u>Évtől</u>	<u>Összes szűrés</u>	<u>Kiszűrt</u>	<u>Gyakoriság</u>
Klasszikus PKU	1975	1991782	217	1: 9200
Atipusos PKU	1975	1991782	8	1:249000
<b>Összes PKU</b>			<b>225</b>	<b>1: 8900</b>
Klasszikus galactosaemia				
	1976	1891341	40	1:47300
„Egyéb” galactosaemia				
	1976	1891341	9	1:99500
<b>Összes galactosaemia</b>			<b>59</b>	<b>1:32100</b>

Dr. Schuler Ágnes főorvos szíves közlése

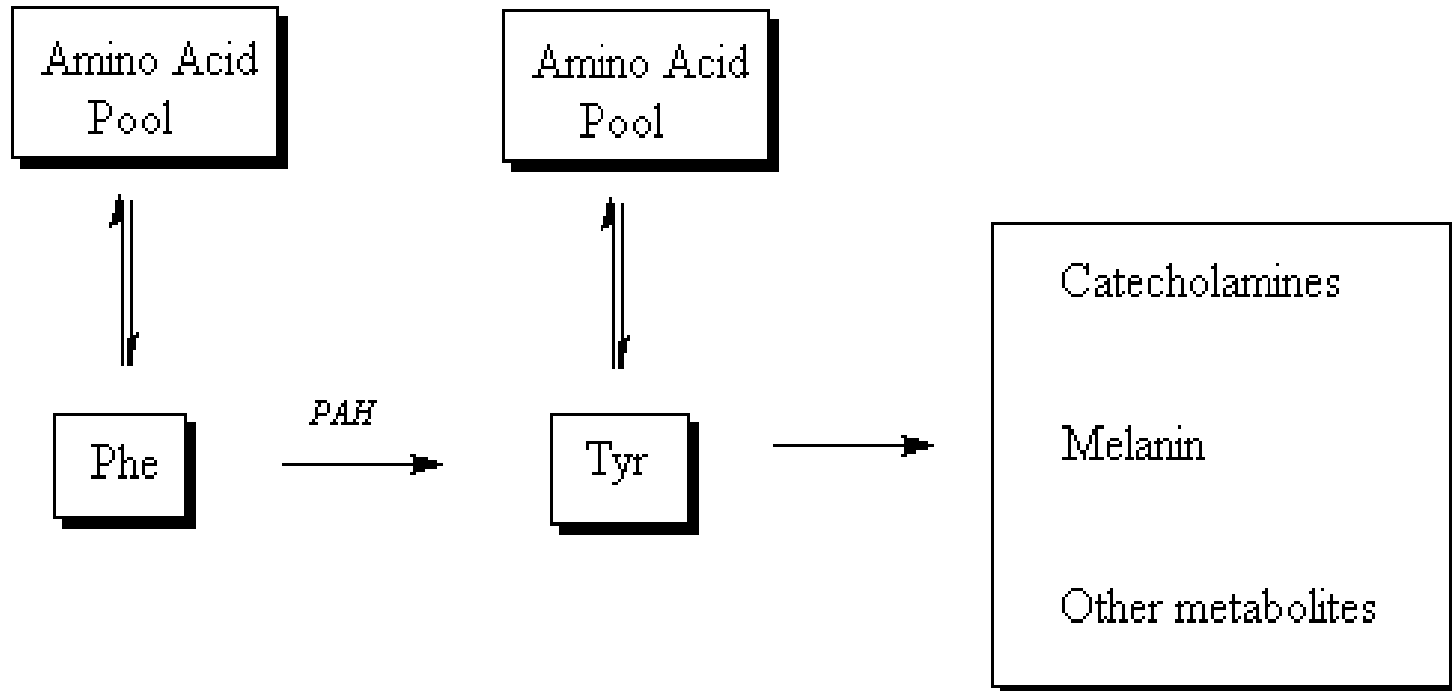


L-phenylalanine

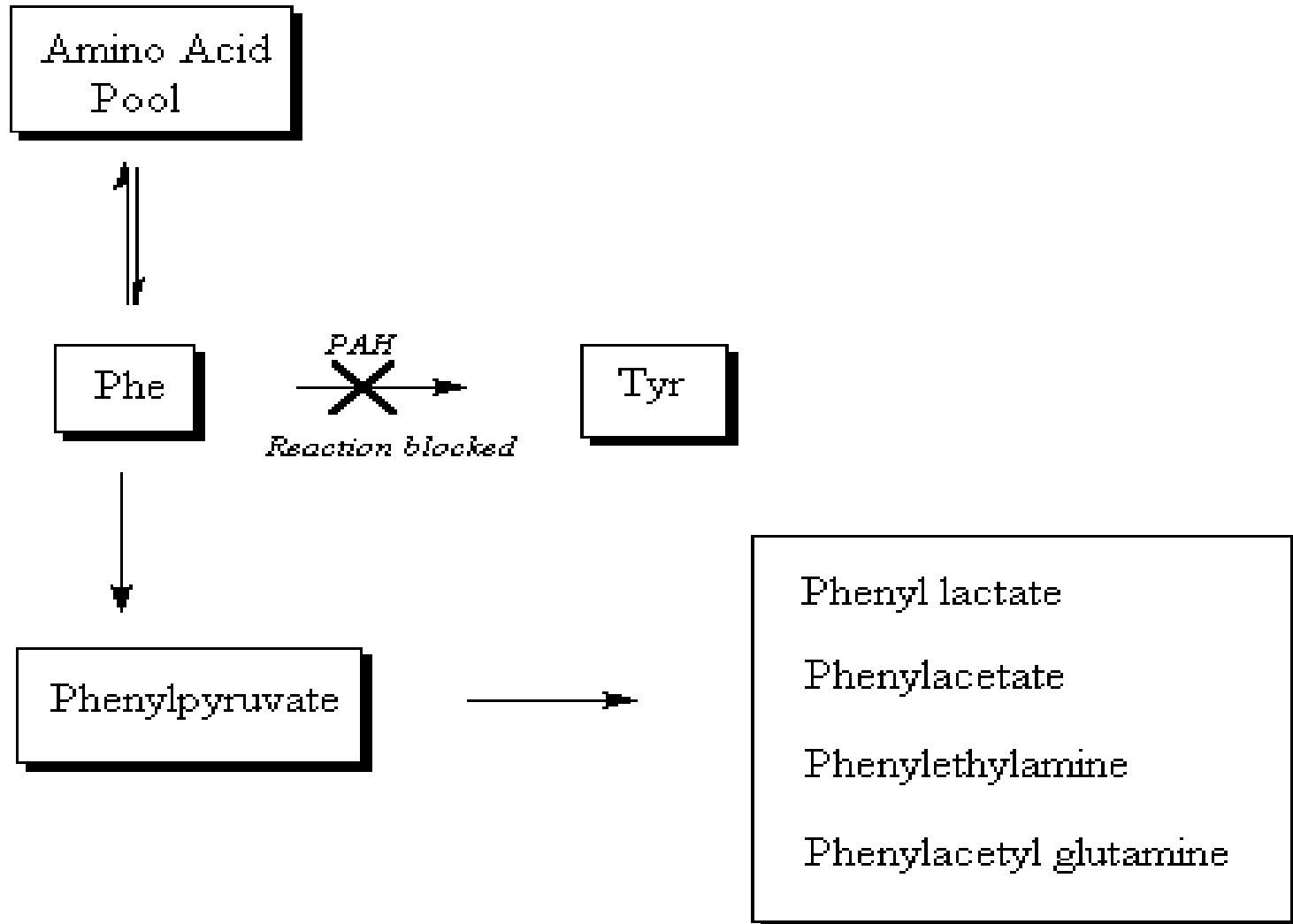
L-tyrosine

The enzyme phenylalanine hydroxylase converts the amino acid phenylalanine to tyrosine.

## Normal Metabolism of Phenylalanine



# Abnormal Metabolism of Phenylalanine



# A kórosan magas phe szintekkel járó *hyperphenylalaninaemiák (HPA) formái*

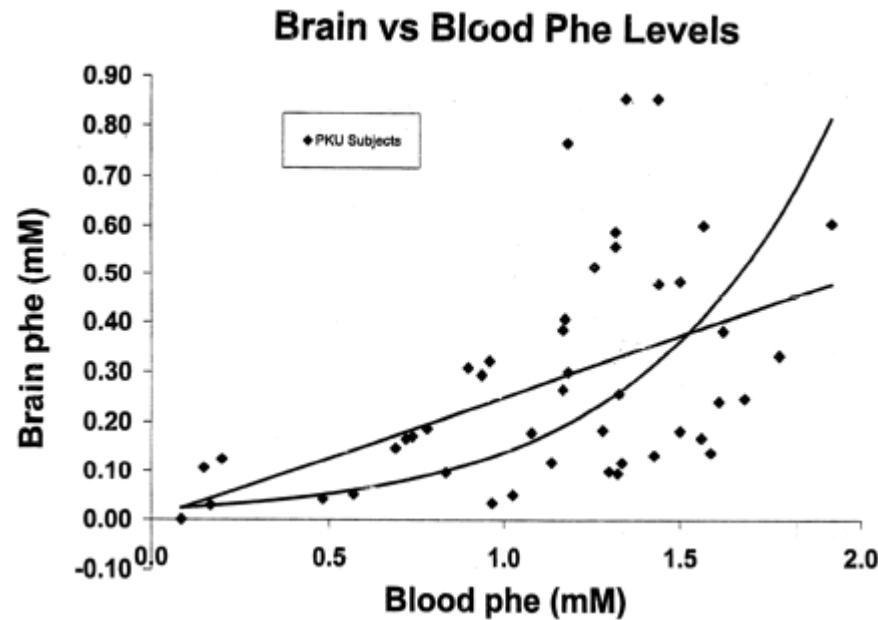
- *klasszikus PKU:* phe > 20 mg/dl (1200 µmol/l)
- „*mild PKU*”: phe 6-20 mg/dl (360-1200 µmol/l)
- „*non-PKU HPA*”: phe 2- 6 mg/dl (120- 360 µmol/l)
- *átmeneti HPA:* okok: koraszülöttség (dysmaturitas), iatrogen, májbetegség
- *BH4 responsiv PKU:* BH4-re reagáló HPA-s és enyhe PAH defektusos esetek
- *cofactor (BH4) defektusos atípusos PKU* (pterin defektusok)

# A kezeletlen fenilketonuria tünetei

- Mentális retardáció
- Viselkedészavar, szocializációs zavar
- Görcs, tremor, a végtagok csavaró mozgásai
- Himbálódzás („rocking”)
- Hiperkativitás
- Növekedési zavar
- Bőrkiütés (eczema)
- Microcephalia
- Hányás



# Brain Phe concentrations versus blood Phe concentrations in an individual with PKU



# Aminosavak átlagos toleranciája

Aminosav anyagcsere- betegség	Aminosav-tolerancia
PKU	200-400 mg/nap fenilalanin
MSUD	400-600 mg/nap leucin
Homocystinuria	160-900 mg/nap metionin
Tyrosinaemia I. típus	1 g/ttkg/nap fehérje késői csecsemőkorban

# **Az egyes aminosav anyagcsere-zavarokban szenvedők összes fehérjeigénye**

<b>Életkor (év)</b>	<b>Összes fehérje mennyisége (g/ttkg/nap)</b>
<b>0-2</b>	<b>3,0</b>
<b>3-5</b>	<b>2,5</b>
<b>6-10</b>	<b>2,0</b>
<b>11-14</b>	<b>1,5</b>
<b>&gt; 14</b>	<b>1,0</b>

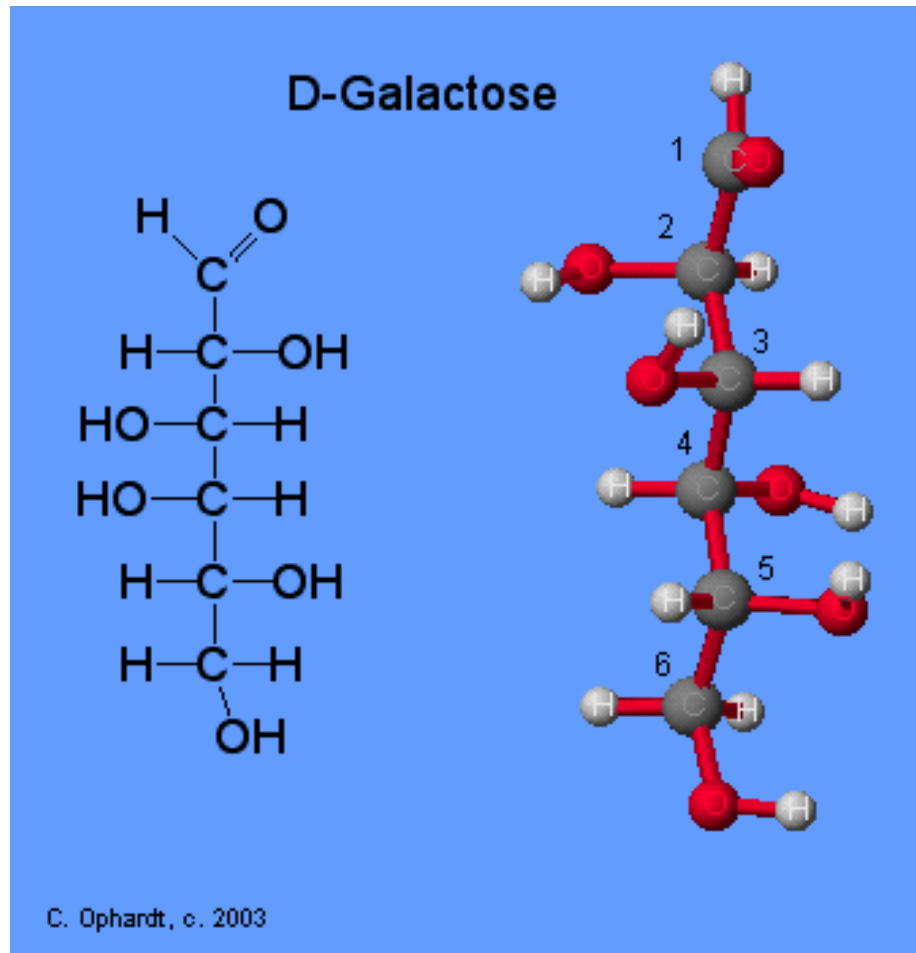
# Élelmiszerek csoportosítása a fehérjeszegény diétában való adhatóságuk alapján

<b>Élelmiszerek típusai</b>	
<b>Tilos, kerülendő</b>	Húsok, húskészítmények, tej, tejtermékek, gabonatermékek, szója, tojás, olajos magvak, szárazhüvelyesek, csokoládé, marcipán, kakaópor, egyes édesítőszer*ek
<b>Számított mennyiségben</b>	Gyümölcsök, zöldségek, fehérjeszegény diétás élelmiszerek, gyümölcsfagylaltok, üdítőitalok, fehérjeszegény tejpótlók
<b>Korlátlanul</b>	Zsiradékok, lekvár, jam, méz, cukor, ásványvíz

# **Példa az élelmiszerek aminosav-tartalmának cseréjére aminosav anyagcsere-betegségek diétájához**

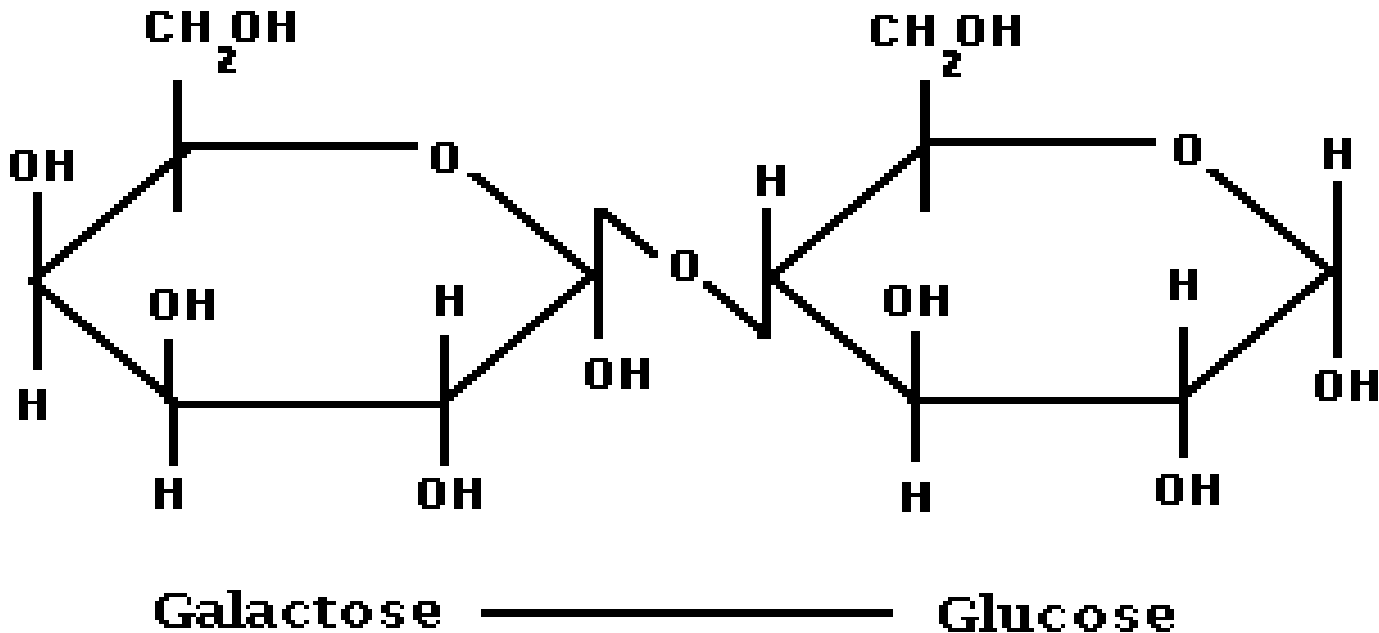
<b>Kórkép</b>	<b>Aminosav-tartalom</b>	<b>Élelmiszer-egyenérték mennyiségek</b>
PKU	50 mg fenilalanin	30 ml tehéntej 80 g burgonya 45 g burgonyaszirom 20 g bab 25 g zöldborsó 45 g főtt rizs

# A galaktóz kémiai szerkezete



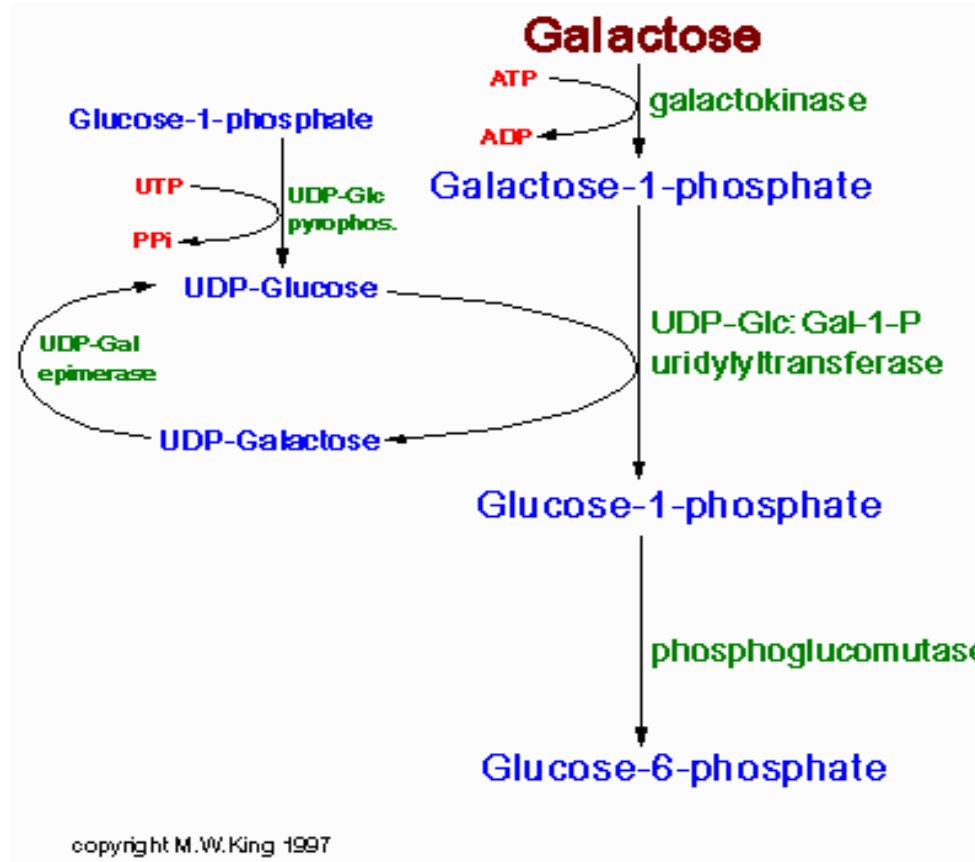
<http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/543galactose.html>

# A laktóz kémiai szerkezete



<http://www.foodsci.uoguelph.ca/dairyedu/chem.html>

# Galaktóz anyagcsere





# A kezeletlen galactosaemia tünetei

- Gyarapodási zavar
- Szopási nehézség
- Hányás és hasmenés
- Icterus
- Cataracta
- Izomhypotonia
- Hypoglycaemia
- Hepatomegalia, emelkedett transzamináz-értékek
- Véralvadási zavar
- A fertőzésekkel szembeni esendőség

# A kezeletlen galactosaemia végkimenetele

- Mentális retardáció
- Catarcta (vakság)
- Májcirrhosis

# Út a galactosaemia diagnózisához

- **Szűrővizsgálat!**
- Az enzimaktivitás mérése
- Az enzim mutáns formáinak kimutatása (izoelektromos fókuszálás)
- Molekuláris genetikai megerősítés
- Betegágy mellett gyorsstesztként: redukálóanyag kimutatása olyan vizeletben, melyben glükóz nem mutatható ki

# Anamnaesis I.

- Féltestvére 5 évvel korábban „bölcsőhalál” körülményei között meghalt
- Időre született, a perinatalis időszak eseménytelen
- Kórházban még nem feküdt, súlyosabb betegsége nem volt

# Anamnaesis II.

- Két nappal korábban enyhe felső légúti hurut
- Felvétele napjának reggelén kissé bágyadt
- Délután hányások jelentkeztek, este 4 óra alatt láztalan állapotban nyolcszor hányt
- Klinikai felvétel a hányások miatt

# Fizikális vizsgálati lelet

- Súlyos általános állapotú, igen elesett, közel 1 éves csecsemő
- Érkezésekor még sír, majd fokozatosan egyre bágyadtabbá válik, a vizsgálat végére elveszíti az eszméletét
- Meningealis izgalmi jel nincs, a pupillák szűkek, fényre renyhén reagálnak
- A máj széle 3 cm-rel haladja meg a bordaívet

# Azonnal rendelkezésre álló laboratóriumi vizsgálati eredmények I.

- Hypoglycaemia (1,5 mmol/l)
- Jelentős mértékű glükózuria (++++)
- Minimális ketonuria (+ )
- Mérsékelt metabolikus acidózis (pH:  
7,32; BE: -9,6 mmol/l)

# Azonnal rendelkezésre álló laboratóriumi vizsgálati eredmények II.

- Mérsékelt hyperammonaemia (96 mikromol/l)
- Szerény mértékben emelkedett enzimaktivitás (GOT: 96 NE/l, LDH: 757 NE/l)
- Mérsékelt haemostasis zavar (prothrombin: 76%)
- Liquor: negatív
- Toxikológiai vizsgálat: negatív



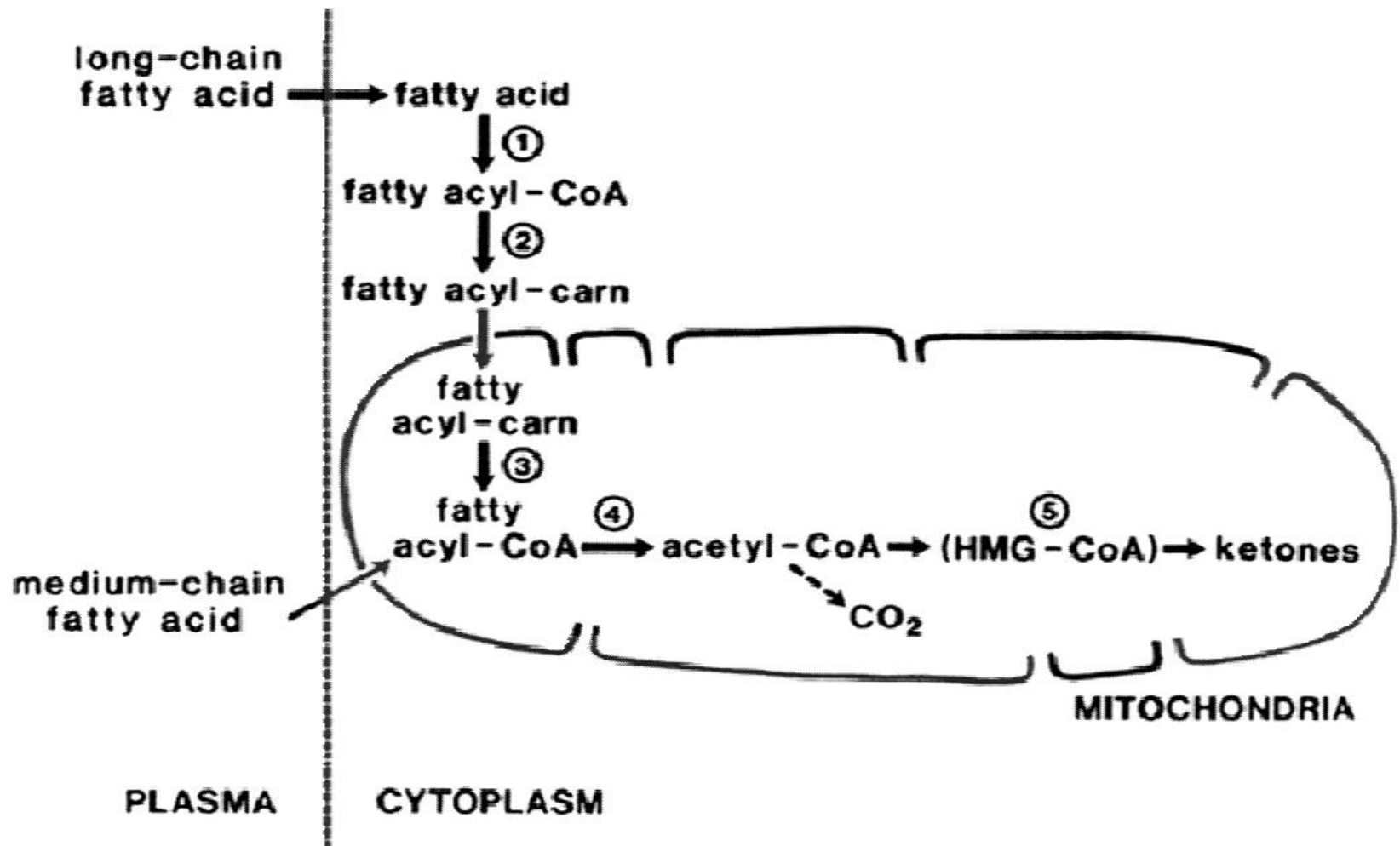
# Kórlefolyás

- A hypoglycaemia uralható volt, azonban a metabolikus acidózis nem szűnt meg
- A tudatzavar fokozatosan mélyült
- Májelégtelenség jelei alakultak ki, a hyperammonaemia terminálisan extrém mértékűvé vált (791 mikromol/l)
- A beteg 36 órás ápolást követően meghalt

# Utóbb rendelkezésre álló laboratóriumi vizsgálati eredmények II.

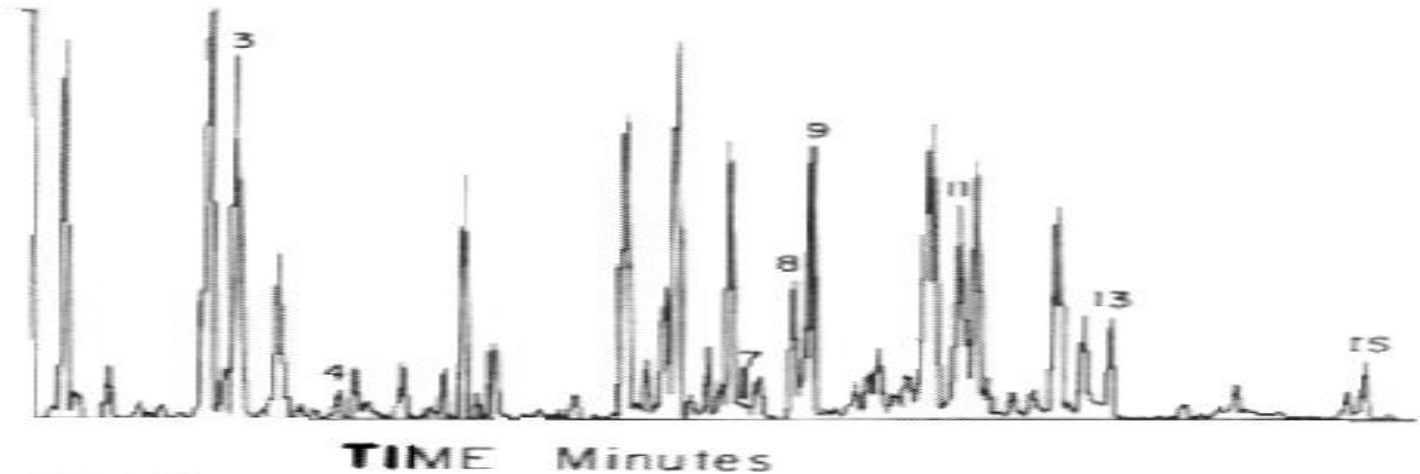
- A szabad zsírsavak szérumkoncentrációja:  
1594 mikromol/l
- A vizelet szervessav-tartalmának kromatográfiás vizsgálata: 6, 8 és 10 szénatomot tartalmazó dikarbonsavak (adipinsav, oktán-dikarbonsav, dekán-dikarbonsav) igen magas koncentrációja
- **Diagnózis: A közepes szénlánc hosszúságú zsírsavak oxidációjának a zavara**

# A zsírsavak sorsa a mitokondriumban

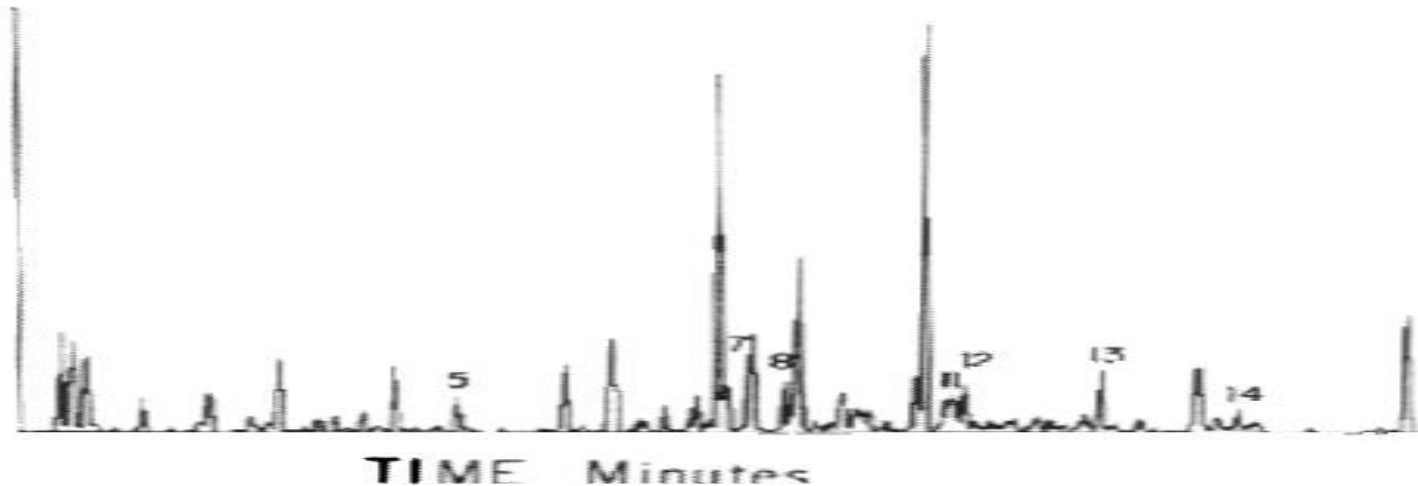


# MCAD defektusban szenvedő beteg vizeletének szervessav-tartalma

A.) SICK

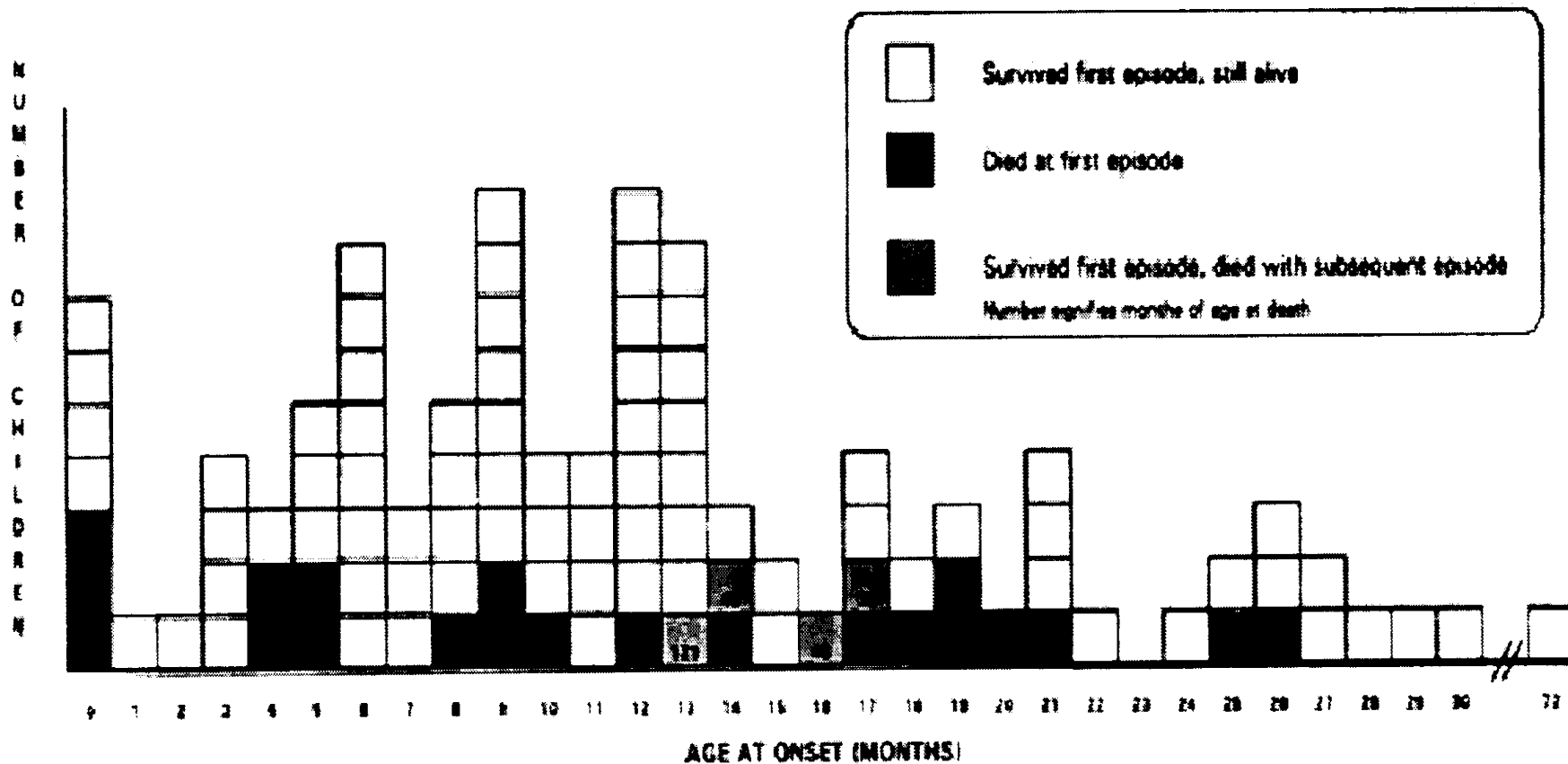


B. W LL



# MCAD mortalitása a betegség megjelenésekor

MCAD Deficiency: Onset and Mortality



# Az MCAD defektus kezelése

- Megfelelő energia-bevitel, az éhezés elkerülése
- Az infekciók „agresszív” kezelése
- L-karnitin (100 mg/ttkg/nap) adása elsősorban a tünetekkel járó időszakban előnyös, mert fokozza a toxikus metabolitok a vizelettel történő kiürítését