

## 8. VRODENÉ PORUCHY METABOLIZMU

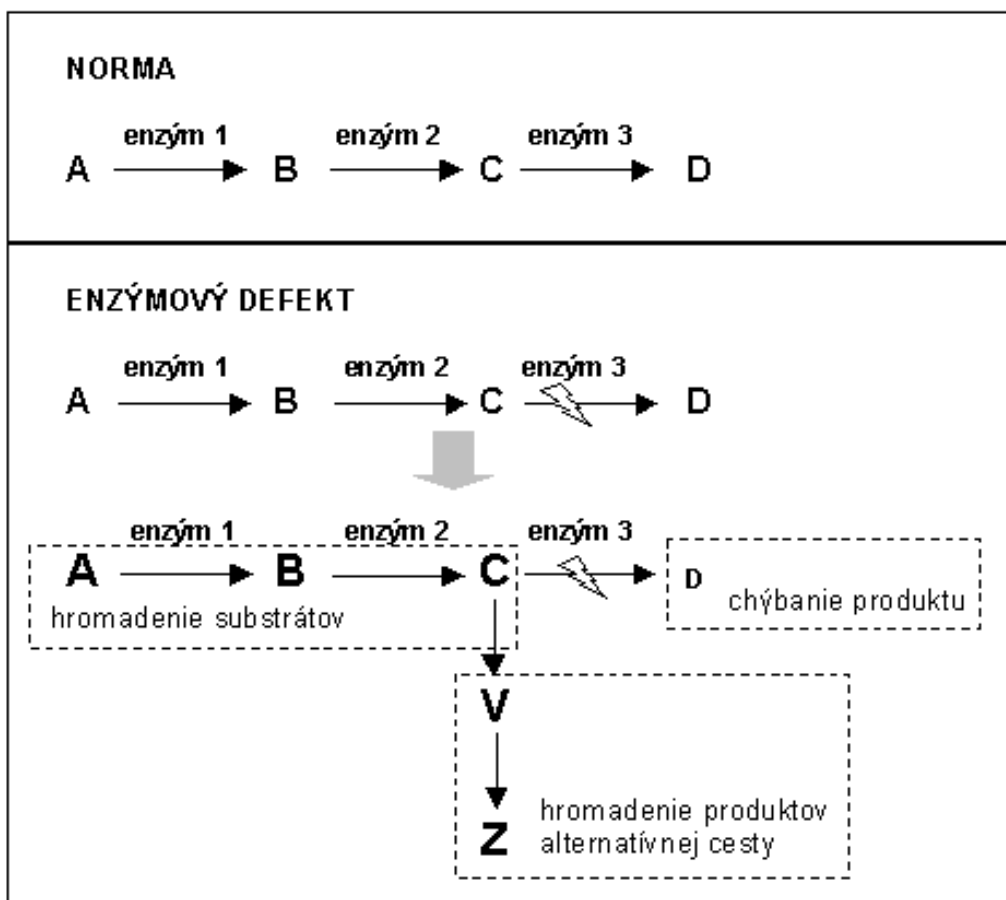
### *Lovásová Eva a Rácz Oliver*

Pojem vrodené poruchy metabolizmu použil prvýkrát v roku 1908 sir Archibald Edward Garrod, keď opísal familiárny výskyt štyroch zriedkavých metabolických chorôb – alkaptonúrie, albinizmu, cystinúrie a pentozúrie.

Príčinou týchto ochorení sú zdedené mutácie génov (Kap. 5.3), ktoré majú za následok zníženu alebo úplne zastavenú syntézu bielkovín, alebo syntézu bielkovín so zmenenou štruktúrou. Defekty proteínových molekúl bývajú najčastejšie popisované na úrovni enzýmov (enzymopatie), ale rovnako môžu byť postihnuté aj iné bielkoviny (membránové transportéry, receptory, hemoglobín a i.).

Najväčšiu skupinu vrodených porúch metabolizmu tvoria **enzymopatie**. Pri zníženej, alebo chýbajúcej aktivite enzýmu sa metabolická dráha, v ktorej sa tento enzým katalyticky uplatňuje preruší a vznikajú nasledujúce metabolické zmeny (obr. 8.1.):

1. Nadbytok **substrátu** chemickej reakcie, ktorý môže byť pre bunky toxický (napr. amoniak pri poruchách močovínového cyklu). Inokedy nevyužitý substrát sa nadmerne ukladá v niektorom orgáne (napr. glykogén pri glykogenózach), alebo ho organizmus jednoducho vylúči (napr. fruktózu pri esenciálnej fruktozúrii).
2. Ak sa substrát dokáže zužitkovať aj v iných (alternatívnych) metabolických cestách, hromadia sa **produkty alternatívnej metabolickej cesty** (zvýšená koncentrácia fenylpyruvátu, fenyllaktátu a fenylacetátu pri fenylketonúrii).
3. Chýba **produkt** metabolickej cesty (hém pri porfýriách).



**OBR. 8.1.**  
**DÔSLEDKY PRERUŠENIA METABOLICKEJ CESTY PRI ENZYMOPATIÁCH**

Prevažná väčšina enzymopatií sa dedí autozomálne recesívne, t.j. klinické príznaky sú prítomné len u homozygotov (mutovanú alelu zdedili aj od otca aj od matky), rodičia týchto detí sú väčšinou heterozygoti bez klinických príznakov danej choroby.

## 8.1. PORUCHY METABOLIZMU SACHARIDOV

### Glykogenózy

Glukóza je v organizme skladovaná vo forme glykogénu, polysacharidu s rozvetvenou štruktúrou, nachádzajúceho sa vo väčšine buniek, najmä však v bunkách pečene a svalov. Pečeňový glykogén slúži hlavne ako zásobáreň glukózy pre udržanie normálnej hladiny glukózy v krvi – **euglykémie**. Úlohou svalového glykogénu je dodávanie glukózy pre svalovú prácu.

Glykogenózy je skupina dedičných chorôb, pri ktorých sa v bunkách ukladá zvýšené množstvo normálneho glykogénu, alebo glykogén atypickej štruktúry. Príčinou glykogenóz je geneticky podmienený nedostatok alebo chýbanie enzýmovej aktivity, ktoré vedú k **poruche odbúravania glykogénu**, alebo nepriamo k zvýšeniu jeho syntézy. Glykogenózy delíme na dve skupiny, podľa toho, či enzýmový deficit postihuje pečeňový alebo svalový metabolizmus glykogénu.

K hlavným klinickým príznakom glykogenóz patrí hypoglykémia, hepatomegália, hyperlipidémia, ketoacidóza, svalová slabosť. Hypoglykémia ktorá je významným príznakom najmä pečeňových glykogenóz (typy I, VI a VIII) vzniká pri krátkodobom hladovaní – pečeň nie je schopná dodať glukózu do krvi. Pri svalových glykogenózach (typy II, V a VII) nie je hypoglykémia. Prehľad glykogenóz s uvedenou enzýmovou poruchou a hlavnými klinickými príznakmi je zhrnutý v tab. 8.1.

**TAB. 8.1.**  
**GLYKOGENÓZY**

Typ	Názov	Enzýmová porucha	Klinické príznaky
I	von Gierkeho choroba	glukóza-6-fosfatáza	hypoglykémia, hyperlipidémia, ketóza, hepatomegália
II	Pompeova choroba	lyzozomálna $\alpha$ -1-4 glukozidáza	svalová slabosť, hypertrofia srdca
III	Forbesova, Coriova ch. limitná dextrinóza	$\alpha$ -1-6-glukozidáza	glykogén atypickej štruktúry – veľa vetvení, mierna hypoglykémia
IV	Andersenova choroba amylopektinóza	$\alpha$ -1-4-1-6-transglukozidáza	glykogén atypickej štruktúry – málo vetvení, hepatomegália
V	McArdleova choroba	svalová fosforyláza	svalová slabosť
VI	Hersova choroba	pečeňová fosforyláza	hypoglykémia
VII	Taruiova choroba	svalová fosfofruktokináza	svalová slabosť
VIII		pečeňová fosforylázakináza	hypoglykémia

### Poruchy metabolizmu monosacharidov

Galaktóza je monosacharid, ktorý spolu s glukózou vzniká v čreve po rozštiepení mliečneho cukru laktózy. V pečeni sa galaktóza metabolizuje na glukózu. Dedičná porucha metabolizmu galaktózy sa volá **galaktozémia**. Príčinou ochorenia je chýbanie jedného z dvoch enzýmov zapojených do metabolizmu galaktózy - transferázy alebo galaktokinázy. Deficit galaktokinázy je menej závažná, ale aj zriedkavejšia forma galaktozémie. V krvnom sére je zvýšená koncentrácia galaktózy, ktorá sa tiež vo zvýšenej miere vylučuje močom. Galaktóza a z nej vznikajúci alkohol galaktitol sa ukladajú v bunkách rôznych tkanív. Nahromadenie galaktitolu v očnej šošovke vedie k edému a následnému zákalu šošovky (katarakta). Pri chýbaní transferázy (galaktóza-1-P-uridytransferáza) sa v organizme hromadí okrem galaktózy a galaktitolu aj galaktóza-1-fosfát, ktorý sa ukladá najmä v hepatocytoch a môže vyústiť až do zlyhania pečene, ale aj v iných bunkách (červené krvinky, bunky obličkových tubulov a i.).

**Neznášanlivosť fruktózy** je dedičná porucha metabolizmu ďalšieho monosacharidu – fruktózy. Príčinou je výrazne znížená aktivita enzýmu fruktóza-1,6-bisfosfátaldoláza. Závažnými príznakmi tohto ochorenia je hypoglykémia a vracanie, objavujúce sa po prijatí fruktózy v potrave (ovocie). Príčinou hypoglykémie je zvýšená koncentrácia fruktóza-1-fosfátu, ktorý inhibuje tvorbu glukózy glukoneogenezou. **Esenciálna fruktozúria** (chýbanie fruktokinázy) je nezávažná porucha metabolizmu fruktózy, prejavujúca sa zvýšenou koncentráciou fruktózy v krvi a v moči po jej prijatí potravou.

## 8.2. PORUCHY METABOLIZMU AMINOKYSELÍN A AMONIAKU

Poruchy metabolizmu aminokyselín je veľmi početná skupina chorôb. Spomenieme tu len tie najčastejšie alebo najzávažnejšie.

### Poruchy metabolizmu fenylalanínu a tyrozínu - fenylketonúria, albinizmus a alkaptonúria

**Fenylketonúria** (hyperfenylalaninémia, oligophrenia phenylpyruvica) je ťažká dedičná a vrodená choroba spôsobená nedostatkom **fenylalanínhydroxylázy**, enzýmu, ktorý oxiduje aromatickú aminokyselinu **fenylalanín** na **tyrozín**. Následkom tejto poruchy stúpa v plazme koncentrácia fenylalanínu, ktorý sa ďalej metabolizuje na vedľajšie produkty – fenylpyruvát, fenyllaktát a fenylacetát. Najzávažnejším klinickým príznakom fenylketonúrie je mentálna retardácia. Môžu byť prítomné aj neurologické príznaky (hyperkinézy, hypertónia svalov, tremor, zmeny EEG). Poškodenie mozgu je zapríčinené hromadením vedľajších produktov v nervovom systéme.

Znížená produkcia tyrozínu je príčinou obmedzenej tvorby melanínu, čo sa prejavuje svetlou pigmentáciou vlasov, kože a očnej dúhovky. Typická je zvýšená fotosenzitivita kože a sklon k tvorbe fotoerytémov. Zvýšená hladina fenylacetátu je príčinou tzv. „myšacieho“ zápachu dychu, kože a moču. Jednoduchým testom je možné stanoviť hladinu fenylalanínu v krvi. Ak sa ochorenie včas diagnostikuje a začne sa s terapiou (diéta so zníženým obsahom fenylalanínu), je možné predísť vzniku mentálnej retardácie. Preto vyšetrenie na fenylketonúriu patrí medzi tzv. skriningové vyšetrenia. Je to súbor testov, ktoré sa robia u všetkých narodených detí a sú zamerané na aktívne vyhľadávanie jedincov s týmito dedičnými chorobami.

**Albinizmus** je skupina porúch s geneticky podmieneným nedostatkom, alebo úplným chýbaním pigmentu melanínu v koži, očiach a vlasoch. Príčinou je chýbanie enzýmu, ktorý aminokyselinu tyrozín premení na prekursor pigmentu. Na rozdiel od predošlej choroby sa v tomto prípade nehromadí v tele žiadna toxická látka.

Podľa klinických príznakov rozoznávame albinizmus **okulokutánný a okulárny**. Častejšou formou je okulokutánný typ, pri ktorom je nedostatok melanínu v koži aj v očiach. Je charakteristický svetlou pokožkou, veľmi svetlými vlasmi, očná dúhovka je najčastejšie svetlá modrosivá. Chýbajúci pigment v koži je príčinou zvýšenej citlivosti na UV žiarenie. Vplyvom slnečného žiarenia koža nikdy nezhnedne, ale reaguje tvorbou erytémov. Po dlhodobom pôsobení UV žiarenia môže poškodenie kože vyústiť až do tvorby karcinómov. Chýbanie melanínu v očiach sa okrem ich svetlého sfarbenia prejavuje aj fotofóbiou (citlivosť na svetlo) a poruchami zraku. Časté sú krátkozrakosť, ďalekozrakosť, astigmatizmus alebo strabizmus. Pri okulárnom type albinizmu je porucha tvorby melanínu obmedzená len na melanocyty oka, pigmentácia kože a vlasov je normálna. Klinické príznaky zodpovedajú očným príznakom pri okulokutánnom type albinizmu.

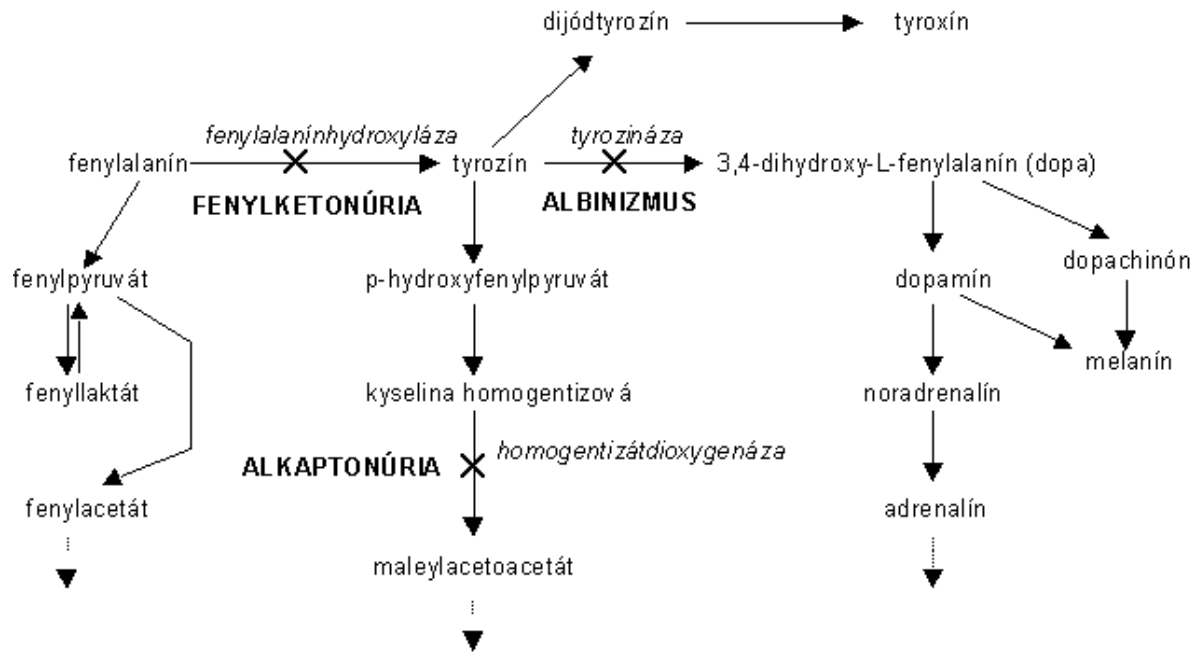
**Alkaptonúria** je zriedkavé dedičné ochorenie spôsobené nedostatkom enzýmu **homogentizátdioxygenáza**, ktorý katalyzuje odbúravanie kyseliny homogentizovej, degradačného produktu fenylalanínu a tyrozínu. Kyselina homogentizová sa vo veľkom množstve vylučuje močom. Ochronóza, hnedočierne zafarbenie chrupaviek a spojivového tkaniva, typický príznak alkaptonúrie, sa objavuje až po viacerých rokoch trvania choroby. Pigment, ktorý vzniká premenou kyseliny homogentizovej, sa ukladá hlavne v kĺboch a vedie k vzniku tzv. **ochronotickej artropatie**, prejavujúcej sa bolesťou, opuchom a obmedzením pohyblivosti kĺbu. Ďalšími miestami hromadenia pigmentu je endokard (môže vyústiť do chlopňových porúch), obličky (prispieva k tvorbe obličkových kameňov), prostata, skléry, zuby, CNS.

### Poruchy močovinového cyklu

Toxický **amoniak**, ktorý sa uvoľňuje deamináciou aminokyselín, sa v pečeni metabolizuje na netoxický **močovinu** v močovinovom cykle. Pri nedostatočnej aktivite niektorého z piatich enzýmov tejto metabolickej cesty vznikajú **poruchy močovinového cyklu** – **hyperamonémia I, hyperamonémia II, citrulinémia, arginínsukcinátúria a arginínémia**. Pri týchto poruchách je aktivita príslušného enzýmu vždy len znížená, úplné chýbanie enzýmu a prerušenie močovinového cyklu nie je zlúčiteľné so životom. Príznaky ochorenia sa objavujú, v závislosti od stupňa deficitu enzýmu, niekedy hneď po narodení, inokedy až neskoršie, v rannom detstve. Medzi prvé príznaky u novorodencov patrí zvýšená dráždivosť, vracanie, somnolencia a kŕče. Tieto príznaky sú dôsledkom hyperamonémie, vysokej koncentrácie amoniaku v krvi. Pri miernejšom deficite enzýmu sa prvé príznaky môžu objaviť až pozdejšie a patrí medzi ne hyperaktivita, záchvaty samoubližovania,

odmietanie mäsitej a inej proteínovej stravy a vracanie po prijatí takejto potravy. Neliečená porucha močovínového cyklu môže vyústiť do kómy a smrti.

Funkcia močovínového cyklu je porušená aj pri **zlyhaní pečene** z nededičných príčin (hepatitídy, alkohol a i.) a aj v tomto prípade dochádza k poškodeniu mozgu amoniakom. Vylučovanie močoviny je znížené pri **zlyhaní obličiek (urémia)**.



**OBR. 8.2.**  
**PORUCHY METABOLIZMU FENYLALANÍNU A TYROZÍNU**

### 8.3. PORFÝRIE

Porfýrie sú poruchy syntézy hému, pri ktorých sa hromadia porfyríny, porfyrinogény a ich prekursori v organizme. Klasické rozdelenie porfýrií vychádza z lokalizácie poruchy a je zhrnuté v tabuľke č. 8.2. Okrem toho možno porfýrie rozdeliť na primárne (dedičné) a sekundárne (získané).

Primárne porfýrie sú spôsobené mutáciou génu pre niektorý enzým syntézy hému. Väčšina sa dedí autozomálne dominantne, to znamená, že na to, aby sa choroba klinicky prejavila stačí prítomnosť jednej mutovanej alely (Kap. 5.3). Pre dedičnosť porfýrií je typické nízke percento penetrancie. To znamená, že veľká časť nositeľov mutovaného génu pre niektorý typ porfýrie nebude mať nikdy klinické príznaky choroby. Ak sa príznaky objavia, tak nie spontánne, ale až po pôsobení vonkajšieho faktora (slnéčné žiarenie, alkohol, niektoré antibiotiká, sulfónamidy, barbituráty, progesterón, estrogény, perorálne antikonceptíva, niektoré toxické látky).

Klinické príznaky porfýrií sú spôsobené hromadením porfyrínov a môžeme ich rozdeliť do troch skupín.

1. **Akútne ataky** sa vyskytujú pri akútnych hepatálnych porfýriách. Sú to náhle sa objavujúce záchvaty s príznakmi akútnej brušnej príhody (prudké bolesti brucha, vracanie), s neurologickými príznakmi (paralýzy, kŕče) a s psychickými príznakmi (halucinácie, záchvaty strachu, depresie).
2. **Fotosenzitivita** je typická pre všetky porfýrie okrem akútnej porfýrie z deficitu ALA dehydratázy a akútnej intermitentnej porfýrie. Prejavuje sa vznikom erytémov, pluzgierov, vredov až jaziev po ožiarení kože slnečným žiarením. Predpokladá sa, že poškodenie kože je spôsobené tvorbou reaktívnych foriem kyslíka (najmä peroxidov), ktoré vznikajú v bunkách s nahromadenými porfyrínmi po ožiarení UV žiarením.

3. **Poškodenie pečene** sa vyskytuje len u chronických hepatálnych porfýrií – u dedičnej porfýria cutanea tarda a u sekundárných porfýrií. Ochorenie pečene má charakter chronickej hepatitídy, alebo cirhózy pečene.

Sekundárne porfýrie sa vyskytujú u ľudí bez genetickej predispozície pre porfyrickú chorobu a vznikajú poškodením syntézy hému v pečeni v dôsledku pôsobenia vonkajších faktorov, najčastejšie toxických látok (olovo a iné ťažké kovy, polychlorované uhľovodíky, arzén, benzén, alkohol a niektoré lieky), alebo pri niektorých chorobách (najčastejšie pri chorobách pečene). Sekundárne porfýrie majú príznaky ako dedičná porfýria cutanea tarda (fotosenzitivita, poškodenie pečene), niekedy klinické príznaky porfyrickej choroby chýbajú a je len mierne zvýšené vylučovanie porfyrínov v moči.

**TAB. 8.2.**

**PRIMÁRNE PORFÝRIE – ROZDELENIE, ENZÝMOVÁ PORUCHA A PRÍZNAKY**

Porfýria	Enzýmová porucha	Akútne ataky	Fotosenzitivita
<b>Erytropoetické porfýrie</b>			
Kongenitálna erytropoetická porfýria (Günterova choroba)	uroporfyrinogén III syntáza	-	+
Erytropoetická protoporfýria	ferochelatáza	-	+
<b>Hepatálne porfýrie</b>			
<i>akútne</i>			
Akútna porfýria z deficitu ALA dehydratázy	ALA dehydratáza	+	-
Akútna intermitentná porfýria	porfobilinogéndeamináza	+	-
Porphyria variegata	protoporfyrinogénoxidáza	+	+
Hereditárna koproporfýria	koproporfyrinogénoxidáza	+	+
<i>chronické</i>			
Porphyria cutanea tarda	uroporfyrinogendekarboxyláza	-	+

ALA = kyselina  $\delta$ -aminolevulová

## 8.4. PORUCHY METABOLIZMU BILIRUBÍNU – IKTERUS

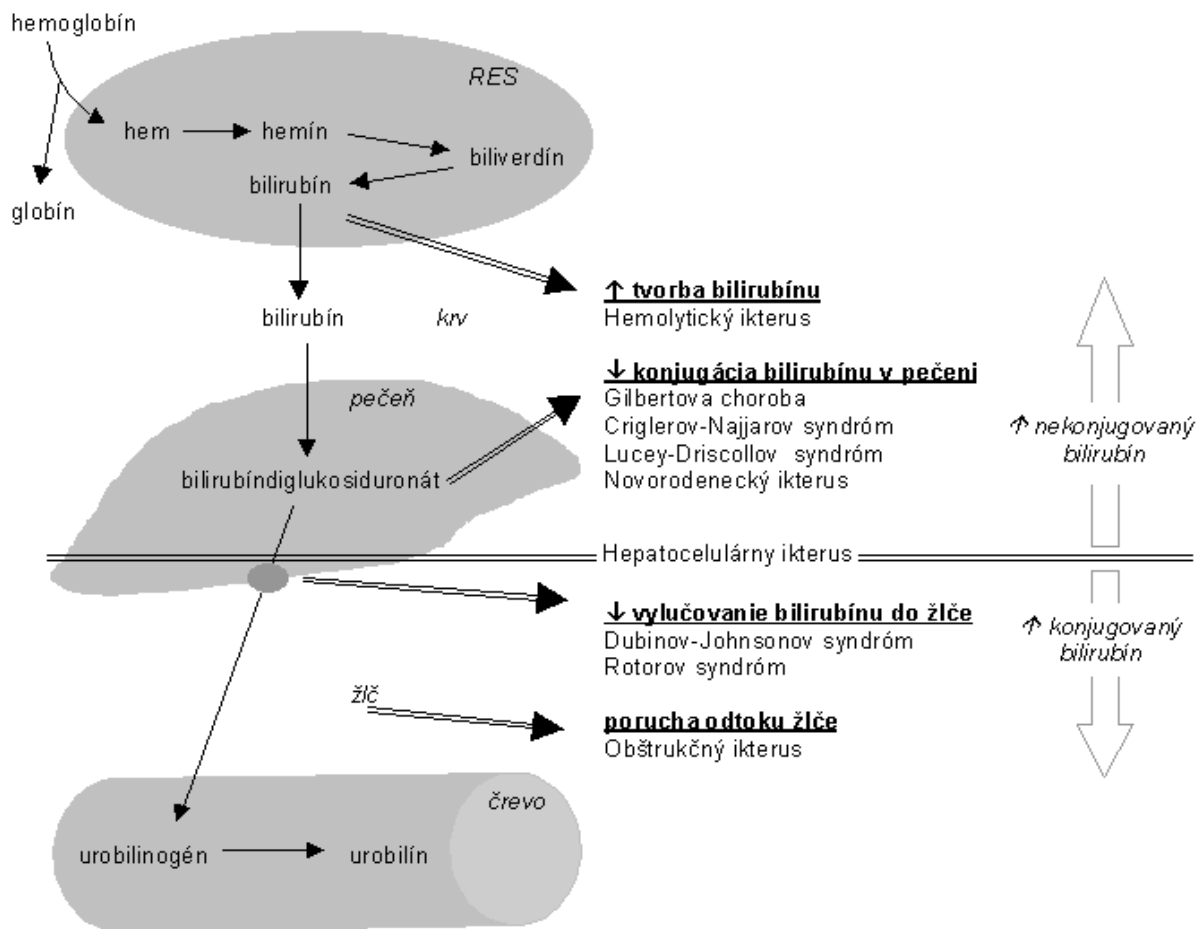
Bilirubín vzniká ako produkt odbúravania hému, pochádzajúceho z hemoglobínu, myoglobínu a iných hemoproteínov (cytochrómy, kataláza a i.). Samotný bilirubín nie je vo vode rozpustný a preto je v krvi prenášaný vo väzbe na albumín. Nazývame ho **nekonjugovaný (voľný, nepriamy) bilirubín**. Ten je vylučovaný hepatocytmi, v ktorých po naviazaní na ligandín je transportovaný do endoplazmatického retikula. Enzým UDP-glukosiduronátransferáza v membráne endoplazmatického retikula katalyzuje konjugáciu bilirubínu s kyselinou glukurónovou na bilirubínmonoglukosiduronát a následne na bilirubíndiglukoziduronát. Tak vzniká **konjugovaný (viazaný, priamy) bilirubín**. Ten sa cez Golgiho aparát dostáva do primárneho žlčovodu a odtiaľ žlčovými cestami do čriev. V čreve (terminálne ileum a hrubé črevo) je špecifickými bakteriálnymi enzýmami redukovaný na **urobilinogén a sterkobilinogén**. Ďalšou premenou vznikajú **urobilín a sterkobilín**, farbivá, ktoré sa vylučujú stolicou. Malá časť urobilinogénu sa spätne absorbuje v čreve a opäť sa cez pečeň vylúči do žlče (**enterohepatálny obeh**). Minimálne množstvo týchto farbív sa môže vylúčiť aj močom.

Hlavným príznakom porúch metabolizmu bilirubínu je **hyperbilirubinémia**. Hovoríme o nej vtedy, keď koncentrácia celkového bilirubínu v krvi presiahne 22  $\mu\text{mol/l}$ . Ak jeho koncentrácia presiahne 35  $\mu\text{mol/l}$ , začne sa ukladať v tkanivách a vzniká **žltáčka – ikterus** (žlté sfarbenie kože, slizníc a sklér). Pre správne stanovenie diagnózy je nutné rozlišovať, či hyperbilirubinémia je spôsobená nadmerným zvýšením koncentrácie nekonjugovaného alebo konjugovaného bilirubínu.

Príčinou hyperbilirubinémie môže byť:

- zvýšená tvorba bilirubínu ( $\uparrow$  nekonjugovaný bilirubín)
- porucha vylučovania bilirubínu pečeňou ( $\uparrow$  nekonjugovaný bilirubín)
- porucha konjugácie s kyselinou glukurónovou ( $\uparrow$  nekonjugovaný bilirubín)
- porucha vylučovania bilirubínu do žlče ( $\uparrow$  konjugovaný bilirubín)
- intra- alebo extrahepatálna porucha odtoku žlče ( $\uparrow$  konjugovaný bilirubín)

Hyperbilirubinémie je možné deliť na zriedkavé **dedičné** formy a na pomerne časté **získané** „**žltacky**“, ktoré sa vyskytujú pri hemolýze, poškodeniach pečene a pri prekážke odtoku žlče do čriev. Význam dedičných foriem spočíva v tom, že ich treba odlišiť od **fyzologickej hyperbilirubinémie a žltacky novorodencov**.



**OBR. 8.3.**  
**PORUCHY METABOLIZMU BILIRUBÍNU**

### Dedičné hyperbilirubinémie a žltacka novorodencov

Medzi geneticky podmienené hyperbilirubinémie patrí **Gilbertov syndróm** (icterus juvenilis intermittens). Charakterizuje ho zvýšená koncentrácia nekonjugovaného bilirubínu v dôsledku zníženej aktivity enzýmu UDP-glukosiduronátransferáza. Klinicky je toto ochorenie spravidla asymptomatické. Hyperbilirubinémia je zväčša mierna, ikterus nemusí byť vždy prítomný.

Oveľa závažnejší je **Criglerov – Najjarov syndróm**, dedične podmienený deficit enzýmu UDP-glukosiduronátransferáza. Hyperbilirubinémia je spôsobená nekonjugovaným bilirubínom a ikterus je veľmi výrazný. Nekonjugovaný bilirubín prechádza do buniek CNS, kde má za následok vznik hyperbilirubinovej toxickej encefalopatie (**jadrový alebo kernikterus**), ktorá vedie k ťažkému poškodeniu CNS s mentálnou retardáciou a je príčinou predčasnej smrti (zväčša v priebehu prvého roka života). Deťom s týmto ťažkým ochorením je možné zmierniť príznaky a predĺžiť život pomocou fototerapie, celotelového ožiarenia, pri ktorom sa nekonjugovaný bilirubín rozloží na polárne zlúčeniny, ktoré organizmus dokáže vylúčiť. **Lucey – Driscollov syndróm** je miernejšia forma Criglerovho – Najjarovho syndrómu, pri ktorom je deficit enzýmu UDP-glukosiduronátransferáza len mierny. Príznaky sa na rozdiel od Criglerovho – Najjarovho syndrómu nevyskytujú u novorodencov, ale u starších detí. Hyperbilirubinémia a ikterus sú miernejšie, poškodenie CNS chýba.

Od predchádzajúcich dvoch chorôb je nutné odlišiť **fyziológický ikterus novorodencov**, ktorý je spôsobený prechodne nižšou aktivitou UDP-glukosiduronátransferázy v prvých dňoch po narodení.

Počas intrauterinného života plod tento enzým nevyužíva, pretože bilirubín vylučuje prostredníctvom placenty. Konjugačné mechanizmy, rovnako ako hepatocytové transportné mechanizmy pre bilirubín preto po narodení potrebujú zopár dní aby „dozreli“. Ikterus potom spontánne vymizne.

Pri ťažšom iktere, ktorý je častý u nedonosených novorodencov, hrozí nebezpečenstvo ukladania nekonjugovaného bilirubínu do buniek CNS, preto je potrebné stimulovať dozrievanie týchto mechanizmov medikamentózne (fenobarbital), alebo znížiť koncentráciu nekonjugovaného bilirubínu fototerapiou.

Ďalšími dedičnými hyperbilirubinémiami sú **Dubinov – Johnsonov syndróm** a jeho miernejšia forma **Rotorov syndróm**. Pri týchto chorobách je porušený transport bilirubínu na žilcovom póle hepatocytu. Hyperbilirubinémia je spôsobená hromadením konjugovaného bilirubínu, ikterus je zväčša miernejšieho stupňa. Príznaky sú nešpecifické (anorexia, svalová slabosť, vracanie, hnačky), pre Dubinov-Johnsonov syndróm je typické ukladanie tmavého pigmentu v pečeni.

## Získané hyperbilirubinémie a žltacky

**Hyperbilirubinémie spôsobené hemolýzou**, vznikajú sekundárne pri hemolytických anémiách. Nadmerný rozpad červených krviniek je spôsobený zväčša autoimunitnými chorobami, toxickými alebo mechanickými vplyvmi. Geneticky podmienené enzymopatie červených krviniek (napr. deficit glukóza-6-fosfátdehydrogenázy), membranopatie (napr. sférocytóza) alebo hemoglobínopatie (Kap. 5.4) u nás sú zriedkavé. Pri hemolytickom iktere je zvýšená hladina nekonjugovaného bilirubínu, žlč je hustá a stolica tmavá. V moči nie je bilirubín, pretože nekonjugovaný bilirubín neprechádza do moča.

Do skupiny **hepatocelulárnych ikterov** patria hyperbilirubinémie spôsobené rôznymi ochoreniami pečene (akútne a chronické hepatitídy, toxické poškodenie pečene, cirhóza, nádory pečene). V závislosti od toho, ktorá časť metabolizmu bilirubínu je v poškodenom hepatocyte postihnutá, je zvýšený niekedy konjugovaný, niekedy nekonjugovaný bilirubín. Pri zvýšení koncentrácie konjugovaného bilirubínu v krvi dochádza k jeho filtrácii do moča, čo sa prejaví tmavým sfarbením moča. Do žlče sa spravidla dostane menej bilirubínu a stolica je preto acholická. Typickým biochemickým ukazovateľom poškodenia hepatocytov je zvýšená hladina transamináz (ALT, AST) v krvi.

**Obštrukčný ikterus** je spôsobený čiastočným alebo úplným uzáverom žlčovodu žlčovými kameňmi, zriedkavejšie nádormi, parazitmi alebo zápalovými zmenami. Dochádza k stáze žlče pred miestom uzáveru a zastaveniu jej exkrécie. V krvi sa zvyšuje koncentrácia konjugovaného bilirubínu. Tento prechádza do moča, ktorý je pri obštrukčnom iktere tmavý. Žlč sa nedostane do čriev a preto stolica je acholická a obsahuje tuk. Okrem bilirubínu v tomto prípade viazne aj vylučovanie **žlčových kyselín**<sup>1</sup>. Tieto sú dôležité pre emulgáciu tukov v črevách a pre resorpciu v tuku rozpustných vitamínov. Porucha odtoku žlče má preto za následok príznaky deficitu vitamínov A, D, E a K. Postihnutí majú **bradykardiu a svrbenie kože (pruritus)**. Tieto príznaky sú zapríčinené toxickými účinkami žlčových kyselín, ktoré sa hromadia v krvi. Pri dlhodobej obštrukcii môže dôjsť k poškodeniu pečeneového parenchýmu a zvýši sa aj hladina nekonjugovaného bilirubínu.

Nálezy pri troch základných formách bežných žltáčiek sú zhrnuté v tabuľke č. 8.3.

**TAB. 8.3.**  
**ROZDELENIE BEŽNÝCH FORIEM IKTEROV (ZJEDNODUŠENE)**

FORMA	BILIRUBÍN V KRVI	STOLICA	MOČ	INÉ
Norma	nekonjugovaný < 22 μmol/l	Normálna	Normálny	
Hemolytický	↑↑ nekonjugovaný	Tmavá	Normálny*	Príznaky hemolýzy, anémia
Hepatocelulárny	↑↑ obidve formy	Acholická	Tmavý	Príznaky poškodenia pečene; zvýšené „hepatálky“
Obštrukčný	↑↑ konjugovaný	Acholická	Tmavý	Príznaky náhlejšej brušnej príhody; alebo pri chronickej obštrukcii pruritus, bradykardia, krvácanie

\* ak nie je hematúria alebo hemoglobinúria

<sup>1</sup> Sú to steroidy, degradačné produkty cholesterolu a steroidných hormónov.

## 8.5. PORUCHY METABOLIZMU PURÍNOV

U človeka sú hlavné purínové nukleozidy adenozin a guanozin metabolizované na kyselinu močovú, ktorá už ďalej nemôže byť využitá a organizmus ju vylúči prevažne močom. Zvýšená koncentrácia kyseliny močovej v krvi (**hyperurikémia**) môže byť spôsobená jej nadmernou tvorbou, poruchou jej vylučovania v obličkách alebo kombináciou oboch procesov. Ak koncentrácia kyseliny močovej (alebo jej sodnej soli - urátu sodného) v krvi prekročí hranicu rozpustnosti, začnú sa vytvárať kryštáliky, ktoré sa ukladajú v mäkkých tkanivách a v kĺboch a vyvolávajú zápalovú reakciu. Vzniká ochorenie nazývané **dna** (podagra, arthritis urica), ktorého hlavným príznakom je akútna alebo chronická dnavá artritída.

Príčinou hyperurikémie môže byť:

1. **Nadmerná produkcia kyseliny močovej.** Tá môže byť v zriedkavých prípadoch spôsobená geneticky podmienenou enzymopatiou, napríklad pri Leshovom-Nyhanovom syndróme. Častejšia je nadprodukcia kyseliny močovej pri niektorých ochoreniach (leukémie, anémie, talasémie, psoriáza), alebo po niektorých terapeutických zásahoch (ožarovanie, cytostatiká), kde sa zvyšuje uvoľňovanie nukleových kyselín z rozpadnutých buniek. Nadmerný príjem mäsitej potravy, predovšetkým parenchýmových orgánov bohatých na bunky (vnútornosti), tiež vyvoláva nadprodukciu kyseliny močovej v organizme. Významným rizikovým faktorom je obezita.
2. **Poruchy vylučovania kyseliny močovej.** Prevažná väčšina hyperurikémií vzniká sekundárne pri akútnom alebo chronickom renálnom zlyhaní a pri užívaní niektorých diuretík (furosemid). Blokátorom tubulárnej sekrécie kyseliny močovej je aj kyselina mliečna, čo vysvetľuje hyperurikémiu pri akútnej intoxikácii alkoholom, nadmernej námahe a pri niektorých dedičných metabolických ochoreniach (von Gierkeho choroba). Znížené vylučovanie kyseliny močovej môže byť ojedinele spôsobené dedičnou poruchou transportných mechanizmov v obličkách.

Dna je ochorenie vyskytujúce sa častejšie u mužov ako u žien. Je spôsobené hromadením kryštálikov kyseliny močovej alebo močanu sodného v podobe uzlíkov zvaných **dnavé tofy**, lokalizovaných najmä v kĺbových chrupavkách a v podkoží, menej aj v iných tkanivách. Zápalové zmeny vznikajú najskôr na jednom mieste, najčastejšie je to metatarzofalangeálny kĺb palca nohy, pozdejšie môžu byť postihnuté viaceré kĺby. Pri akútnom dnavom záchvate postihnutý kĺb opuchne, je veľmi bolestivý, koža nad kĺbom je červená, lesklá a napätá. Neliečená dna môže prejsť do chronickej formy, ktorá môže nakoniec vyústiť do ireverzibilného poškodenia kĺbov, prejavujúcich sa deformáciami a stratou pohyblivosti. Ukladanie urátov v obličkových tubuloch a nefrolitiáza vedú časom k vzniku obličkovej insuficiencie.

**Leshov – Nyhanov syndróm** je dedičné ochorenie, spôsobené nedostatkom enzýmu hypoxantín-guanín-fosforybozyltransferáza, ktorý zohráva dôležitú úlohu pri opätovnom využití purínov. Príznakmi ochorenia sú hyperurikémia, mentálna retardácia, sklony k sebamrzačeniu (napríklad rozhryzenie perí, prstov). Dnavá artritída je zriedkavá, častejšia je nefrolitiáza a ťažké poškodenie obličiek.