

# Lipīdu metabolisma traucējumi

Dr. Ieva Glāzere  
PSKUS, Neuroloģijas klīnika

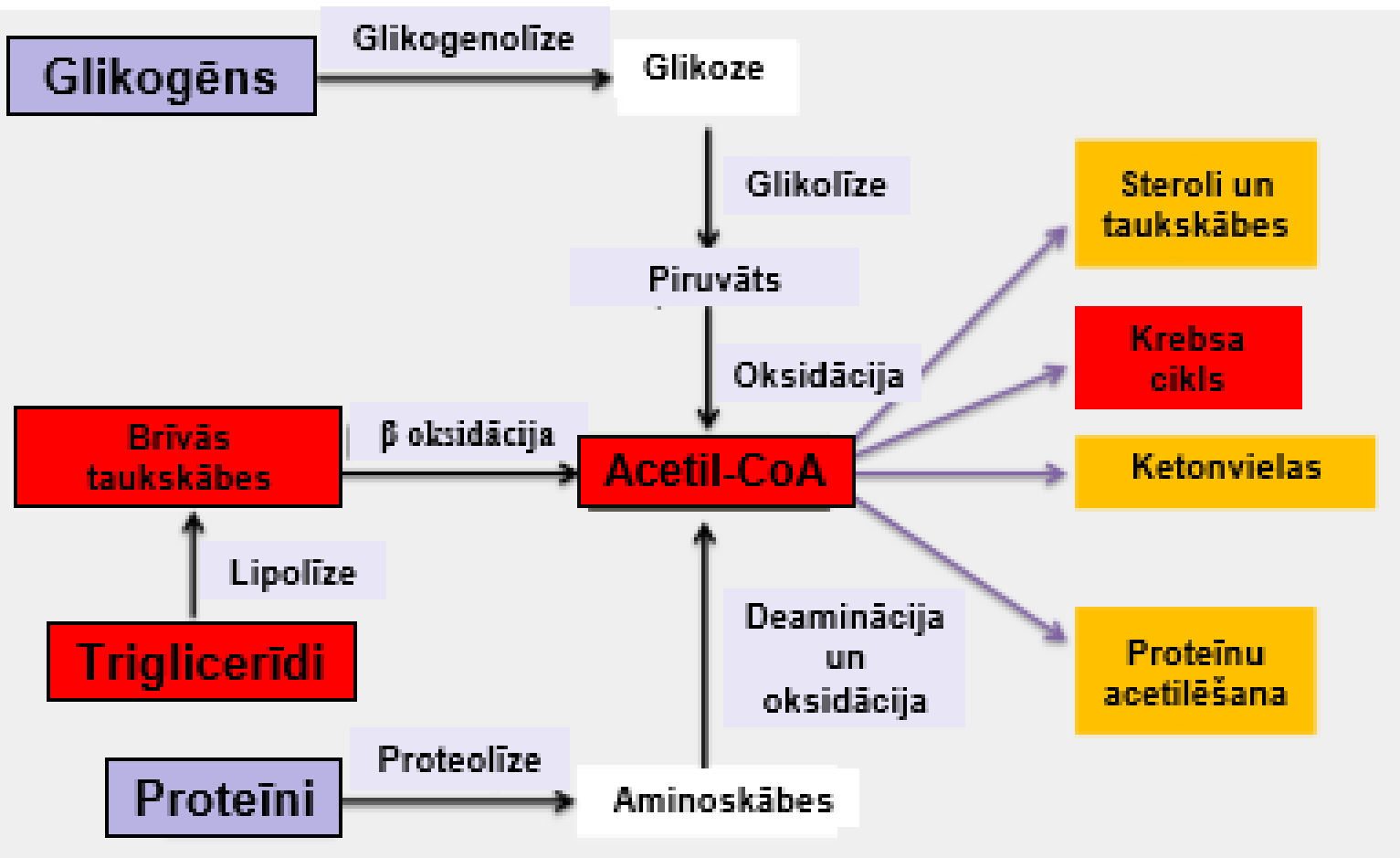
Doc. Viktorija Kēniņa  
RAKUS, Neuroķirurģijas un neuroloģijas klīnika

05.05.2017.  
« Metabolas miopātijas »

## Enerģijas avoti muskuļos slodzes laikā

	ATP	Kreatīnfosfāts	Anaeroba glikolīze	Aeroba glikolīze	Taukskābju oksidācija
Daudzums	5 mmol/kg	17 mmol/kg	350 g mm.glikogēna	440 g glikogēna mm./ aknās	9000-15 000 g
Kopējais ~P (mmol)	220	660	6700	84000/19000	> 4 000 000
ATP sintēzes max. ātrums	-	73 mmol/s	40 mmol/s	17/6 mmol/s	7 mmol/s
Ilgums		4 sekundes	2 – 3 minūtes	1 – 2 stundas	Vairākas stundas
Komentāri		Visātrākais ATP avots	Ātri; ierobežo H <sup>+</sup> veidošanās un substrāta daudzums!	Ātrumu ierobežo O <sub>2</sub> un piruvātu transports uz mitohondriju	Lēni, ATP/ O <sub>2</sub> attiecība viszemākā, lēns transports

# Metabolisma ceļi



# Lipīdu metabolisma traucējumi

## I. Taukskābju oksidācijas traucējumi

- Karnitīna palmitoiltransferāzes II deficīts (CPT II)
- Ļoti garu ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes deficīts (VLDAD)
- Multiplu acil-CoA dehidrogenāžu (MAD) deficīts (ETF un ETF-DH deficīti)
- Garo ķēžu 3-hidroksi acil-CoA dehidrogenāzes (LCHAD) / mitohondrija trifunkcionālo proteīnu (MTP) deficīts

## II. Primārs karnitīna deficīts (PCD)

## III. Neitrālo lipīdu uzkrāšanās slimības

- Adipozās triglicerīdu lipāzes deficīts (ATGL)
- CGI-58 deficīts (*Chanarin-Dorfman* sindroms)

## IV. Phosphatidic acid phosphatase (*Lipin-1*) deficīts

## Kas ir raksturīgi?

- ⊗ biežāk bērnu vecumā
- ⊗ pediatrikiem pacientiem bieži:
  - Hipoketotiskas hipoglikēmijas
  - Encefalopātija
  - Aknu mazspēja
  - Kardiomiopātija
  - Rabdomiolīze
  - Pēkšņa nāve
- ⊗ manifestāciju **provocē**
  - ilgstoša fiziska slodze
  - badošanās
  - drudzis un stress

## Klīniskā simptomātika

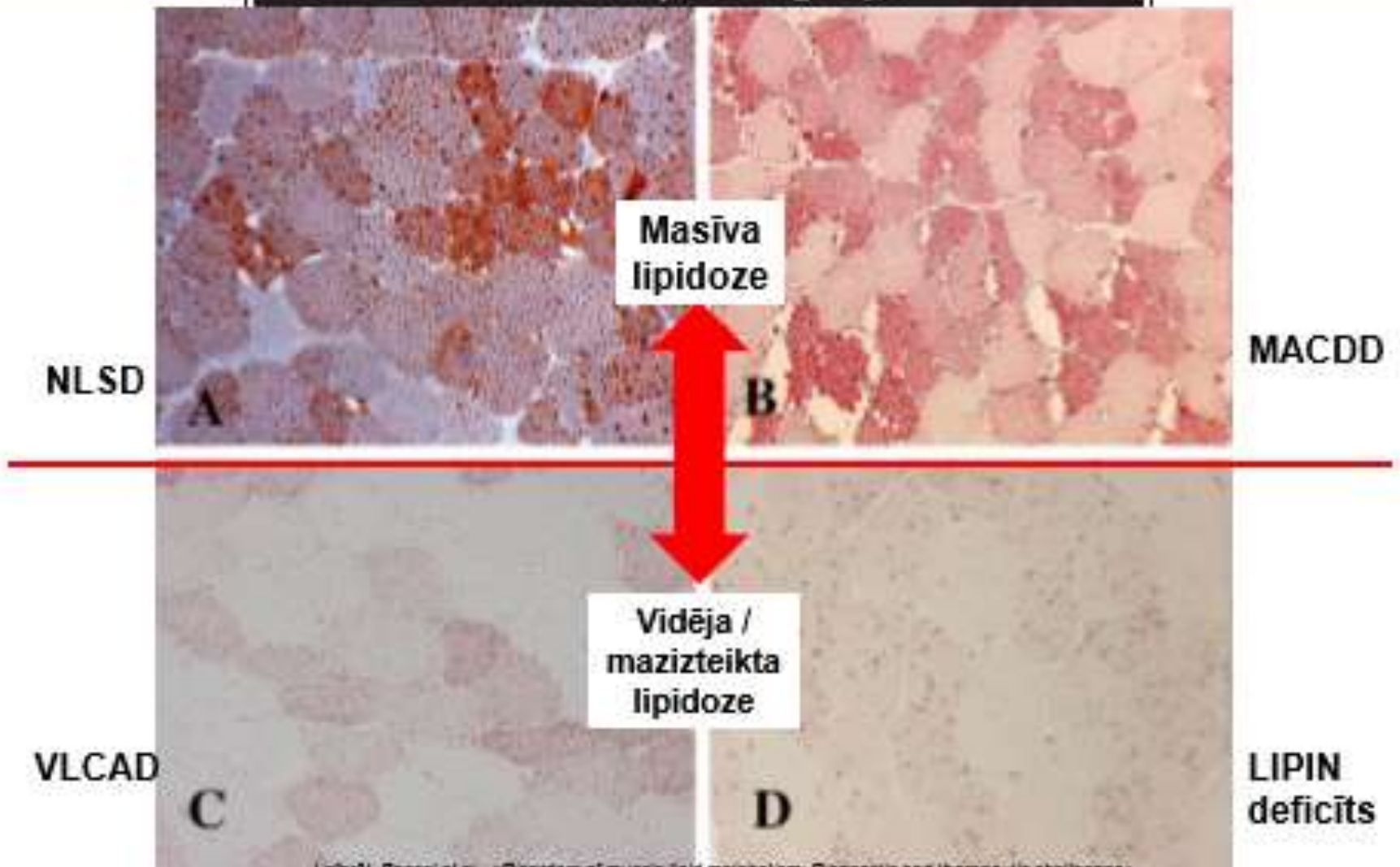
### Slodzes intolerance un rābdomiolīzes epizodes

- CPT II deficīts
- $\beta$  oksidācijas traucējumi:
  - ✓ VLCAD
  - ✓ MADD deficīts
  - ✓ ETF deficīts
  - ✓ trifunkcionālo proteīnu deficīts

### Patstāvīgs muskuļu vājums + / - kardiomiopātija

- Neitrālu lipīdu uzkrāšanās slimība
- Primārs karnitīna deficīts
- MAD deficīts
- ETF un trifunkcionālo proteīnu deficīts

# Muskuļu biopsija



## Pacienti ar izteiktu muskuļu lipidozi

- I. Primārs karnitīna deficīts (PCD)
- II. Neitrālo lipīdu uzkrāšanās slimība (NLSD)
- III. Multiplas acil-CoA dehidrogenāzes deficīts (MAD)



# Primārs karnitīna deficīts (PCD)

- ⊗ Prevalence - 1 : 20 - 70 000
- ⊗ Pārmantošanas tips - AR
- ⊗ Mutācija SLC22A5 gēnā → iztrūkst / disfunkcionāls OCTN2

< 2 g.vec.

- Hipoketotiskas hipoglikēmijas
- Letarģija, encefalopātija
- Hepatomegālija
- Mm.hipotonija
- KMP
- Pēkšņa nāve

Jaunieši

- Progresējoša KMP
- Anēmija
- ↓ izturība

Pieaugušie

- Asimptomātisks
- ↓ izturība
- Dilatācijas KMP
- Aritmijas
- Pēkšņa nāve

## Primārs karnitīna deficīts (PCD)

### Diagnostika:

- ⊗ Asins bioķīmija - ↓↓↓ karnitīna līmenis (< 10% no N)
- ⊗ Urīna analīze - ↑ karnitīna līmenis
- ⊗ Mutācija gēnā SLC22A5
- ⊗ Mm.biopsija – izteikta lipidoze 1.tipa mm.šķiedrās

### Terapija:

- ⊗ p/o levokarnitīns (L-karnitīns) 100-400 mg/kg/dn (dalīts 3 devās)

## Neitrālo lipīdu uzkrāšanās slimības

- Prevalence –  $\leq 1 / 1\,000\,000$
- Pārmantošanas tips – AR

Traucēts endogēno triglicerīdu katabolisms

### NLSD ar ihtiozi (CGI-58 deficīts)

- = **Dorfman-Chanarin** sindroms
- 95% ģen.ihtioze
- 60% vieglas prox.miopātija / ↑ KFK
- Mentāla retardācija, mikrocefālija
- Acu simptomi – katarakta, retinopātijas
- Dzirdes traucējumi
- Mutācija ABHD5 gēnā

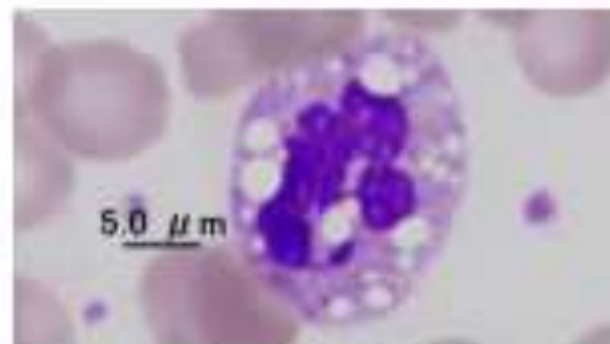
### NLSD ar miopātiju (ATGL deficīts)

- Lēni progresējoša miopātija (distāla)
- 60 % kardiomiopātija ( dilatācijas)
- 20 % hepatomegālija
- ↑ KFK
- Mutācija PNPLA/ATGL gēnā

## Neitrālo lipīdu uzkrāšanās slimības

### Diagnostika:

- ⊙ Gēna mutācijas apstiprināšana
- ⊙ Lipīdu ieslēgumi:
  - Asins iztriepē Leu
  - Epidermas keratinocītos
  - Mm. 1.un 2.tipa šķiedrās



Jordans' anomaly in peripheral leucocyte

! Karnitīna un acilkarnitīna līmenis asinīs būs normas robežās.

## Multiplās acil-CoA dehidrogenāzes deficīts

= *glutaric aciduria type II (GA II)*

- ⊗ Prevalence – 1-9 / 1 000 000
- ⊗ Pārmantošanas tips – AR
- ⊗ Var manifestēties **jebkurā vecumā**
- ⊗ **3** klīniski **fenotipi**

## Multiplās acil-CoA dehidrogenāzes deficīts

### 3 gēnu mutācijas:

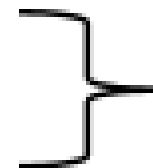
- ✓ ETFA (15q23-q25),
- ✓ ETFB (19q13.3-q13.4)
- ✓ **ETFDH (4q32-q35)**

### • 3 klīniski fenotipi :

1) Neonatāls ar iedzimtām anomālijām

2) Neonatāls bez iedzimtām anomālijām

3) Viegls un/vai vēlīna sākuma - *MADD-mild (M)*



*MADD-severe (S)*

## *MADD – severe*

- ⊗ bieži priekšlaicīgi dzimuši
- ⊗ smagas ne-ketotiskas hipoglikēmijas
- ⊗ hipotonija
- ⊗ hepatomegālija
- ⊗ smaga metabola acidoze pirmo 24 h laikā
- ⊗ ledzīmtas anomālijas:
  - nieru displāzija
  - dismorfiska seja
  - ārējo dzimumorgānu anomālijas

Dzīvildze:

pāris stundas →  
daži mēneši

## MADD - mild

Tipiski : 30-40 g.vec.

- cikliskās vemšanas epizodes bērnībā
- intermitējošas rbdomiolīzes epizodes
- hipoketotiskas hipoglikēmijas → ketoacidozes
- progresējoša miopātija ( proksimāla + aksiāla)
- reaģē uz riboflavīna terapiju ( *rr-MADD*)

! G.k. provocē  
infekcijas



# MADD

## Diagnostika:

- ⊗ Organisko skābju analīze **urīnā**:
  - ↑↑ dikarboksilskābes,
  - ↑↑ **glutārskābe, etilmalonskābe**
  - ↑↑ 2-hidroksiglutarāts un glicīna atvasinājumi
- ⊗ **Serumā**:
  - ⊗ acilkarnitīnu noteikšana - ↑↑ C4-C18 tips
  - ⊗ ↑ KFK
- ⊗ Gēna mutācijas noteikšana

## MADD – terapija

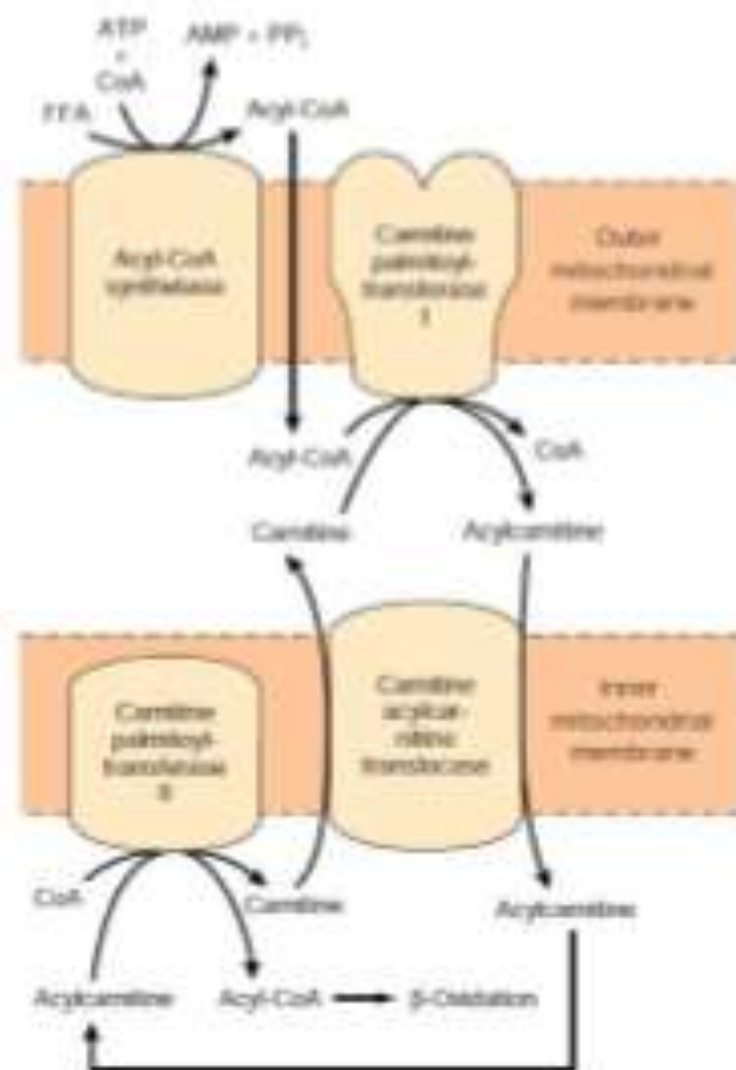
- ⊗ ogļhidrātu diēta
- ⊗ izvairīties no badošanās , precipitējoša stresa
- ⊗ Riboflavīns pie rr – MADD  
100-400 mg/ dienā
- ⊗ CoQ10

## Pacienti ar vidēju / mazizteiktu muskuļu lipidozi

- I. Karnitīna palmitoiltransferāzes II deficīts (**CPT II**)
- II. Ļoti garu ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (**VLCAD**) deficīts
- III. Mitohodriālo trifunkcionālo proteīnu (**MTP**) deficīts
- IV. *Phosphatidic acid phosphatase* (**LIPIN**) deficīts
- V. Vidēji garu ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (**MCAD**) deficīts
- VI. Īso ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (**SCAD**) deficīts

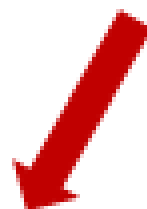
## Karnitīna palmitoiltransferāzes II deficīts (CPT II)

- Prevalence – 1-9 / 100 000
- AR
- 80 % ♂**
- Mutācija CPT2 gēnā
- Neietekmē sirdi**
- 3 fenotipi :
  - neonatāls ( 6%)
  - smags zīdaiņu ( 8%)
  - miopātiskā forma **(86%)**



## Karnitīna palmitoiltransferāzes II deficīts (CPT II)

- ⊗ 3 fenotipi :
  - ⊗ neonatāls ( 6%)
  - ⊗ smags zīdaiņu ( 8%)
  - ⊗ **miopātiskā forma (86%)**



- ✓ Rabdomiolīzes epizodes
- ✓ Miaļģijas, muskuļu krampji
- ✓ Muskuļu vājums

Provocē – badošanās, ilgstoša slodze, vīrusa infekcija, ekstrēmas T°

## Karnitīna palmitoiltransferāzes II deficīts (CPT II)

### Diagnostika:

1. Asinīs / serumā - ↑↑ **acilkarnitīni**

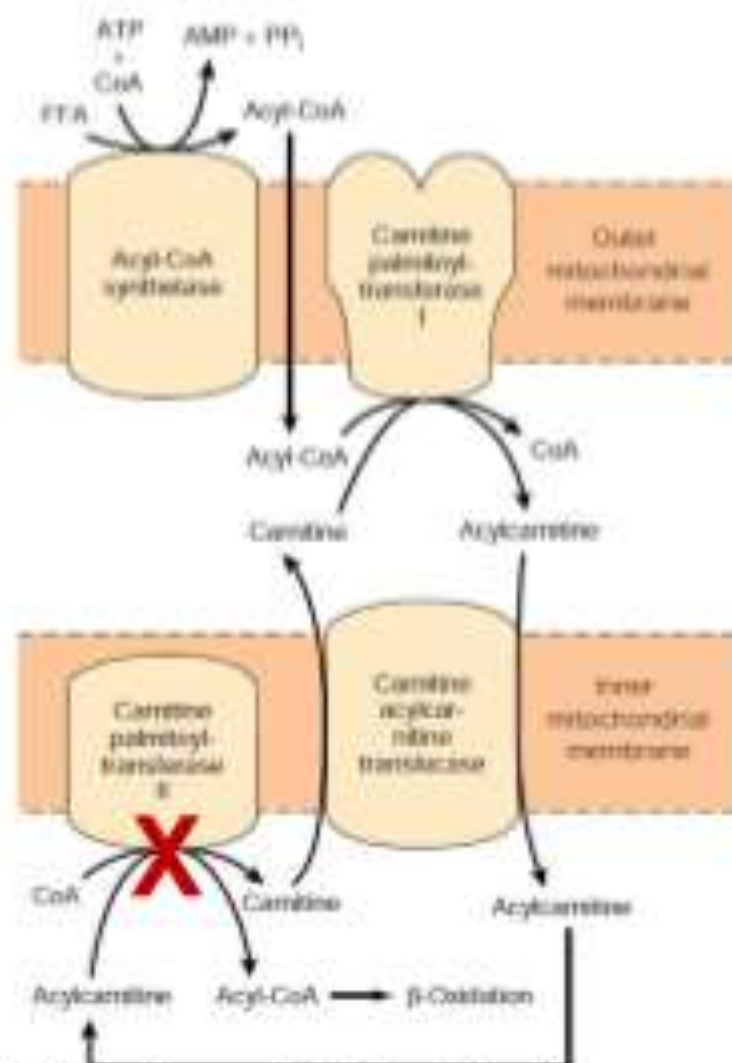
Palmitoilkarnitīns (C16:0) + Oleoilkarnitīns (C18:1)

↑ KFK epizodes laikā

2. Pierādīta *CTP2* gēna mutācija

3. ↓↓ **CTP2 enzīma aktivitāte**

cirkulējošos Ly, mm vai fibroblastos



## Pacienti ar vidēju / mazizteiktu muskuļu lipidozi

- ✓ Ļoti garu ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (**VLCAD**) deficīts
  - ⇒ Izpausmes kā pie CPT II deficīta
  - ⇒ Dg. – ↑↑↑ C<sub>14:1</sub> acilkarnitīns asinīs
- ✓ Vidēji garu ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (**MCAD**) deficīts
  - ⇒ Viegla miopātija, rabdomiolīzes epizodes
  - ⇒ Dg. – ↑↑↑ C<sub>8:1</sub> un C<sub>10:1</sub> acilkarnitīns asinīs
- ✓ Īso ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (**SCAD**) deficīts

## Īso ķēžu acil-CoA dehidrogenāzes (SCAD) deficīts

- Prevalence – n/z
- Pārmantošanas tips – AR
- Mutācija gēnā *ACADS*
- 3 fenotipi
  - infantilā
  - pieaugušo
  - asimptomātiska

### Diagnostika:

- ↑↑↑ etilmalonskābe (EMA) urīnā
- Pierādīta *ACADS* gēna mutācija

### Klīnika

- Akūta acidoze
- Attīstības aizture
- Hipotonija
- Krampju lēkmes
- Progresīva miopātija

### Retāk :

- Ārēja oftalmoglēģija
- Ptoze
- KMP



## Pacienti ar vidēju / mazizteiktu muskuļu lipidozi

- ✓ Mitohodriālo trifunkcionālo proteīnu (**MTP**) deficīts
  - ➔ Smagas encefalopātijas / hepatopātijas
  - ➔ **!** Progresējoša senso-motora aksonāla polineuropātija
  - ➔ Bieži dzīvībai bīstama elpošanas mazspēja (45 %)
- ✓ *Phosphatidic acid phosphatase* (**LIPIN**) deficīts
  - ➔ Rekurentas mioglobīnūrijas epizodes bērnībā
  - ➔ Acilkarnitīna profils – N, CPT II aktivitāte - N

## Ārstēšanas taktika

1. Izvairīties no provocējošiem faktoriem.
2. Karnitīna aizvietojošā terapija.
  - A. Dekompensācijas laikā – i/v levokarnitīns 100-400 mg/kg dienā
  - B. Hroniskai lietošanai – p/o levokarnitīns 100-300 mg/kg dienā
3. Riboflavīna terapija.
  - A. 100- 400 mg/ dienā pie rr-MADD
4. CoQ10 terapija.
  - A. Rekomendē pie ETF-QO (MTP) kopā ar riboflavīnu.
5. Diētas modifikācija.

	Galvenie neiromuskulārie simptomi	Lipīdu uzkrāšanās muskuļos	Laboratorā atrade	Gēns
Primārs karnifīna deficīts (PCD)	Proksimāls muskuļu vājums, kardiomiopātija	+++	↓↓↓ plazmas un muskuļu karnifīna līmenis, NAV acilkarnifīna ķēdes	SLC22A5
<i>Neutral lipid storage disease (NLSD)</i>	Proksimāls vai distāls muskuļu vājums, kardiomiopātija	+++	Normāls karnifīna līmenis, neizmainīts acilkarnifīna profils, Lipīdu vakuolas leukocītos	ABHD5 PNPLA2
<i>Multiple acyl-CoA dehydrogenase (MAD) deficiency</i>	Proksimāls un aksiāls muskuļu vājums. Rabdomiolīze (reti).	++ / +++	↓ plazmas karnifīna līmenis, ↑↑↑ acilkarnifīna ķēdes plazmā, 2-Hidroksiglutarātskābe urīnā ± acilglicīni	ETFDH
Karnifīna palmitoiltransferāzes II (CPT II) deficīts	Rabdomiolīzes epizodes.	0 / +	Normāls vai viegli ↓ karnifīna līmenis, ↑↑↑ garo ķēžu acilkarnifīni (C <sub>16</sub> , C <sub>18:1</sub> , C <sub>18</sub> )	CPT2 (p.Ser113Lue prevalentā mutācija)
<i>Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency</i>	Rabdomiolīzes epizodes. Kardiomiopātija.	0 / +	Normāls vai viegli ↓ karnifīna līmenis, ↑↑↑ garo ķēžu acilkarnifīni (C <sub>14:1</sub> )	ACADVL
<i>Mitochondrial trifunctional protein (MTP) deficiency</i>	Rabdomiolīzes epizodes, kardiomiopātija, aksonāla perifēra polineiopātija	0 / +	↑↑↑ garo ķēžu 3-hidroksiacilkarnifīns, dikarboksil un 3-hidroksikarboksil acidūrija	HADHA HADHB
<i>Phosphatidic acid phosphatase deficiency</i>	Rabdomiolīzes epizodes.	0 / +	Bez izmaiņām.	LPIN1
<i>Medium-chain acylCoA dehydrogenase (MCAD) deficiency</i>	Muskuļu vājums. Rabdomiolīzes epizodes.	0 / +	↓ karnifīns, ↑↑↑ vid.garo ķēžu acilkarnifīni (C <sub>6</sub> , C <sub>8</sub> , C <sub>10</sub> , C <sub>10:1</sub> ), Dikarboksil acidūrija + acilglicīni	ACADM (p.Lys304Glu prevalentā mutācija)
<i>Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency</i>	Muskuļu vājums.	0 / +	↑↑↑ butirilkarnifīns (C4), Etilmalonskābe urīnā	ACADS (p.Gly209Ser vai p.Arg171Trp prevalentā mutācija)