

# Dědičné metabolické poruchy/Léčba onemocnění způsobených poruchami metabolismu aminokyselin a sacharidů

## Léčba DMP způsobených poruchami metabolismu AMK a sacharidů

V současné době známo asi **850** metabolických onemocnění, z nich léčitelných nebo dietou ovlivnitelných je cca 70. (dle přednášky léčitelná 1/3 všech DMP). Většinou AR, méně GR, vzácně AD dědičnost.

### Léčebné postupy:

1. Snížení množství nahromaděného substrátu = dieta nebo inhibice metabolické cesty na úrovni nějakého enzymu;
2. náhrada chybějícího produktu – hlavně u poruch beta oxidace mastných kyselin;
3. snížení toxického vlivu metabolitů;
4. stimulace zbytkové aktivity enzymů;
5. nahrazení chybějícího enzymu.

Tam, kde není léčba možná, je snaha **alespoň mírnit** projevy onemocnění a přidružené komplikace. Hlavní snahou je diagnostika na genové úrovni, s možností predikce a genetického poradenství v rodině. Léčba je velmi **nákladná**, pohybuje se v řádech statisíců až milionů korun (například PKU 250 000 Kč/pacient/rok, tyrosinémie 1 000 000 Kč/pacient/rok).

#### 1. Snížení množství nahromaděného substrátu.

- a) **Dieta** je založená na omezeném přívodu dané nestavitelné AMK a potravinových doplňcích, jako jsou směsi aminokyselin, vitaminů, minerálů. Dietu lze uplatnit jen tehdy, není-li AMK syntetizována v organismu.
- b) **Inhibice metabolické cesty** na úrovni nějakého enzymu:
  - Tyrosinémie I. typu – deficit fumarylacetoacetasy;
  - léčba nitisonem – blokuje přeměnu hydroxyfenylpyruvátu na homogentisát.

#### 2. Náhrada chybějícího produktu – hlavně u poruch beta oxidace MK.

- Produkt může příznivě ovlivnit klinický průběh, např. podání sacharidů u glykogenóz (GSD), argininu nebo citrulinu u poruch cyklu močoviny nebo tyrosinu u PKU.

#### 3. Snížení toxicity – org. acidurie, syndrom javorového sirupu.

- Hemodialýza, hemofiltrace;
- výměnná transfúze u novorozenců – přes pupečník odebrat část krve a doplnit objem dárcovskou;
- peritoneální dialýza;
- odstranění toxické látky jinou metabolickou cestou.
  - Např. isovalerová acidurie – vazba na glycin a odchod z organismu jako isovalerylglycin.

#### 4. Stimulace zbytkové aktivity enzymů – farmakologické chaperony.

- Fáze klinického testování – jak zabránit degradaci špatně sbalených enzymů, přestože mají zbytkovou aktivitu (i ta může příznivě ovlivnit průběh onemocnění).

#### 5. Náhrada deficitního enzymu;

- a) **transplantace** orgánů – játra – glykogenózy, org. acidurie x vysoká mortalita;
- b) **podávání enzymů** využitím endocytózy;
  - Gaucherova nemoc – dodávání glukocerebrosidasy (vazba přes M6PR na mikrofázích) x vysoké náklady, neprochází přes hematoencefalickou bariéru, tzn. neovlivní poruchy CNS;
- c) genová terapie – fáze výzkumu.

## Poruchy metabolismu aminokyselin

### Fenylketonurie

- 1:6 000;
- deficit fenylalaninhydroxylázy;
- hromadění fenylalaninu v organismu vede k poruchám CNS (mentální retardace, demence...);
- **léčba: nízkobílkovinná dieta** – kombinace bezlepkové, bezlaktózové a nízkobílkovinné diety;
  - zamezit konzumaci masa, mléka, obilnin (tzn. jídel z mouky), cereálií, ořechů, luštěnin, většiny druhů ovoce a zeleniny a umělého sladidla aspartamu;
  - pacienti mohou jíst potraviny ze speciálních prodejen, med, rostlinné a živočišné tuky (máslo, sádlo) a přesně odvážené dávky ovoce a zeleniny;
  - přísným dodržáním diety lze **odvrátit mentální retardaci** a zajistit tak jedinci normální život – dieta je celoživotní (i když se soudí, že ve vyšším věku již vysoké hladiny fenylalaninu mozek nepoškodují).

### Homocystinurie

- 1:83 000, dle některých autorů až 1:15 000.
- Porucha cystathion-beta-syntázy (buď porucha aktivity nebo deficit).

- Porucha přeměny methioninu na cystein, **hromadění cysteinu a homocysteinu** v organismu.
- Zvláštní formou je tzv. remetylační forma, kdy nedochází ke zpětné přeměně homocysteinu na methionin. Tato forma je vzácnější, ale i vážnější.
- Homocystein **toxicky** působí na CNS, skelet, oči a cévní endotel.
- Snahou **terapie** je snížit koncentraci homocysteinu a optimalizovat hladinu methioninu.
- Dvě cesty:
  1. část pacientů dobře reaguje na kombinaci podávání vysokých dávek vitamínu B<sub>6</sub> (až několik set miligramů za den) a kyseliny folové (5–10 mg/den), ale reakce na léčbu se může projevit až za několik týdnů;
  2. druhým způsobem terapie je nízkobílkovinná dieta se sníženým obsahem methioninu a syntetické doplňky esenciálních AMK.
- **Zakázané potraviny<sup>[1]</sup>:**
  - všechny druhy masa (kuřecí, drůbeží, vepřové, hovězí, zvěřina, ryby...), vnitřnosti, uzeniny, salámy, šunka, tlačanky, jitrnice, masové konzervy a jakékoli jiné masné a rybí výrobky;
  - tvrdé sýry, tavené sýry, nízkotučný tvaroh i jiné nízkotučné mléčné výrobky;
  - vejce jako samostatný pokrm;
  - luštěniny – všechny druhy (fazole, čočka, hrách, sója...);
  - ořechy, mandle.
- Při neuspokojivých výsledcích diety je možno podat betain, který také snižuje koncentraci homocysteinu v těle (dospělí 6–9 g/den) – pomáhá jeho demethylaci na methionin.
- Úspěch léčby závisí především na včasné diagnostice choroby a zavedení diety – sníží se tím míra mentální retardace, pozdější nástup dislokace čočky, omezení počtu a rozsahu křečí a riziko tromboembolie.

## Tyrosinémie typ I

V organismu se hromadí nejen **tyrosin** (lze najít zvýšené hodnoty v krvi), ale i metabolity jeho přeměny (hlavně sukcinylaceton – zvýšené hodnoty v moči). Působí toxicky především na játra a buňky ledvinných tubulů. Typy II a III jsou vzácnější a jejich příznaky mírnější.

- 1:100 000.
- Porucha aktivity fumarylacetoacetát hydrolázy (FAH).

### Subtypy dle manifestace

- akutní – do 6. měsíce věku;
- subakutní – mezi 6. měsícem a 1. rokem;
- chronický – po 1. roce;

### Léčba

- Založená na nízkobílkovinné dietě a doplňcích esenciálních aminokyselinách bez fenylalaninu a tyrosinu.
- Je snaha udržovat hodnoty tyrosinu v krvi dětí na 250–500 μmol/l, podle toho se pak stanoví množství povolených bílkovin v potravě a k tomu množství preparátu.
- Dále je důležité monitorovat hladiny karnitinu a vápníku a případně je také dodávat.
- Podávání nitisonu (Orfadin) – zvýšil přežívání ze dvou let na pět let (pozdější rozvoj hepatocelulárního karcinomu).
- Zamezuje degradaci tyrosinu (je inhibítoem 4-hydroxyfenylpyruvát-dioxygenázy).
- Úspěšná je transplantace jater.

## Organické acidurie

Většinou se jedná o poruchy některého z enzymů v katabolismu větvených aminokyselin (leucin, isoleucin, valin), což vede ke zvýšenému vylučování karboxylových kyselin v moči. Společnými příznaky jsou toxické poškození mozku, pozitivita ketolátek, acidóza a hypoglykémie. Tato onemocnění jsou autosomálně recesivně dědičná.

- Leucinóza (syndrom javorového sirupu); (1:20 000 - 50 000) - zápach a barva moči připomínají javorový sirup.
- Isovalerová acidurie; (1:50 000) – moč zapáchá jako myšina.
- Methylmalonová acidurie; (1:50 000).
- Propionová acidurie; (1:100 000).
- Glutarová acidurie I. typu; (1:100 000). Především je porušen metabolismus lysinu a tryptofanu.

### Léčba

- Akutní léčba: snaha o kompenzaci akutního stavu – infuze glukózy.
- Dialýza a výměnná transfuze krve pro odstranění nadbytku ketolátek a podobně.
- Celoživotní dieta se sníženým obsahem bílkovin a doplňky esenciálních aminokyselin.
- Suplementace L-karnitinu a u isovalerové acidurie i L-glycinu.
- Část pacientů pozitivně reaguje na podávání OH-kobalaminu a doporučuje se i metronidazol (omezuje růst střevních bakterií a zamezuje tak produkci propionové kyseliny, z které metabolickou přeměnou vzniká methylmalonová kyselina).
- Prognóza se liší i u jednotlivých typů a závisí na včasné diagnostice.
- I přes včasnou léčbu nemá 10–30 % pacientů dobré vyhlídky.
- Například pacienti s leucinózou žijí většinou normální život s občasnými stavy metabolické dekompenzace, ale většinou u nich pozorujeme nižší inteligenci než u vrstevníků

- U pacientů s methylmalonovou acidurií je prognóza špatná.

## Poruchy cyklu močovininy

Nejčastější poruchou v močovinovém cyklu je X-vázaný deficit OTC (ornithinetraskarbamoylázy), která se uplatňuje při přeměně karbamoylfosfátu na citrulin (viz cyklus močovininy).

- Spojeny s výskytem **hyperamonémie** a v počátcích s respirační alkalózou.
- Rozvoj možný v každém věku, největší riziko je u novorozenců a kojenců.
- Příznaky: zvracení, letargie, těžká neurologická postižení způsobená toxickými hladinami amoniaku v plazmě ( $>400 \mu\text{mol/L}$ ).
- Amoniak zvyšuje transport některých látek přes hematoencefalickou bariéru (např. tryptofan).

### Léčba

- Nízkobílkovinná dieta;
- potravinové směsi esenciálních aminokyselin;
- snaha odstranit přebytečný dusík jinými metabolickými cestami – podávání benzoátu sodného (konjuguje s glycinem na hipurát, který se rychle vylučuje), fenylacetátu nebo fenylbutyrátu (fenylacetát konjuguje s glutaminem na fenylglutamin, který je opět vyloučen močí; na 1 mol benzoátu 1 mol dusíku, na 1 mol fenylacetátu 2 moly dusíku);
- snaha udržet hladiny amoniaku v normě a přitom zajistit dostatek bílkovin pro normální rozvoj.

### Prognóza

- I přes agresivní léčbu je velmi špatná, nepřímě úměrná věku při rozvoji choroby.

## Poruchy metabolismu sacharidů a jejich léčba

### Galaktosémie

- 1:40 000–60 000.
- Porucha aktivity galaktóza-1-P-uridylyltransferázy (GALT).
- V organismu se hromadí **galaktóza-1-P** – metabolizuje se náhradní cestou na **galaktitol**, který je detekován v moči.
- Obě tyto látky působí toxicky na játra, mozek, ledviny a oční čočku.
- **Léčba:** bezlaktózová a nízkogalaktózová dieta (nestačí bezmléčná dieta).
- Přítomnost galaktózy je v těchto potravinách:
  - ovoce a některé obiloviny, zelenina (kapusta, květák, řepa, růžičková kapusta, zelí, rajčata) a luštěniny (hrách, sója, fazole, čočka); dále je nutno vyloučit z jídelníčku kakao, čokoládu, smetanové zmrzliny, mandle, ořechy, skořici.
- Galaktózu však dietou nelze vyloučit zcela.
- Je třeba kontrolovat i některé léky a vitaminové doplňky, protože galaktóza bývá jejich součástí.
- Přesto nemusí být dlouhodobá prognóza zcela příznivá, v těle může docházet k vlastní syntéze galaktózy z glukózy („self intoxication“), intrauterinnímu přenosu placentární krve.
- I přes dodržování diety tak sledujeme poruchy řeči, mentální retardaci, poruchy orientace v prostoru a u dívek v dospívání periferní ovariální selhání (typ hypogonadismu).

### Poruchy metabolismu fruktózy

- Hereditární intolerance fruktózy.
- Jedná se o deficit aldolázy B (fruktóza-1,6-bifosfát aldoláza) – štěpí fruktózu-1-fosfát.
- Pacienti vedou normální život, pouze požití fruktózy (sacharózy či sorbitolu) vyvolá akutní hypoglykémii a gastrointestinální obtíže, nauzeu, zvracení, neklid, pocení, třes, letargii a nakonec apatii, kóma, záškuby a křeče.
- Není-li rozpoznána (tedy při stálém podávání fruktózy) dochází k neprospívání, jaternímu postižení, hepatomegalii, žloutence, zvýšené krvácivosti, otokům, ascitu a projevům proximální renální tubulární dysfunkce.

### Léčba

- akutní intoxikace – intenzivní péče a podpůrná péče (např. podání mražené plazmy);
- vyloučení fruktózy ze stravy – náhrada glukózou, maltózou a škrobem (aby se předešlo zvýšení podílu tuků ve stravě);
- substituce vitaminů (zabránit hypovitaminóze způsobené vyloučením ovoce a zeleniny ze stravy).
- **Cave:** některé léky mohou obsahovat fruktózu (sirupy, roztoky imunoglobulinů).
- Nebezpečí při každé hospitalizaci – život ohrožující infuze fruktózy.
- Prognóza je výborná.

### Glykogenózy (GSD)

- Dědičné metabolické poruchy způsobené poruchami degradace glykogenu, glykolýzy a paradoxně i poruchami syntézy glykogenu.
  1. Jaterní

- často hypoglykémie, výrazná hepatomegalie a opožděný růst, někdy kardiomyopatie;
  - manifestace jaterní cirhózou až jaterním selháním.
2. Svalové
- intolerance cvičení s myalgií a svalovými křečemi, které jsou často následovány rhabdomyolýzou a myoglobinurií;
  - všechny symptomy jsou reverzibilní v klidu.
3. Generalizované

## Léčba

- primárně dietní – snaha zabránit hypoglykémii a potlačit sekundární metabolickou dekompenzaci;
- časté krmení ve dne a u GSD I a u některých pacientů s GSD III kontinuální noční krmení nasogastrickou sondou.

## Mukopolysacharidózy

Většinou jsou podmíněny poruchou enzymů v degradační cestě mukopolysacharidů, transportními poruchami, poruchami lyzozomálního transportu, galaktosialidózou.

- AR děděné, MPS II (Hunterův sy) je AD.
- Klinické příznaky a funkční odchylky organismu nejsou zcela známé.
- Lze uvést poruchy CNS, dysmorfie tváří, kostní dysplazie a obstrukce horních cest dýchacích.

## Léčba

- neléčitelné;
- omezeny na paliativní léčbu;
- u MPS I se provádí transplantace hematopoetických buněk, popřípadě substituce chybějícího enzymu, u ostatních se postupy teprve zavádějí do praxe.

## Odkazy

### Související články

- Poruchy metabolismu fruktózy
- Poruchy metabolismu galaktózy

### Reference

1. Informační brožurka pro pacienty. *Homocysteinurie z deficitu CBS*. 2004. Dostupné také z URL <<https://www.nspku.cz/assets/other/hcu-brozura-f5fc97a9010c2b7fa25616e7bf3c5c78a3a8ea5add218578d6eb60d0d9544c6b.pdf>>.

### Použitá literatura

- Přednášky z patobiochemie pro 3.ročník na 1. LF UK – ak. rok 2009/2010
- <http://www.medicabaze.cz>

### Doporučená literatura