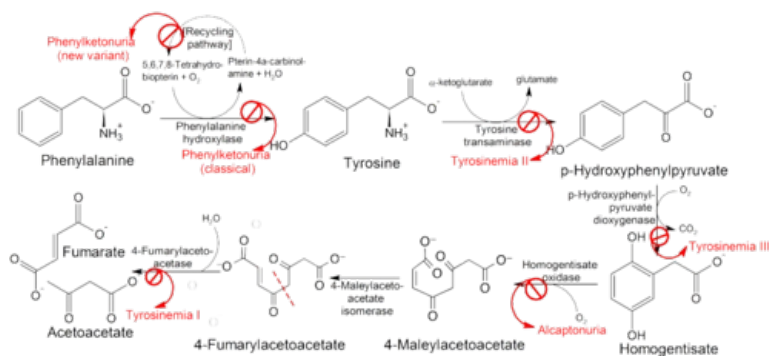


# Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin

Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin **monogenní poruchy**, v drtivé většině **AR**, vzácně XR. Mohou se projevit již v novorozeneckém věku nebo kdykoli později v dětství. V rámci vyšetření je k dispozici **molekulárně-genetická diagnostika** (MGD) a tudíž i prenatální diagnostika. Mezi nejčastější v ČR patří **fenylketonurie** a **hyperfenylalaninémie** (PKU/HPA).

V novorozeneckém screeningu v ČR jsou zahrnuty:

1. hyperfenylalaninémie
2. poruchy metabolismu sirných aminokyselin (**homocystinurie** z deficitu cystathionin beta-syntázy – **CBS** a homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolát reduktázy – **MTHFR**)
3. organické acidurie – nemoc javorového sirupu, izovalerová acidémie a glutarová acidurie typ I
4. poruchy cyklu močovinového od roku 2016 (**argininémie** a **citrulinémie I. typu**).<sup>[1]</sup>



Metabolismus fenylalaninu a tyrosinu a jeho poruchy

	incidence	postižený enzym	OMIM	odkazy
<b>hyperfenylalaninémie</b>	1:6500 (ČR), 1:13 000 (svět)	fenylalaninhydroxyláza (98 %), tetrahydrobiopterin (2 %)	#261600 ( <a href="http://omim.org/entry/261600">http://omim.org/entry/261600</a> )	[1] ( <a href="https://www.novorozeneckyscreening.cz/fenylketonurie-pku-a-hyperfenylalaninemie-hpa">https://www.novorozeneckyscreening.cz/fenylketonurie-pku-a-hyperfenylalaninemie-hpa</a> )
<b>tyrozinémie I</b>	1:100 000 (svět)	fumarylacetoacetáthydroláza a maleylacetoacetát cis/trnas izomeráza (je to dibazický enzym)	#276700 ( <a href="http://omim.org/entry/276700">http://omim.org/entry/276700</a> )	[2] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=49">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=49</a> )
<b>tyrozinémie II</b>	vzácná	tyrozinaminotransferáza	#276600 ( <a href="http://omim.org/entry/276600">http://omim.org/entry/276600</a> )	[3] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=66">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=66</a> )
<b>tyrozinémie III</b>	vzácná	4-hydroxyfenylpyruvát dioxygenáza	#276710 ( <a href="http://omim.org/entry/276710">http://omim.org/entry/276710</a> )	[4] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=319">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=319</a> )
<b>alkaptonurie</b>	1:100 000 - 1:1 000 000 (svět), 1:19 000 (Slovensko)	homogentisát-1,2-dioxygenáza	#203500 ( <a href="http://omim.org/entry/203500">http://omim.org/entry/203500</a> )	[5] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=53">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=53</a> )
<b>homocystinurie</b>	1-9:1 000 000 (svět)	cystathionin β-syntáza	#236200 ( <a href="http://omim.org/entry/236200">http://omim.org/entry/236200</a> )	[6] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=185">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=185</a> )
<b>cystinurie</b>	1:7000 (USA)	defekt renálního transportu některých aminokyselin	#220100 ( <a href="http://omim.org/entry/220100">http://omim.org/entry/220100</a> )	[7] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=107">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=107</a> )
<b>nemoc javorového sirupu</b>	1:185 000	dehydrogenáza větvených alfa-ketokyselin	#248600 ( <a href="http://omim.org/entry/248600">http://omim.org/entry/248600</a> ); #248611; #248610; #246900	[8] ( <a href="https://www.novorozeneckyscreening.cz/leucinoza-msud">https://www.novorozeneckyscreening.cz/leucinoza-msud</a> )
<b>izovalerová acidémie</b>	1:230 000 (svět)	isovaleryl-CoA dehydrogenáza	#243500 ( <a href="http://omim.org/entry/243500">http://omim.org/entry/243500</a> )	[9] ( <a href="https://www.novorozeneckyscreening.cz/izovalerova-acidurie-iva">https://www.novorozeneckyscreening.cz/izovalerova-acidurie-iva</a> )
<b>glutarová acidurie</b>	1:40 000 (běloši)	glutaryl-CoA dehydrogenáza	#231670 ( <a href="http://omim.org/entry/231670">http://omim.org/entry/231670</a> )	[10] ( <a href="http://www.novorozeneckyscreening.cz/glutarova-acidurie-ty-p-i-ga-i">http://www.novorozeneckyscreening.cz/glutarova-acidurie-ty-p-i-ga-i</a> )
<b>metilmalonová acidurie</b>	vzácná	metilmalonyl-CoA mutáza	#251000 ( <a href="http://omim.org/entry/251000">http://omim.org/entry/251000</a> )	[11] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=15">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=15</a> )
<b>propionová acidémie</b>	vzácná	propionyl-CoA karboxyláza	#606054 ( <a href="http://omim.org/entry/606054">http://omim.org/entry/606054</a> )	[12] ( <a href="http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=18">http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=18</a> )
<b>poruchy cyklu močovinového</b>	1:30 000 (svět)			

## Poruchy metabolismu sirných aminokyselin

Podrobnější informace naleznete na stránce Poruchy metabolismu sirných aminokyselin.

Jedná se o poruchy metabolismu methioninu, homocysteinu, homocystinu, cystathioninu, cysteinu a cystinu.

## Homocystinurie

Jedná se o AR dědičné onemocnění charakterizované **enzymatickým blokem**, vyskytující se v populaci 1:10-20 000. Poškozený enzym cystathionin  $\beta$ -syntetáza (CBS) způsobí hromadění AMK před blokem (**homocystein**, methionin, ...) a deficit AMK za blokem (cystathioninu, **cystinu**, ...). Tento enzym se běžně podílí na **transsulfuraci homocysteinu na cystathionin** a jeho aktivita závisí na přítomnosti **pyridoxinu**. Homocystein je metabolit methioninu.

Klinické projevy závisí na typu mutace a schopnosti odpovědět na léčbu pyridoxinem. Dle odpovědi rozlišujeme 2 hlavní typy homocystinurie, a to pyridoxin-rezistentní a pyridoxin-senzitivní.

### Pyridoxin-senzitivní forma

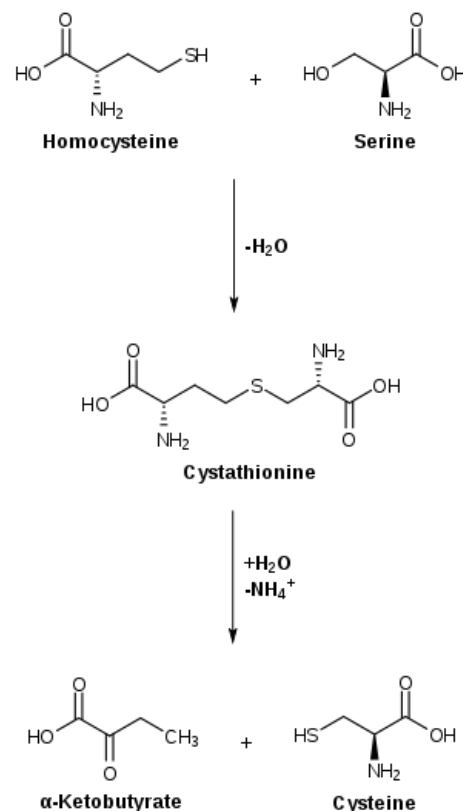
Tento typ probíhá mírněji. Vyskytuje se při něm zejména trombembolický stav.

### Pyridoxin-rezistentní forma

Zahrnuje postižení **CNS**, postižení **skeletu** a **vazivové tkáně, oční a trombofilní stav**. Postižení se projevuje již v batolecím a předškolním věku.

V rámci klinického obrazu se můžeme setkat s poruchou duševního vývoje, vyšší postavou, marfanoidním fenotypem s arachnodaktylií, deformitami hrudníku, generalizovanou osteoporózou, lentikulární myopií s následnou ektopií čoček, sekundárním glaukomem, tromboembolickými příhodami (život ohrožující), hypopigmentací kůže a kožních adnex.

- **diagnostika:** výrazně zvýšená sérová hladina homocysteinu, enzymatické a molekulární vyšetření;
- **léčba:** pyridoxin-senzitivní  $\rightarrow$  vysoké dávky pyridoxinu ke stimulaci reziduální aktivity CBS;
  - pyridoxin-rezistentní  $\rightarrow$  celoživotní nízkobílkovinná dieta s nízkým obsahem methioninu, suplementace esenciálních aminokyselin bez methioninu, suplementace iontů, vápníku, stopových prvků, vitaminů a cysteinu ke korekci cysteinové deficience; podávání betainu (remetylace homocysteinu zpět na methionin);
- prognóza: při pozdním zachytu a pozdní léčbě nepříznivá.<sup>[2]</sup>



Metabolismus cystinu. Horní reakci katalyzuje cystathionin  $\beta$ -syntetáza (CBS), spodní katalyzuje cystathionin  $\gamma$ -lyáza

## Cystinurie

- AR dědičné onemocnění; výskyt asi 1:6500;
- příčina: porucha funkce tubulárního transportního systému pro cystin a dibázické aminokyseliny (lysin, arginin, ornithin);
- patogeneze: výrazně snížená tubulární reabsorpce cystinu z primární moči zpět do krve  $\rightarrow$  cystinurie  $\rightarrow$  tvorba cystinových kamenů;
- klinický obraz: urolitiáza;
- terapie: výrazně zvýšený příjem tekutin + farmakoterapie: penicillamin (tvoří s cystinem disulfid, který je lépe rozpustný).<sup>[3]</sup>

## Vrozené poruchy metabolismu tryptofanu

- esenciální AMK, mj. na tvorbu kyseliny nikotinové a serotoninu.

## Hartnupova choroba

- AR dědičná.
- podkladem je abnormální resorpce neutrálních AMK ve střevě a v ledvinách.
- obvykle nevyvolává žádné klinické příznaky.
- příp. je v popředí fotosenzitivita kůže.

## Organické acidurie

 Podrobnější informace naleznete na stránce Organické acidurie.

## Vrozené poruchy cyklu močoviny

Poruchy cyklu močoviny tvoří skupinu enzymatických poruch, jejichž důsledkem je nahromadění dusíku ve formě amoniaku, který je pro organismus velice toxický a způsobuje ireverzibilní poškození mozku. Klinická manifestace těchto nemocí bývá již první dny života. **Hyperamonemie** způsobuje poruchy vědomí, křeče, zvracení, edém mozku. U starších dětí se tyto poruchy projevují nejčastěji psychomotorickou retardací, neprospíváním, zvracením, poruchami chování, opakovanými mozečkovými ataxiemi a bolestmi hlavy. Četnost poruch cyklu močoviny je přibližně 1:30 000.<sup>[4][5]</sup>

Zahrnují 5 dědičně podmíněných poruch:

	poškozený enzym	umístění	typ dědičnosti
<b>Hyperamonémie I</b>	karbamoylfosfátsyntetáza (CPS1)	mitochondrie	AR dědičná
<b>Hyperamonémie II</b>	ornitinkarbamoyltransferáza (OTC)	mitochondrie	X vázaná, projevy také u heterozygotních dívek
<b>Citrulinémie</b>	argininsukcinátsyntetáza (ASS)	cytosol	AR dědičná
<b>Argininsukcináurie</b>	argininsukcináza (ASL)	cytosol	AR dědičná
<b>Argininémie</b>	argináza (ARG1)	cytosol	AR dědičná

## Klinický obraz

**Citrulinémie** se projevuje již v novorozeneckém věku poruchami vědomí, křečemi, jaterním selháním a edémem mozku. **Argininémie** se obvykle manifestuje až v batolecím nebo předškolním věku poruchami psychomotorického vývoje, progredující spastickou kvadruplegií.

## Diagnostika

- novorozenecký laboratorní screening (od roku 2016);
- hyperamonémie, koagulopatie, respirační alkalóza → metabolická acidóza;
- vyšetření aminokyselin v krvi a v moči; enzymatické a molekulární vyšetření;
- mírnější forma hyperamonémie bývá u poruch beta-oxidace mastných kyselin, u některých typů organických acidurií;

## Terapie

- eliminace amoniaku – hemodialýza;
- parenterální podávání glukózy event. s inzulinem (k prevenci dalšího prohlubování katabolismu);
- nízkobílkovinná dieta, suplementace esenciálních aminokyselin;
- fenylbutyrát sodný nebo benzoát sodný (snížení hladiny amoniaku);
- při horečnatém onemocnění ještě více omezit příjem bílkovin, zajistit dostatek energie sladkými nápoji; při změně chování, apatii či zvracení glukóza i.v. + benzoát sodný, event. eliminační metody; při rychlém vzestupu hladiny amoniaku hrozí rozvoj Reyeova syndromu s edémem mozku;
- porucha OTC a citrulinémie → transplantace buněk fetálních jater;

## Prognóza

- dle typu poruchy, včasné diagnostiky a léčby.<sup>[6]</sup>

 Podrobnější informace naleznete na stránce [Poruchy cyklu močoviny](#).

# Odkazy

## Související články

- Dědičné poruchy metabolismu cukrů
- Dědičné poruchy metabolismu tuků
- Poruchy metabolismu aromatických a větvených aminokyselin

## Reference

1. VOTAVA, F, T ADAM a J ZEMAN, et al. *Informace o chorobách vyšetřovaných v ČR* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2011-01-29]. <<https://www.novorozeneckyscreening.cz/nemoci>>.
2. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 139. ISBN 978-80-7262-772-1.
3. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 140. ISBN 978-80-7262-772-1.
4. TASKER, Robert C., Robert J. MCCLURE a Carlo L. ACERINI. *Oxford Handbook od Paediatrics*. 1. vydání. New York : Oxford University Press, 2008. 936 s. ISBN 978-0-19-856573-4.
5. MUNTAU, Ania Carolina. *Pediatrie*. 4. vydání. Praha vydavatel = Grada. 2009. s. 111-112. ISBN 978-80-247-2525-3.
6. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 141-142. ISBN 978-80-7262-772-1.



Můžete se přidat k jeho autorům ([https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=D%C4%9Bdi%C4%8Dn%C3%A9\\_poruchy\\_metabolismu\\_aminokyselin&action=history](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=D%C4%9Bdi%C4%8Dn%C3%A9_poruchy_metabolismu_aminokyselin&action=history)) a jej.  
O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.