

Leucinóza

Leucinóza neboli **nemoc javorového sirupu** (maple syrup urine disease, MSUD) je onemocnění s **autosomálně recesivní dědičností**. Gen je lokalizován na 19q13.1-q13.2 (E1α), 6p21-p22 (E1β), 1p31 (E2), 7q31-q32 (E3). Je vyvolané poruchou ve zpracování rozvětvených aminokyselin (leucinu, izoleucinu a valinu) v důsledku **deficitu dehydrogenázy** větvených α-ketokyselin. Incidence: 1:185 000 narozených (celosvětově), v ČR je diagnostikováno nejméně **7 případů**.^[1]

Patogeneze

Je vyvolané **deficitem dehydrogenázy** větvených α-ketokyselin (*branched-chain α-ketoacid dehydrogenase*, BCKD), což je **multienzymový komplex** volně asociovaný s vnitřními membránami mitochondrie. Při leucinóze **nemohou** být větvené aminokyseliny leucin, izoleucin a valin metabolizované dále než na jejich **α-ketokyselinové deriváty**. Aminokyseliny a příslušné organické kyseliny se hromadí a vedou k **závažné toxicitě**. MSUD patří mezi organické acidurie.^[1]

K zaplavení organismu toxickými metabolity dochází při **každém zatížení** zvýšeným množstvím rozvětvených aminokyselin například při:

- běžném úbytku váhy v novorozeneckém období,
- odbourávání tělesných bílkovin dítěte během horečky a hladovění,
- běžných infekcích,
- po operacích a za podobných zátěžových situací.^[1]

Klinické projevy

Leucinóza se nejčastěji projevuje již u novorozenců, některé pomalejší formy se objevují později, obvykle však **do druhého roku věku**.^[1]

Při narození se děti jeví normální a vývoj klinických příznaků nastupuje mezi **4.-7. dnem života**. Prvními známkami jsou **letargie** a špatné sání následované alternativně hyper- nebo hypotonii, **podrážděností a dystonií** (připomínající boxování nebo jízdu na kole). Typický je **zápach moči**, potu, dechu a ušního mazu **po javorovém sirupu** (karamelu, sušených hruškách, nebo maggi). Onemocnění dále progreduje k **těžké ketoacidóze, hyperamonémii** s křečemi a kómatem (a bez léčby ke smrti následkem edému mozku).^[1]

Screening

Od 1. 10. 2009 je součástí celoplošného novorozeneckého screeningu v ČR. Pro výskyt MSUD svědčí zvýšená koncentrace leucinu / izoleucinu. Screeningové vyšetření na leucinózu se vyznačuje poměrně vysokým počtem falešně pozitivních nálezů, protože při skríningu pomocí potěmové hmotnostní spektrometrie není možné leucin / izoleucin odlišit od hydroxyprolinu. Potvrzení diagnózy je možné analýzou aminokyselin v plazmě a v moči – u leucinózy prokáže analýza plazmy zvýšenou hladinu leucinu, izoleucinu, **alloizoleucinu** a valinu (rozvětvené aminokyseliny) a analýza organických kyselin v moči abnormální hydroxy- a ketokyseliny s větveným řetězcem; u hydroxyprolinémie prokáže analýza pouze zvýšenou hladinu hydroxyprolinu.^[1]

Léčba

Dieta se **sníženým leucinem** a **limitovaným valinem a izoleucinem** (hradí pacient) a speciální výživa obsahující aminokyseliny nezbytné pro růst a zdravý vývoj pacienta (plně nebo částečně hrazena z veřejného zdravotního pojištění). Při každém onemocnění **zabránit hladovění** a omezit příjem bílkovin – energii hradit ve formě glukózy.^[1] Intenzivní řešení akutních metabolických epizod (například eliminační metody).

Prognóza

Leucinóza	
Klinický obraz	letargie, podrážděnost, dystonie, zápach moči po javorovém sirupu, ketoacidóza, hyperamonémie
Příčina	porucha ve zpracování rozvětvených aminokyselin (leucinu, izoleucinu a valinu)
Diagnostika	novorozenecký screening, analýza aminokyselin v plazmě a v moči
Incidence ve světě	1:185 000 narozených
Prognóza	bez léčby: kóma, smrt s léčbou: možné komplikace
Klasifikace a odkazy	
MKN-10	E71 (https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/E71)
MeSH ID	D008375 (https://www.medvik.cz/bmc/link.do?id=D008375)
OMIM	248611 (https://omim.org/entry/248611) 248610 (https://omim.org/entry/248610) 246900 (https://omim.org/entry/246900) 248600 (https://omim.org/entry/248600)
orphanet	ORPHA:511 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=708) ORPHA:268145 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20168) ORPHA:268184 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php)

Průběh onemocnění bez léčby: Klasická neléčená forma progreduje do kómatu a úmrtí. U mírnější formy se vyvíjí neurologické postižení (mentální retardace, hyperaktivita) a záchvaty metabolických dekompenzací. Pacienti s intermitentní formou mají normální vývoj s občasnými epizodami metabolické dekompenzace. Chronicky vyšší hladiny rozvětvených aminokyselin způsobují demyelinizaci dokonce i bez metabolické dekompenzace.^[1]

Průběh onemocnění s léčbou: Věk při stanovení diagnózy a zahájení léčby je nejdůležitějším faktorem dlouhodobého vývoje pacienta. U pacientů s klasickou formou, jejichž léčba je zahájena po 14. dnu života, se jen vzácně dosáhne zcela normálního intelektu. Časnost léčby zlepšuje její výsledek, je však třeba počítat s komplikacemi. Dokonce i při správně vedené léčbě může pacient zemřít na edém mozku při akutní dekompenzaci. Neurologické následky onemocnění jsou různé, v závislosti na intenzitě metabolických epizod.^[1]

Vyšetření příbuzných

U dalších dětí, které mají stejného otce a matku jako postižené dítě, je riziko této nemoci 1/4 (25 %). Prenatální diagnostika je možná enzymovým vyšetřením nebo u známé mutace molekulárním vyšetřením.^[1]

Odkazy

Související články

- Novorozenecký screening
- Izovalerová acidurie
- Glutarová acidurie

Reference

- DOC. MUDR. VOTAVA, Felix, CSc., Tomáš, PhD. DOC. RNDR. ADAM a Jiří, DrSc. PROF. MUDR. ZEMAN, et al. *Novorozenecký screening* [online]. ©2009. Poslední revize 2009, [cit. 17. 12. 2009]. <<https://www.novorozeneckyscreening.cz/nemoci>>.

Externí odkazy

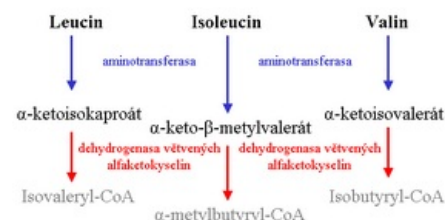
- OMIM #248600 (<https://omim.org/entry/231670>)

?Ing=EN&data_id=20171)
ORPHA:268173 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=20170)

ORPHA:268162 (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=20169)

MedlinePlus 000373 (<https://medlineplus.gov/ency/article/000373.htm>)

Medscape 946234 (<https://emedicine.medscape.com/article/946234-overview>)



Metabolismus větvených aminokyselin.
Červená značí místo poruchy.