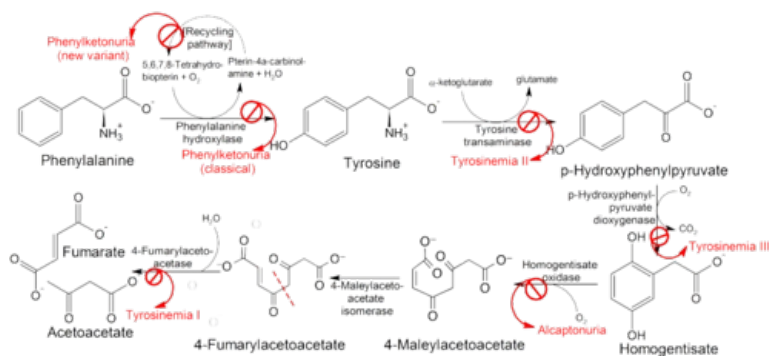


Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin

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**).^[1]



Metabolismus fenylalaninu a tyrosinu a jeho poruchy

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

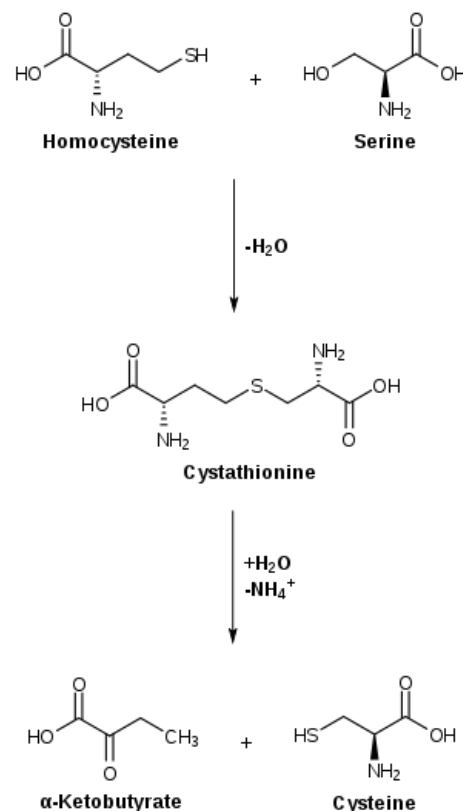
Tento typ probíhá mírněji. Vyskytuje se při něm zejména trombembolický stav.

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.^[2]



Metabolismus cystinu. Horní reakci katalyzuje cystathionin β -syntetáza (CBS), spodní katalyzuje cystathionin γ -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).^[3]

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.^{[4][5]}

Zahrnují 5 dědičně podmíněných poruch:

	poškozený enzym	umístění	typ dědičnosti
Hyperamonémie I	karbamoylfosfátsyntetáza (CPS1)	mitochondrie	AR dědičná
Hyperamonémie II	ornitinkarbamoyltransferáza (OTC)	mitochondrie	X vázaná, projevy také u heterozygotních dívek
Citrulinémie	argininsukcinátsyntetáza (ASS)	cytosol	AR dědičná
Argininsukcináurie	argininsukcináza (ASL)	cytosol	AR dědičná
Argininémie	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.^[6]

 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) a jej.
O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.