

# 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 (E1 $\alpha$ ), 6p21-p22 (E1 $\beta$ ), 1p31 (E2), 7q31-q32 (E3). Je vyvolané poruchou ve zpracování rozvětvených aminokyselin (leucinu, izoleucinu a valinu) v důsledku **deficitu dehydrogenázy** větvených  $\alpha$ -ketokyselin. Incidence: 1:185 000 narozených (celosvětově), v ČR je diagnostikováno nejméně **7 případů**.<sup>[1]</sup>

## Patogeneze

Je vyvolané **deficitem dehydrogenázy** větvených  $\alpha$ -ketokyselin (*branched-chain  $\alpha$ -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  **$\alpha$ -ketokyselinové deriváty**. Aminokyseliny a příslušné organické kyseliny se hromadí a vedou k **závažné toxicitě**. MSUD patří mezi organické acidurie.<sup>[1]</sup>

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.<sup>[1]</sup>

## Klinické projevy

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

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).<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[1]</sup> Intenzivní řešení akutních metabolických epizod (například eliminační metody).

## Prognóza

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

**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.<sup>[1]</sup>

**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.<sup>[1]</sup>

## 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.<sup>[1]</sup>

## 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

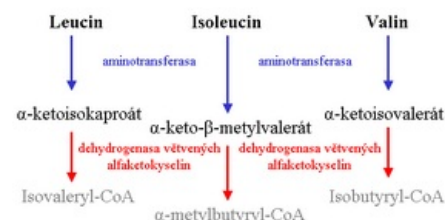
- OMIM #248600 (<https://omim.org/entry/231670>)

?Ing=EN&data\_id=20171)  
ORPHA:268173 ([http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=EN&data\\_id=20170](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](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.