Poruchy cyklu močoviny

Poruchy cyklu močoviny (*malého Krebsova cyklu, ornithinového, ureosyntetického cyklu*) 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. Hyperamonémie způsobuje křeče, zvracení a kóma. U starších dětí se tyto poruchy projevují nejčastěji psychomotorickou retardací, neprospíváním, zvracením, poruchami chování, opakovanými mozečkovými ataxiemi a bolestmi hlavy.

U každého pacienta s neurologickými symptomy neznámého původu je nezbytné monitorovat hladinu amoniaku v krvi. Četnost poruch cyklu močoviny je přibližně 1:30 000.[1][2]

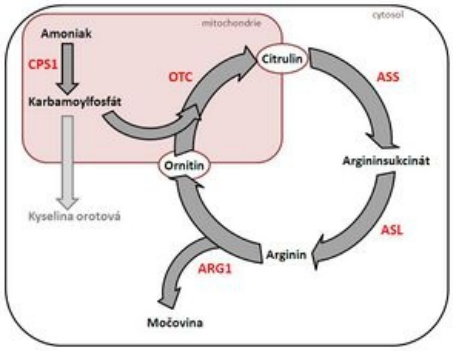
Patogeneze

Cyklus močoviny slouží k vylučování nadbytečného dusíku (amoniaku) ve formě močoviny. Močovina je totiž netoxická, dobře rozpustná ve vodě a difuzibilní. Močovina představuje hlavní organickou složku moči.

Pokud je kvůli enzymatickému defektu porušen cyklus močoviny, dochází k rozvoji hyperamonémie, hromadění aminokyselin před enzymatickým blokem a naopak ke snížení koncentrace aminokyselin za enzymatickým blokem.

Obvykle bývá také zvýšená hladina glutaminu v plazmě. To vzhledem k tomu, že je v tomto případě využívána alternativní cesta přeměny amoniaku, který se za pomoci *glutaminsynthetasy* a substrátu glutamátu přeměňuje na glutamin. Zvýšený obsah glutaminu v astrocytech vede osmotickým efektem k jejich bobtnání a k **edému mozku**.

Při hromadění karbamoylfosfátu se tvoří orotová kyselina, která je důležitým diagnostickým markerem. Je zvýšena při poruchách všech enzymů kromě CPS1, kdy se ani karbamoylfosfát nevytvoří, proto není konverze možná.[2]



Cyklus močoviny. CPS1: karbamoylfosfátsyntetáza, OTC: ornitintranskarbamyláza, ASS: argininsukcinátsyntetáza, ASL: argininsukcinátlyáza, ARG1: arginása.

Rozdělení

Zahrnuje 5 dědičně podmíněných poruch:

	poškozený enzym	umístění	typ dědičnosti	incidence	OMIM	odkazy
Hyperamonémie I	karbamoylfosfátsyntetáza (CPS1)	mitochondrie	AR dědičná	vzácná (asi 24 případů)	#237300 (http://omim.org/entry/237300)	[1] (http://www.metagene.de/program/d.prg?mp=CARBAMOYL%20PHOSPHATE%20SYNTHETASE%20DEFICIENCY%20(CPS))
Hyperamonémie II	ornitinkarbamoyltransferáza (OTC)	mitochondrie	X vázaná, projevy mohou být i u heterozygotních dívek		#311250 (http://omim.org/entry/311250)	[2] (http://www.metagene.de/program/d.prg?mp=ORNITHINE%20TRANSCARBAMYLASE%20DEFICIENCY%20(OTC))
Citrulinémie	argininsukcinátsyntetáza (ASS)	cytosol	AR dědičná	1:70 000–1:100 000	#215700 (http://omim.org/entry/215700)	[3] (http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=92)
Argininsukcináturie	argininsukcinát lyáza (ASL)	cytosol	AR dědičná	1:70 000–1:100 000	#207900 (http://omim.org/entry/207900)	[4] (http://www.metagene.de/program/d.prg?mp=ARGININOSUCCINIC%20ACIDURIA%20(ASL))
Argininémie	arginása (ARG1)	cytosol	AR dědičná	vzácná (50 případů)	#207800 (http://omim.org/entry/207800)	[5] (http://www.metagene.de/program/d.prg?mp=ARGININEMIA.%20HYPERARGININEMIA,%20ARGINASE%20DEFICIENCY)

Klinický obraz

Poruchy cyklu močoviny se obvykle vyskytují ve 2 formách – časné a pozdní.

Časné formy se projevují krátce po narození hyperamonemickým komatem, metabolickou acidózou, jaterním selháním, křečemi a edémem mozku.

Pozdní formy se projevují nechutenstvím, zvracením, neprospíváním, hypotonií a poruchami psychomotorického vývoje.

Hyperamonémie (typ I)

Jedná se o defekt **karbamoylfosfátsynthetázy**, který se vyskytuje ve dvou formách: **těžké** (letální neonatální) a **mírnější** s pozdějším nástupem.

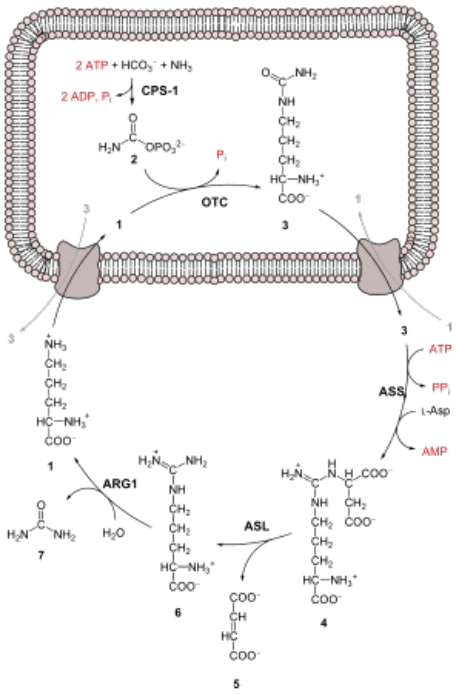
Letální neonatální forma se projevuje těžkým poškozením mozku, hyperamonemickým kómatem a ketoacidózou. U **mírnější formy** může nastat hyperamonemické kóma, Reye-like syndrom, zvracení, hypotonie, neprospívání a psychomotorická retardace[3].

Při rozboru laboratorního vyšetření nacházíme **nízké koncentrace argininu a citrulinu** a **vysoké koncetrace glutaminu**. Naopak uracil a kyselina orotová jsou v normě.

Citrulinémie (typ I)

Jedná se o defekt **argininosukcinátsyntházy** vyskytující se ve dvou formách. První je **neonatální**, projevující se hyperamonemickým kómatem a laktátovou acidózou. Druhá forma je **chronická juvenilní**, jejíž příznaky jsou nechutenství, zvracení, hypotonie, růstová a psychomotorická retardace a křeče.

Rozlišujeme ještě dva typy citrulinémie. **Typ II** je charakteristický deficitem mitochondriálního přenašeče aspartátu a glutamátu (citrinu), z toho vyplývá intramitochondriální deficit aspartátu. U **typu III** je typický částečný deficit argininsukcinátsyntetázy s vysokou reziduální aktivitou enzymu [4]



Cyklus močoviny: **1** – L-ornitin, **2** – karbamoylfosfát, **3** – L-citrullin, **4** – argininsukcinát, **5** – fumarát, **6** – L-arginin, **7** – urea (močovina), **L-Asp** – L-aspartát, **CPS-1** – karbamoylfosfátsyntetáza I, **OTC** – ornitintranskarbamyláza, **ASS** – argininsukcinátsyntetáza, **ASL** – argininsukcinátlyáza, **ARG1** – arginása 1

Laboratorně nacházíme nízké koncentrace argininu, ale **vysoké koncetrace citrulinu i glutaminu**, **uracil a kyselina orotová jsou zvýšené**.

Argininsukcináturie

Jedná se o defekt **argininsukcinát lyázy**, který se vyskytuje ve dvou formách, a to časné a pozdní. **Časná forma** se projevuje těžkým hyperamonemickým kómatem krátce po narození a je často **fatální**. U **pozdní formy** můžeme během dětství pozorovat hypotonii, neprospívání, nechutenství, chronické zvracení a poruchy chování. Další projevy mohou být hepatomegalie a lomivost vlasů (*trichorrhexis nodosa*)[5].

Laboratorně nacházíme **nízkou koncetraci argininu** a **zvýšené koncetrace glutaminu a citrulinu**, v moči prokážeme **zvýšení koncentrace kyseliny orotové a uracilu**.

Argininémie

Jedná se o defekt **arginázy I**, mezi jehož příznaky patří spastická diplegie, epilepsie, psychomotorická retardace, hyperaktivita, iritabilita, neutišitelný pláč, anorexie, zvracení a zřídka se vyskytující symptomatická hyperamonémie přecházející do kómatu.

Laboratorně prokážeme **hyperargininemii** a **zvýšené vylučování kyseliny orotové** močí.edoucím příznakem je **hyperamonemie**.

Pokud se podíváme na ABR, nalézáme nejprve respirační alkalózu a později metabolickou acidózu.

Dalším důležitým ukazatelem jsou **aminokyseliny v plazmě** (chromatografie), kdy ve výsledcích nalézáme zvýšenou koncentraci glutaminu a kyseliny glutamové a málo argininu (až na argininaemii), dále zvýšenou koncentraci aminokyseliny před enzymatickým defektem a snížené koncentrace aminokyselin za defektem (např. málo citrulinu a hodně orotátu → OTC - stejně jako u každého enzymatického bloku).

Orotová kyselina v moči je zvýšena při poruchách všech enzymů kromě CPS1.

Provádíme stanovení enzymatické aktivity z jaterní tkáně a analýzu mutací[2].

Diferenciální diagnostika hyperamonémie

Poruchy můžeme rozlišit na vrozené a získané.

Mezi vrozené defekty patří poruchy cyklu močoviny, organické acidurie, poruchy transportu nebo oxidace mastných kyselin, hyperinzulinizmus a hyperamonemický syndrom.

Do získaných řadíme Reyův syndrom, jaterní selhání jiné etiologie, tranzitorní hyperamonémie novorozence (je hlavně u NNPH). Léčba je uskutečňována za pomoci valproátu em[2].

Terapie

První pomoc spočívá v přeměně katabolismu na anabolismus (i.v. vysoké dávky glukózy s inzulinem, vysokokalorická parenterální výživa) a detoxikaci. **Benzoát sodný** aktivuje alternativní cesty vylučování dusíku. **Fenylbutyrát,** který se metabolizuje na **fenylacetát,** se postará o vázání glutaminu a umožňuje jeho vylučování ledvinami. Při poruše vědomí je třeba ke snížení amoniaku použít eliminační metodu (hemodialýza, hemodiafiltrace). Dále **substituujeme aminokyseliny** (obvykle arginin a citrulin - platí jen ve vybraných defektech).

Celoživotně musí být **snížen příjem bílkovin** na 0–1,2 g/kg/den a zároveň musí dojít k jejich substituci za pomoci směsí esenciálních AMK. Při těžkém metabolickém postižení je nutná transplantace jater[2].

Prognóza

Při včasné terapii (kromě těžkých forem OTC) může být dobrá, při rozvoji těžkého hyperamonického komatu (většinou nad 300 µmol/l amoniaku při normě kolem 50 až 70 µmol/l) v novorozeneckém věku je vysoké riziko postižení[2].