

# \* Zaburzenia metabolizmu aminokwasów i białek

Mateusz Mieczkowski

\* „Rzadkie, sieroce czy wręcz lekceważone - tak określa się tę grupę schorzeń. Lekarze pierwszego kontaktu nie wiedzą o nich lub też nie pamiętają, bo na studiach zetknęli się z nimi przelotnie raz czy dwa. Poza tym objawy są nietypowe, dziwne. I dlatego zdarza się na przykład, że dziecku stawia się diagnozę mózgowego porażenia dziecięcego i mija kilkanaście lat, zanim ktoś zorientuje się, że dziecko cierpi na zupełnie inne schorzenie, najczęściej o podłożu genetycznym”

\* Wojciech Moskal „Gazeta Wyborcza”

\* Typowe pierwsze objawy:

- Ostra śpiączka/ataksja/encefalopatia
- Ostre pogorszenie stanu ogólnego bez wyraźniej przyczyny
- Niezdiagnozowane postępujące objawy neurologiczne
- Niezdiagnozowane schorzenie wieloukładowe
- Kwasica o niewyjaśnionej przyczynie
- Ketonuria u noworodka
- Hipoglikemia
- Hiperamonemia

\* Wiek wystąpienia objawów:

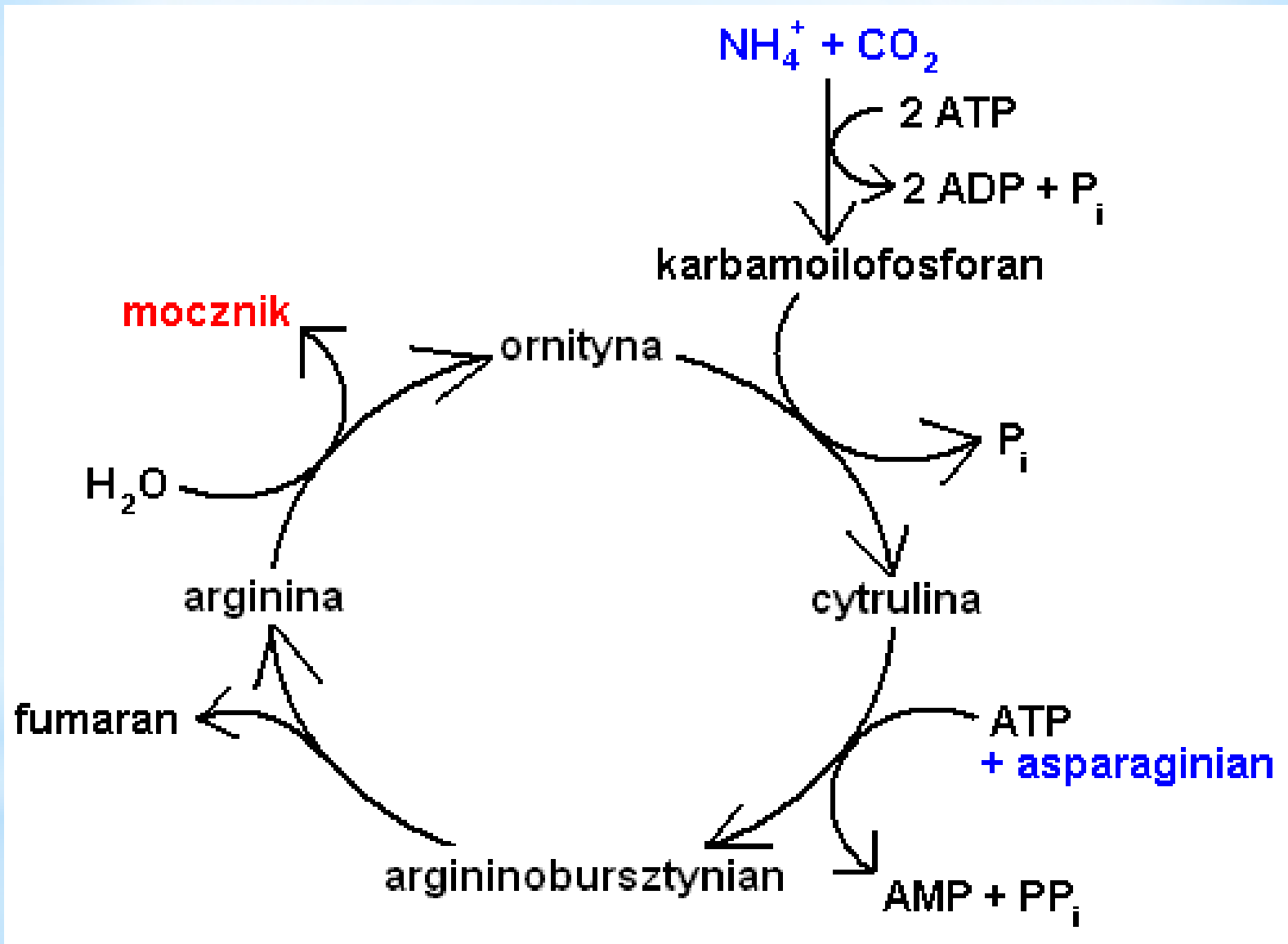
- Zwykle bezobjawowe przy urodzeniu i w pierwszych dniach życia
- Okres noworodkowy
- Okres późnoniemowlęcy
- Okres dojrzewania

## \*Zasady długotrwałego leczenia

- 1) Dieta - ograniczyć białko ale i nie „przeleczyć”, bo uruchamia katabolizm
- 2) Swoiste leki detoksyfikujące
- 3) Swoiste Witaminy i kofaktory
- 4) Podawać karnitynę tam gdzie akumulacja estrów CoA np. acyduria
- 5) Monitorować wzrost systematycznie
- 6) Monitorować systematycznie wyniki badań laboratoryjnych

# \* Zaburzenia detoksykacji amoniaku

- \* Defekty cyklu mocznikowego
- \* Najczęściej występujące wady metaboliczne (1:8000)
- \* Pierwsze objawy w każdym wieku i łatwe do rozpoznania
- \* Encefalopatia o niejasne przyczynie -> analiza amoniaku



## \* Objawy

### \* Noworodki:

- gwałtowne objawy w pierwszych dniach życia po krótkim okresie bezobjawowym
- senność
- niechęć do jedzenia,
- hiperwentylacja,
- drgawki,
- encefalopatia z pogłębiającą się śpiączką,
- niestabilność temp,
- zniknięcie odruchów,
- krwawienie wewnątrzczaszkowe związane z zaburzeniami krzepnięcia



\*Niemowlęta i dzieci:

- zahamowanie rozwoju fizycznego,
- trudność w karmieniu,
- wymioty,
- przewlekłe objawy neurologiczne,
- epizody encefalopatii z sennością,
- ataksja,
- drgawki

\* Młodzież i dorośli:

- przewlekłe objawy neurologiczne lub psychiatryczne,
- zaburzenia zachowania, orientacji,
- śpiączka, psychoza,
- nawracająca encefalopatia zwykle w związku z dużą podażą białka, stanami katabolizmu lub stresem

\* Wyniki; wartości docelowe:

\*  $\text{NH}_3 < 80 \mu\text{mol/l}$

\* Kwas orotowy  $< 10 \text{ mmol/mol}$  kreatyniny

\* Gln  $< 800\text{-}1000 \mu\text{mol/l}$  (w czasie leczenia fenylomaślanem Na)

\* Gly  $100\text{-}150 \mu\text{mol/l}$  (w czasie leczenia benzoosanem Na)

\* Arg  $80 - 150 \mu\text{mol/l}$

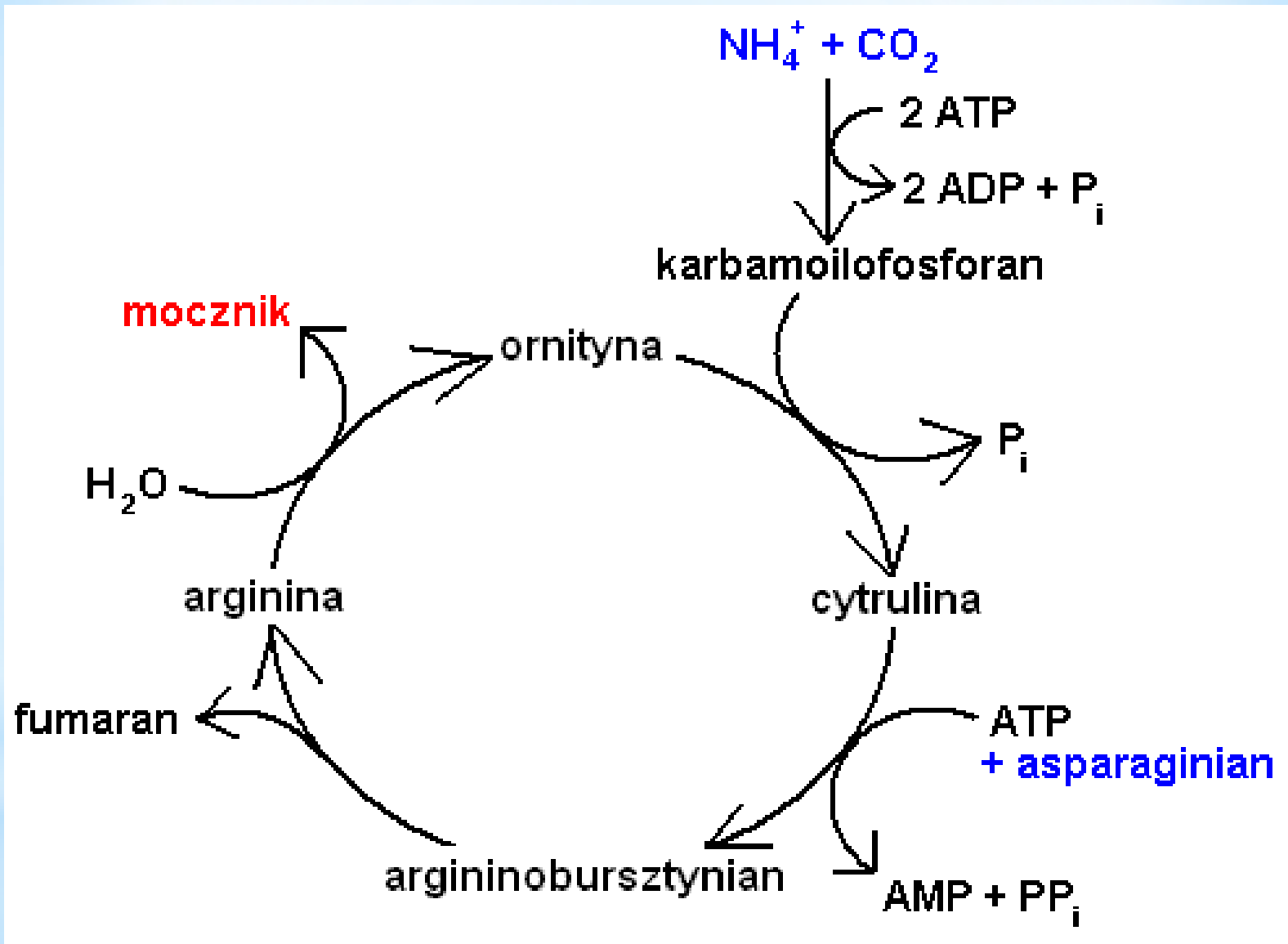
\* Niezbędne AA - uwaga przy leczeniu fenylomaślanem

\* Ile  $> 25$  Thr  $> 100 \mu\text{mol/l}$

\* Unikać hipokaliemii

\* Najczęstsze defekty:

- a) Deficyt transkarbamyłazy ornityny (OTC)
- b) Deficyt syntazy karbamylofosforanu I (CPS1)
- c) Cytrulinemia typu I (enzym: syntaza argininobursztynianu ASS)
- d) Acyduria argininobursztynowa (e: liaza argininobursztynianu ASL)
- e) Argininemia (e: arginaza)
- f) Zespół HHH (hiperamoniemia, hiperornitynemia, homocytrulinuria) - zaburzenie transportu ornityny między cytoplazmą i mitochondrium
- g) Deficyt syntazy N-acetyloglutaminianu
- h) Cytrulinemia typu II (e: deficyt cytryny)
- i) Lizynuryczna nietolerancja białka (zaburzony transport AA dwuzasadowych)
- j) Hiperprolinemia



\* Leczenie długoterminowe:

- Utrzymywać stan anaboliczny, obniżyć podaż białka, podać argininę, usunąć amoniak, podać witaminy i pierwiastki, karnityna jeśli nisko, rozważyć laktulozę która wiąże amoniak pochodzenia jelitowego

\* W stanach ostrych:

- Zahamowanie podaży białka, usunąć amoniak lekami, uzupełnić metabolity pośrednie cyklu mocznikowego (arginina i cytrulina), podanie karnityny, podaż płynów aby więcej usunąć

- pierwszy wlew: glukoza, chlorowodorek argininy, benzoetan-Na lub fenylomaślan-Na, karnityna, Ondansetron (Zofran) ale przytomny musi być pacjent

# \* Klasyczne acydurie organiczne

- \* Zaburzenia metabolizmu pośredniego z charakterystycznym gromadzeniem kwasów karboksylowych wykrywalnych w analizie GC/Ms moczu
- \* Najważniejsze związane są z zaburzeniami metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych

## \*Objawy:

### 1) Postać noworodkowa:

- encefalopatia metaboliczna typu intoksykacji,
- senność,
- trudności w karmieniu,
- odwodnienie,
- osiowa hipotonia/hipertonia kończyn,
- ruchy miokloniczne,
- zaburzenia regulacji neurowegetatywnej -> obrzęk mózgu, śpiączka, senność i ataksja,
- niewydolność wielonarządowa,
- niezwykley zapach



## 2) Postać przewlekła przerywana:

- Nawracające epizody kwasicy ketonowej ze śpiączką
- Senność i ataksja
- Ogniskowe objawy neurologiczne
- Stupor -> coma,
- Zespół Reye'a

### 3) Postać przewlekła postępująca:

- Zaburzenie rozwoju fizycznego
- Przewlekłe wymioty
- Anoreksja
- Osteoporoza
- Hipotonia
- Opóźnienie psychomotoryczne
- Nawracające infekcje

\* Wyniki laboratoryjne:

- ketoza/kwasica ketonowa
- Wzrost mlecza
- Wzrost  $\text{NH}_3$
- Hipoglikemia lub hiper
- Neutropenia
- Trombocytopenia
- Spadek wapnia

\*Najczęstsze przypadki:

- a) Acyduria propionowa PA (e: karboksylaza propionylo-CoA - enzym biotyno zależny)
- b) Acyduria metylomalonowa MMA (e: mutaza metylomalonylo-CoA MCM - enzym B12 zależny)
- c) Acedia izowalerianowa IVA (e: dehydrogenaza izowalerlo CoA IVD - enzym FAD zależny)
- d) Acydurie 3-metyloglutakonowa MGA (grupa zaburzeń z wydzielaniem kwasu 3-metyloglutakonowego)
- e) 3 - metylokrotonyloglicynuria (e: karboksylaza 3-metylokrotonylo-CoA, najczęstsza, małe odchylenia)
- f) Deficyt dehydrogenaz acylo-CoA
- g) Deficyt karboksylaz
- h) Deficyt liazy HMG - CoA
- i) Deficyt 3-oksotiolazy

\*Leczenie:

a) ostre: przerwać stan kataboliczny, poprzez podaż dużych dawek glukozy we wlewie, przeciwdziałać kwasicy, usunąć toksyny, podać karnitynę

b) długotrwałe: dieta- ograniczenia białka, suplementacja aminokwasów niezwiązanych z defektem, sole mineralne, witaminy, pierwiastki, karnityna

Powikłania: demielinizacja, nekroza mózgu, zapalenie nerek, zapalenie trzustki, dermatozy, osteoporoza, kardiomiopatia

# \* Mózgowe acydurie organiczne

- \* Objawy mózgowe bez obecności wyraźnych odchyłeń w podstawowych badaniach laboratoryjnych (kwasica, hipoglikemia)
- \* Swoiste metabolity (kwasy organiczne) występują w moczu ale bardzo ograniczone

## \*Objawy:

- postępująca ataksja,
- objawy pozapiramidowe,
- ostra metaboliczna encefalopatia,
- encefalopatia z padaczką,
- ruchy miokloniczne,

## Objawy neuroradiologiczne

- postępująca demielinizacja
- Ograniczony zanik mózgu
- Anomalie jąder podstawy
- Zmiany we wzgórzu, opuszce, pniu i podwzgórzu

\*Najczęstsze:

- a) Acyduria glutarowa typu I GA1 (e: dehydrogenaza glutarylo-CoA GCDH w metabolizmie LYS/TRP)
- b) Deficyt dehydrogenazy 2-metylo-3-hydroksybutyrylo-CoA (semi dominujące)
- c) Choroba Canavan (e: liaza acetyloasparaginianu )
- d) Acyduria L-2-hydroksyglutarowa
- e) Encefalopatia etylomalonylowa (autosomalne recesywne, gen ETHE1)



# \* Zaburzenia metabolizmu kwasów rozgałęzionych

- \* Są to aminoacydopatie! Brak nagromadzenia pochodnych CoA
- \* Kwasica i hiperamonemia nie są swoiste

# \*Choroba syropu klonowego (MSUD)

- Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych alga-  
oksokwasów
- Dziedziczenie recesywne; 1:200000
- a) Postać ciężka - postępująca encefalopatia od 3-5  
dnia życia, senność, problemy z karmieniem,  
bezsenna, obrzęk mózgu, śpiączka
- b) Postać łagodna - opóźnienie psychoruchowe,  
faliste, postępujące uszkodzenie neurologiczne,  
nawracająca dekompensacja z ketoacydozą
- Zapach moczu może mieć zapach syropu klonowego
- Szukamy w osoczu podwyższonej Val, Leu, Ile,  
alloizoleucyny
- W moczu wzrost rozgałęzionych oksy- i  
hydroksykwasów

## \*Leczenie

- a) Ostre - glukoza + insulina i. v.; zwiększyć anabolizm białek (unikać wtórnego niedoboru Ile i Val), transfuzja wymienna/dializa
- b) Długotrwałe - dieta, rozważyć próbę leczenia tiaminą przez 3 tyg.

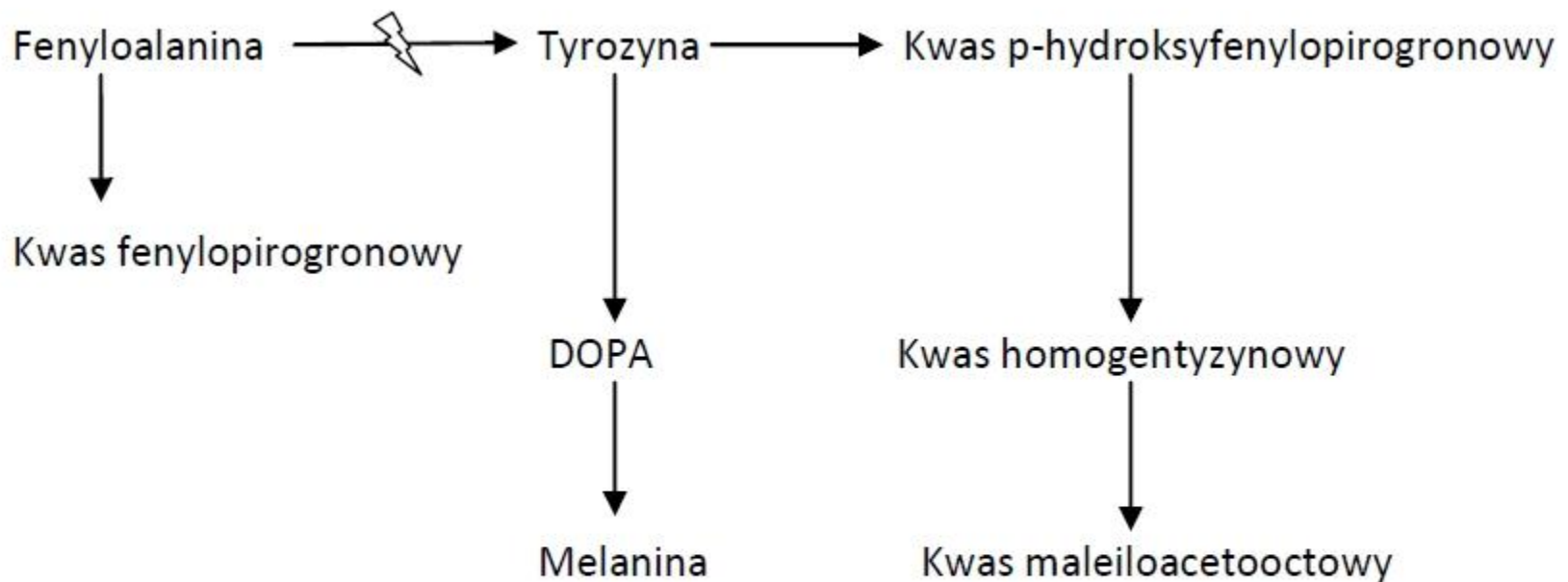
- Rokowanie korzystne o ile leczenie rozpoczęte przed 5 d.ż i ściśle przestrzegane
- Granice optymalne w czasie leczenia:


Leu 100 - 250  $\mu\text{mol/l}$

Ile 50 - 150

Val 150 - 250

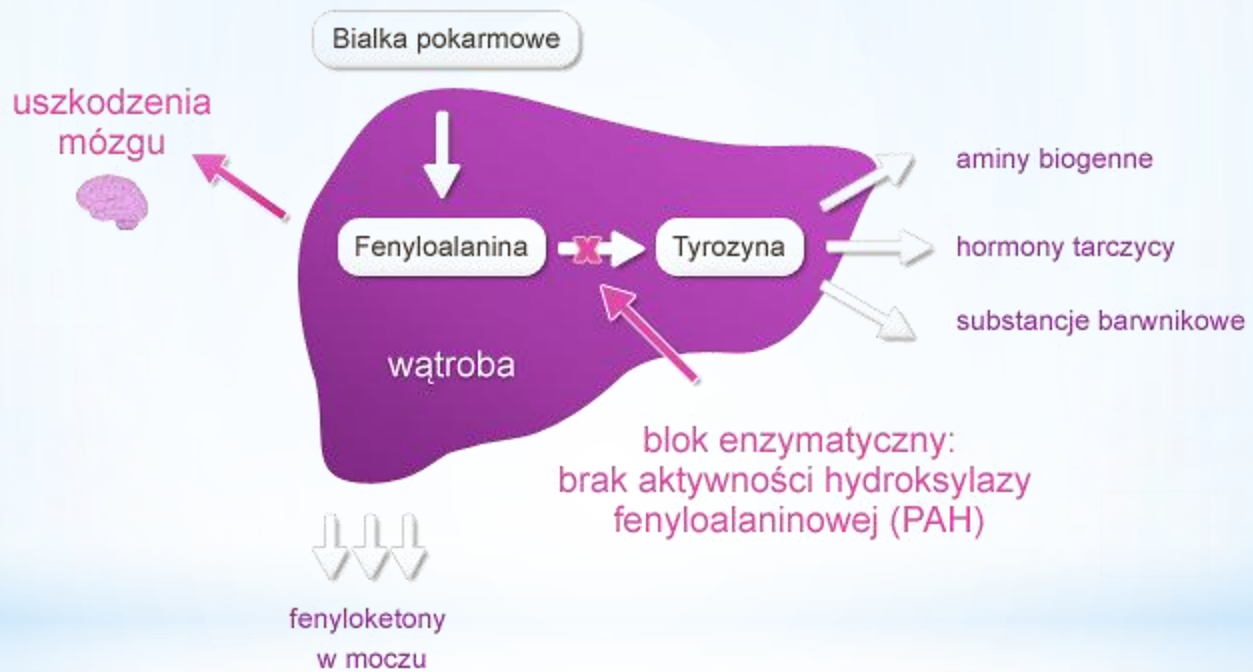
**\*Zaburzenia  
metabolizmu  
fenyloalaniny i  
tyrozyny**



 oznacza przerwanie szlaku syntezy i wystąpienie jednostki klinicznej fenylketonurii

# \* Fenyloketonuria (PKU)

- \* Pierwsza zidentyfikowana choroba neurogenetyczna (1934)
- \* Pierwsza skutecznie leczona wada metabolizmu (dieta Bickel'a 1953)
- \* Pierwszy raz wprowadzony noworodkowy skrining populacyjny (sucha kropla krwi: Guthrie 1963)
- \* E: hydroksylaza fenyloalaniny (PAH)
- \* Średnio - 1:8000



\*Warianty:

- a) PKU: wymaga diety (różnice w ciężkości choroby zależne od tolerancji Phe - różnice w krajach)
- b) MHP: łagodna hiperfenyloalaninemia - nie wymaga diety.
- c) PKU BH4 wrażliwa - podanie Bh4 wystarczy
- d) Matczyna PKU -u ciężarnych kobiet gdzie Phe > 360  $\mu\text{mol/l}$  - ścisła dieta

Diagnostyka:

- Skrining noworodkowy (bibuła testowa)
- Phe wzrost, spadek Tyr w osoczu





\* Objawy w nieleczonej chorobie:

- Ciężkie uszkodzenie mózgu z opóźnieniem umysłowym
- Drgawki
- Spastyczność

\* Leczenie:

- Dieta z ograniczeniem Phe
- Suplementacja aminokwasów niezbędnych i pierwiastków śladowych (różnice w krajach)

# \*Tyrozynemia typu I

\* E: liaza fumaryloacetooctanu (Nie przechodzi w fumaran i acetoactan)

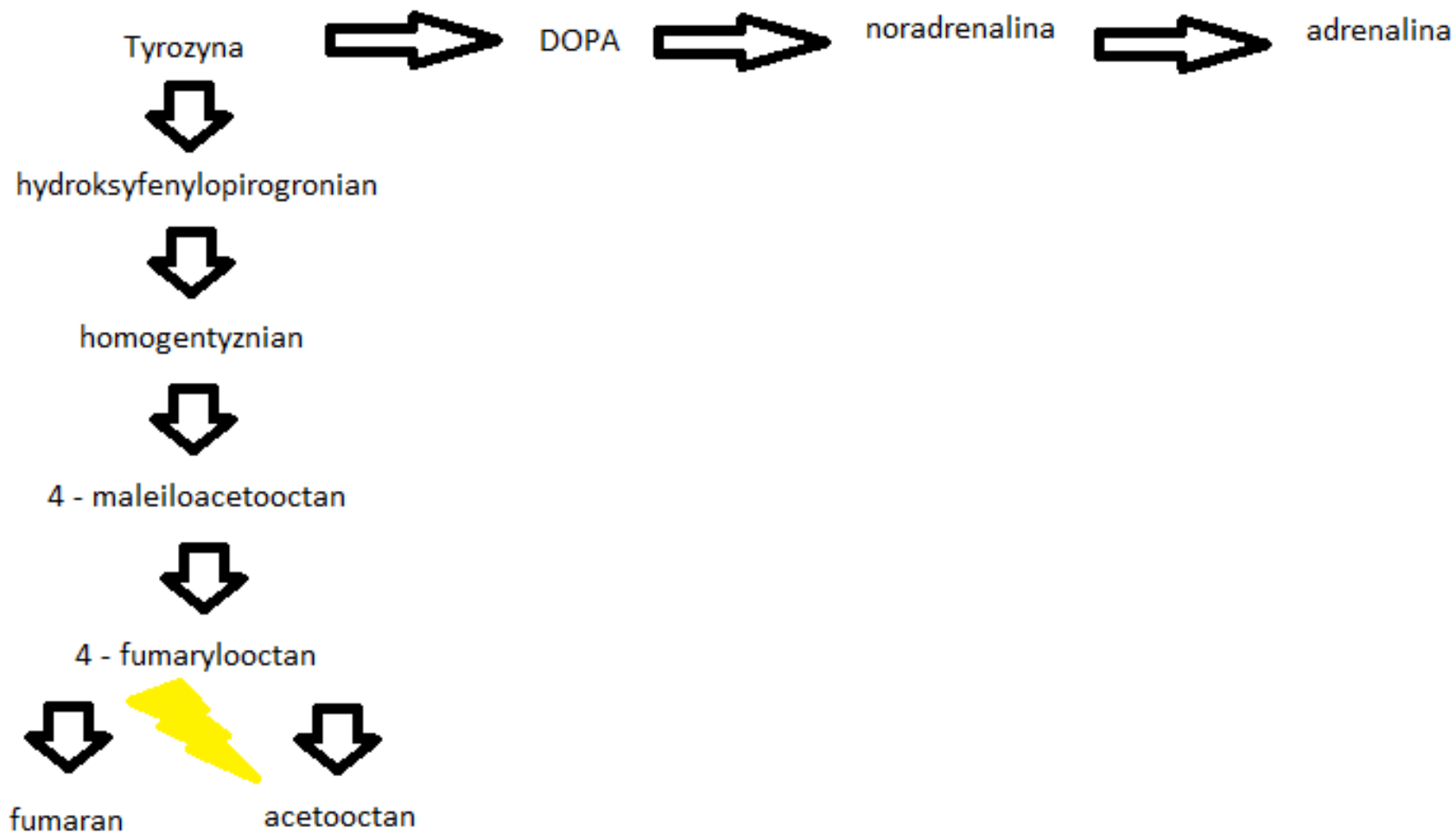
\* Objawy:

Ostre:

- Wymioty, ciężka niewydolność wątroby
- Krwawienia
- Posocznica
- Hipoglikemia
- Zespół Fanconi'ego

Przewlekłe:

- hepatomegalia, marskość
- Neuropatia, tubulopatia, kryzys neurologiczny (wzrost
- Opóźnienie wzrastania, krzywice



## \* Leczenie

- Nityzynon (inhibitor dioksygenazy 4-fenylopirogornianu).
- Dieta z ograniczeniem Phe i Tyr

Warto sprawdzać przy: chorobach wątroby, szczególnie hepatitis neonatalis, defektach łańcucha oddechowego, nietolerancji fruktozy i zaburzenia kwasów żółciowych

### Diagnostyka:

W moczu wzrost: bursztynyloacetonu, kwas aminolewulinowy i 4-fenylopo pochodnych.

W osoczu wzrost: Tyr, Met, alfa - fetoproteina

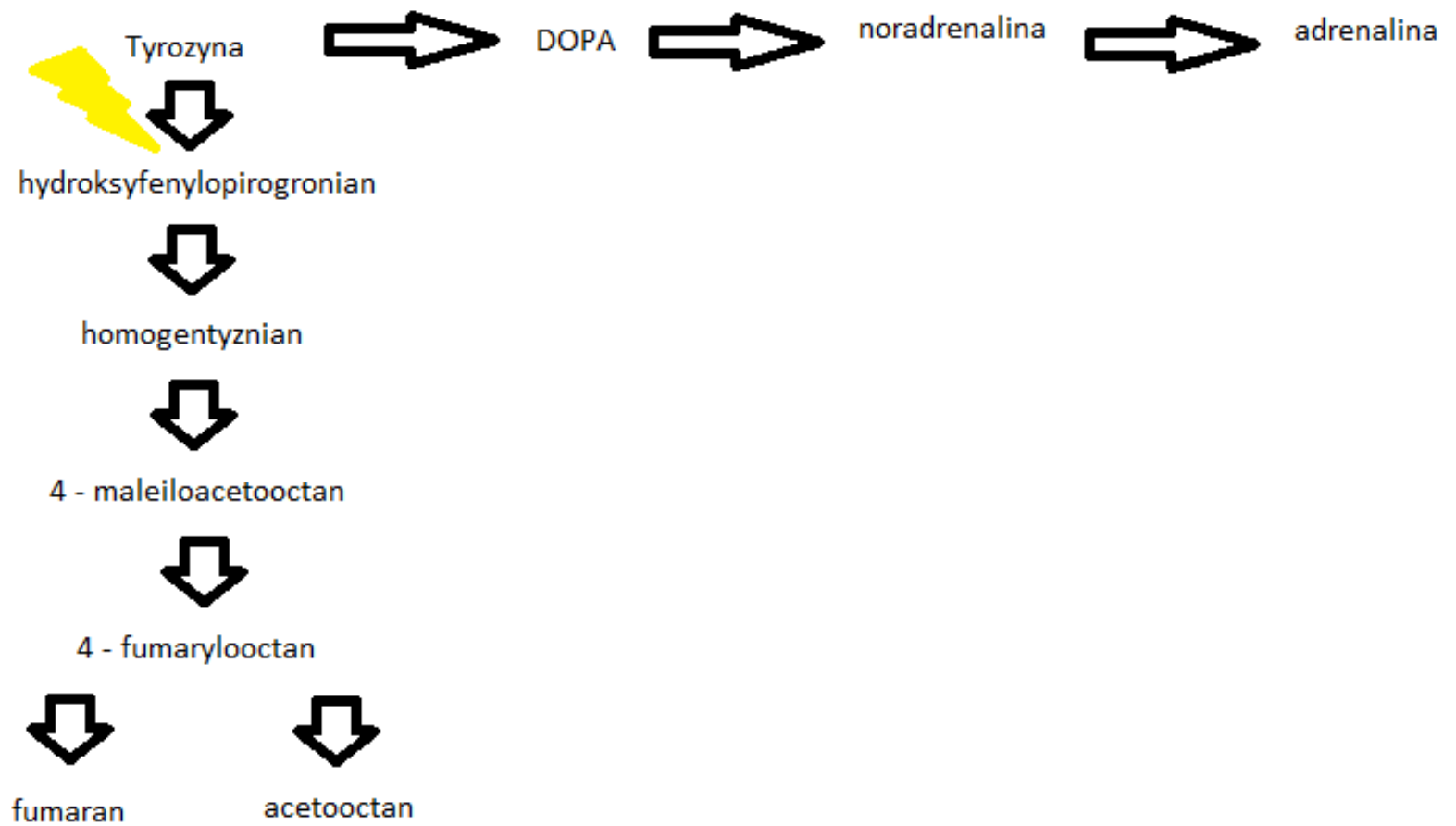
Powikłania: wczesne leczenie = brak.

Carcinoma hepatocelulare, niewydolność nerek



# \*Tyrozynemia typu II

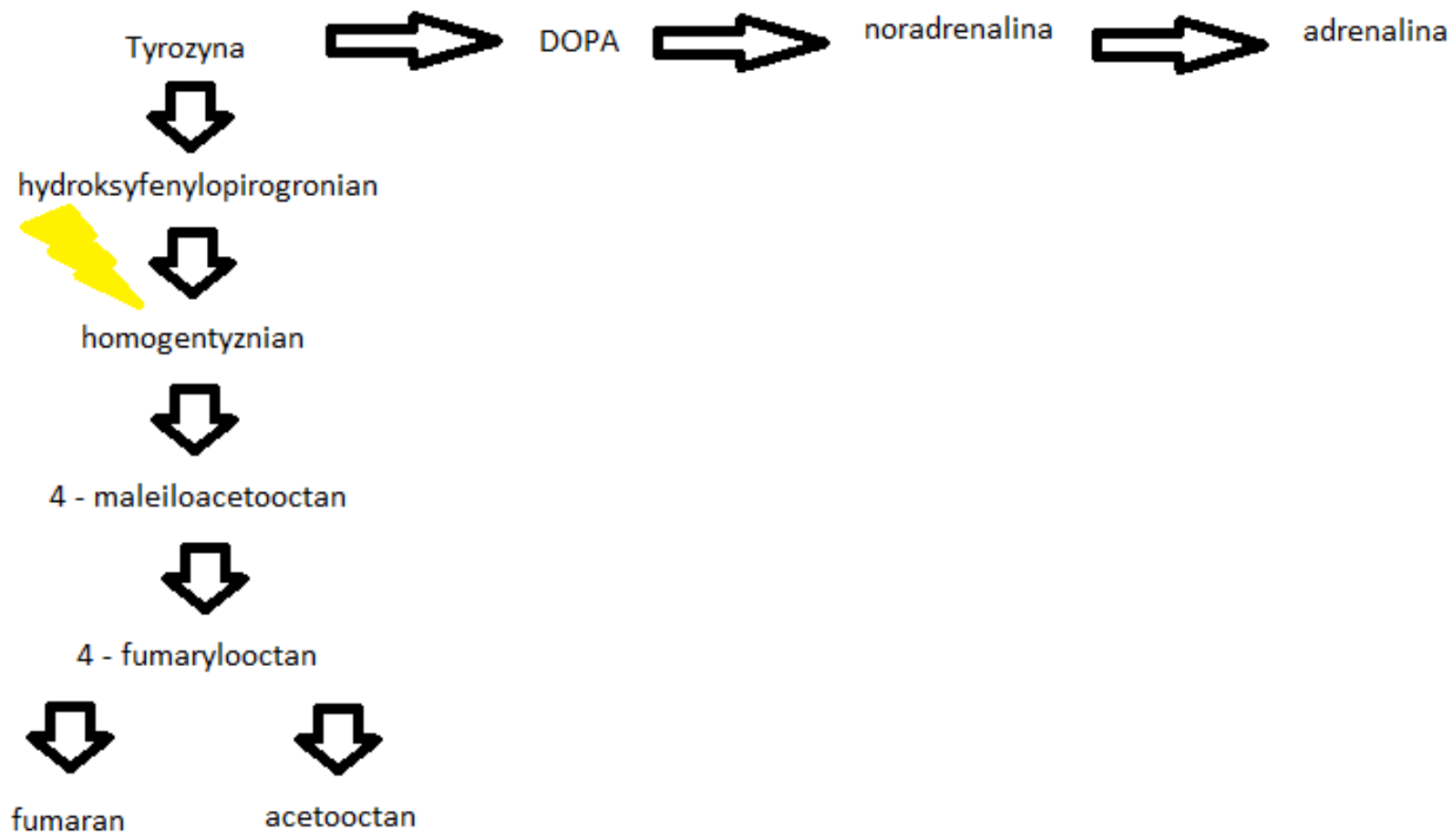
- \* E: cytozolowa aminotransferaza tyrozyny
- \* Utrudnia przejście tyrozyny w hydroksyfenylopirogronian
- \* Objawy: uszkodzenia rogówki, fotofobia, hiperkeratoza stóp i dłoni, łagodne opóźnienie umysłowe
- \* Leczenie - dieta z ograniczeniem Tyr i Phe
- \* Diagnostyka - wzrost w osoczu Phe i Tyr (dużo); w moczu 4-fenylopirogronian/-mleczan/-octan



# \*Tyrozynemia typu III

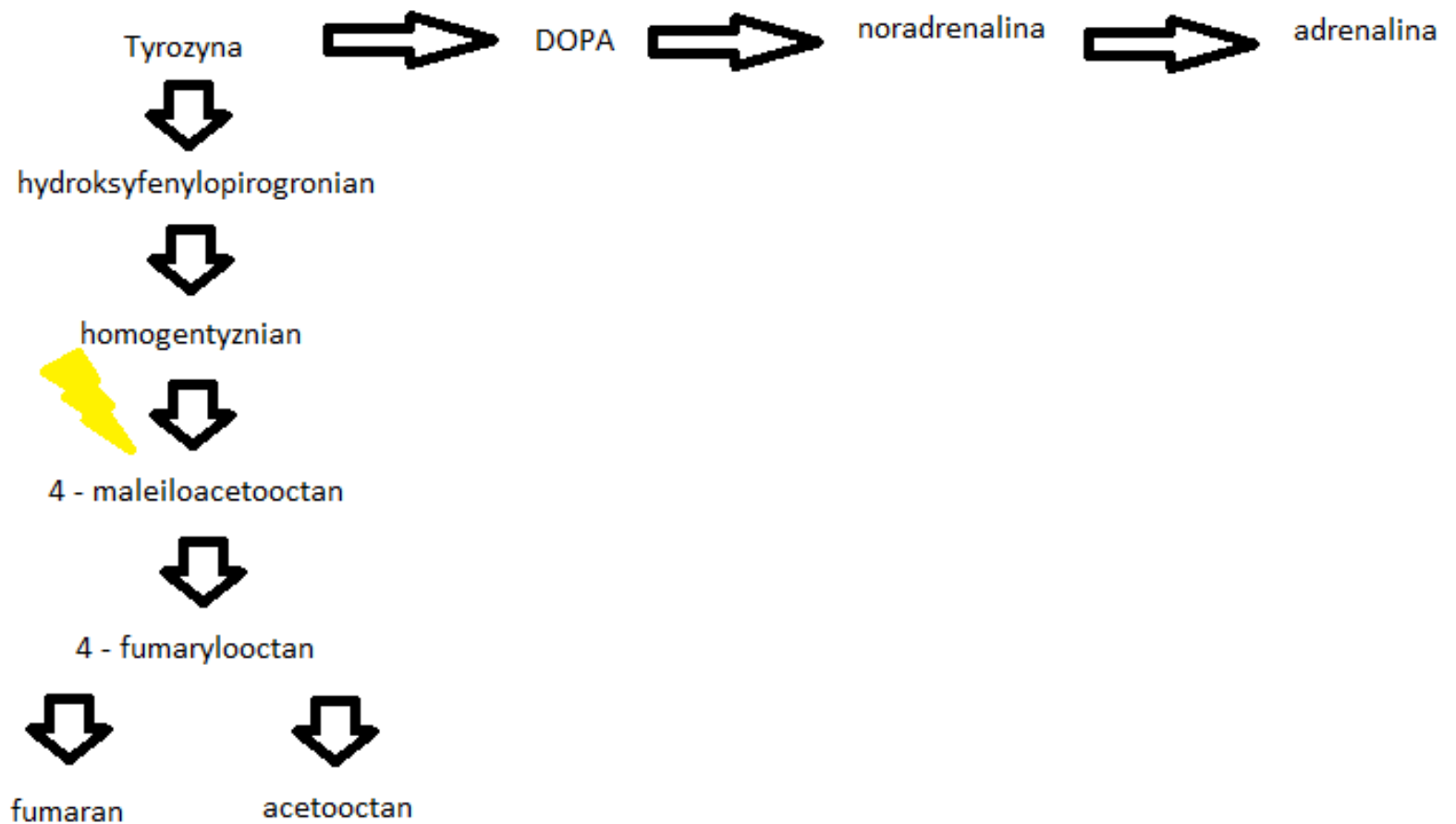
- \*E: dioksygenazy 4 hydroksy fenylopirogronianu
- \*Objawy: bez zmian skórnych
- \*Leczenie - dieta z ograniczeniem Tyr i Phe

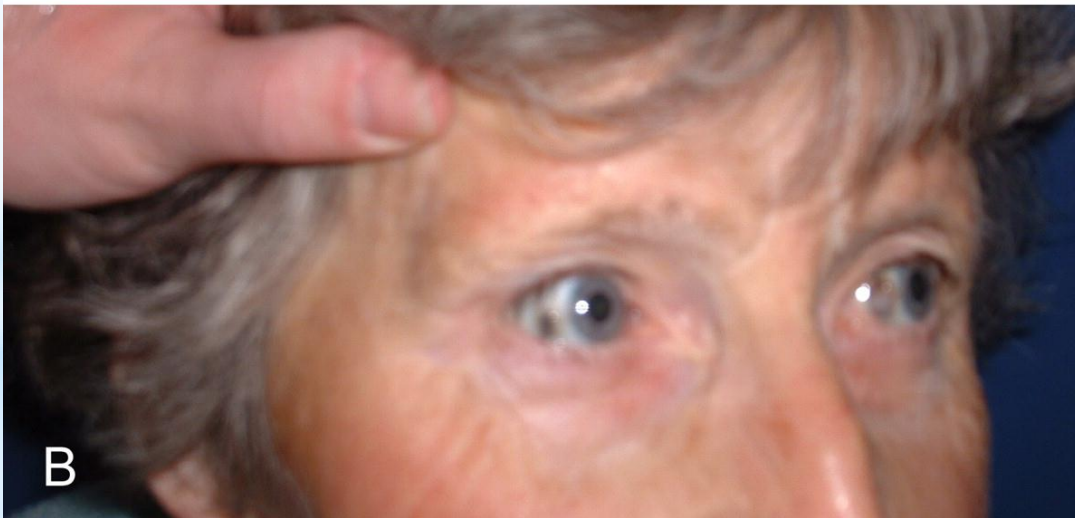


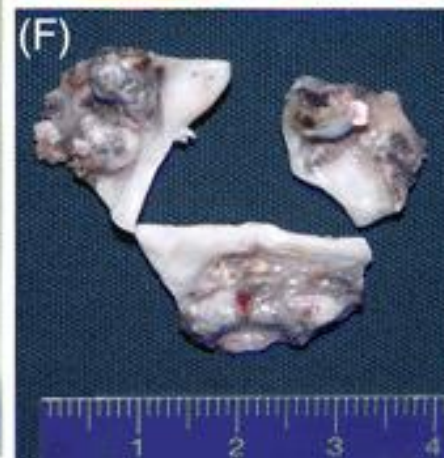
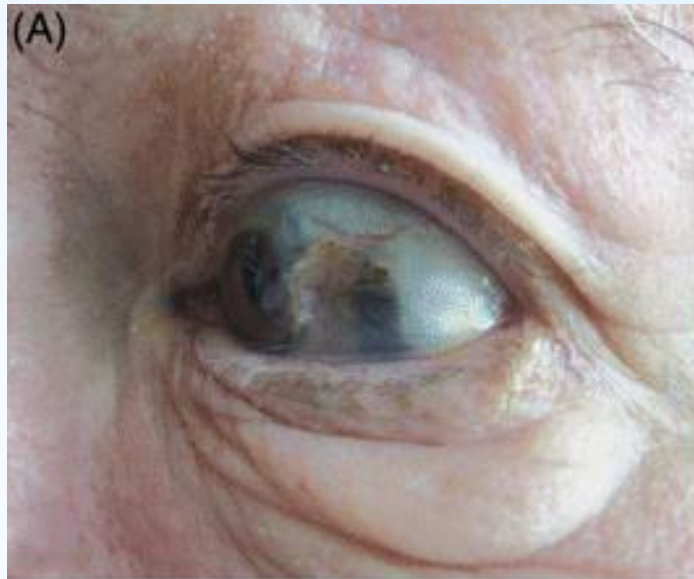


# \* Alkaptonuria

- \* E: Dioksygenaza homogentyzynianu
- \* Objawy: powstawanie ciemnego zabarwienia moczu pozostawionego na powietrzu.
- \* W wieku dorosłym ujawniają się narządowe uszkodzenia, do których najczęściej należą: niebieskawo-czarne przebarwienia tkanki łącznej (ochronoza) i zmiany w stawach oraz kręgosłupie.
- \* Chrzątka małżowin usznych ulega przebarwieniom, a także staje się bardziej sztywna. Oprócz woskowiny także błona bębenkowa może ulegać przebarwieniom, a u osób dorosłych może występować niedosłuch na tle uszkodzeń w połączeniach kosteczek słuchowych.
- \* W nerkach dochodzi do odkładania się złogów, a w prostaty do tworzenia zwapnień.
- \* W twardówce oczu można zauważyć różnej wielkości i koloru przebarwienia (objaw Oslera).
- \* Leczenie: dieta ubogobiałkowa
- \* Wzrost w moczu kwasu homogentyzynowego











# \* Zaburzenia metabolizmu histydyny

- \* Zaburzenie bezobjawowe
- \* E: histydaza, amonioliza histydyny
- \* Diagnostyka: w moczu i osoczu wzrost His
- \* Leczenie - niepotrzebne

# \* Zaburzenia metabolizmu lizyny i tryptofanu

- \* Acyduria glutarowa
- \* Tryptofanemia - niekiedy objawy niedoboru kwasu nikotynowego, E: 2,3 dioksygenaza tryptofanu - podawanie nikotynamidu



**\* Zaburzenia transferu  
cytozolowych grup  
metylowych i  
metabolizmu  
aminokwasów siarkowych**

## 1) Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu

- Niemowlęca encefalopatia z padaczką, upośledzenie, uszkodzenie sznurów tylnych
- Test z nitroprusdykiem dodatni, N-Met spadek w osoczu, wzrost Hcy
- Towarzyszy często zaburzeniom wchłaniania kwasu foliowego
- Leczenie: betaina, ryboflawina, kwas foliowy

## 2) Deficyt syntazy metioniny, zaburzenia syntezy metylokobalaminy

- Anemia megaloblastyczna, postępujące opóźnienie umysłowe, uszkodzenia układu nerwowego
- Test z nitroprusykiem dodatni, N-Met spadek w osoczu, wzrost Hcy, wzrost kwas metylomalony (defekt kobalaminy)
- Leczenie - kobalamina i betaina

## 3) Deficyt oksydazy siarczynu i deficyt kołatora molibdenowego

- Niemowlęca encefalopatia z padaczką, opóźnienie psychoruchowe, mikrocefalia, później zwichniecie soczewek
- Test siarczynowy dodatni, wzrost tauryny w osoczu, puryny w moczu
- Brak swoistej terapii

#### 4) Łagodna hiperhomocystenemia

- Czynniki ryzyka dla: przedwczesnej choroby naczyniowej, zawałów, zakrzepów
- Niedobór witaminy B12 - może być endo lub egzogennie
- Umiarkowany wzrost Hcy
- Leczenie - kwas foliowy, niekiedy witamina B6

#### 5) Klasyczna homocystonuria

- Wygląd Morfano-podobny, padaczka, opóźnienie, postępująca krótkowzroczność, zwężenie soczewek, osteoporoza
- E: beta-syntaza cystatoniny
- Test z nitroprusykiem dodatni wzrost Hcy
- Pirydoksyna, kwas foliowy, dieta, betaina, wit C, hydroksy kobalamina

# \* Zaburzenia metabolizmu seryny i glicyny

## \* Hiperglicynemia nieketotyczna

- Ciężka encefalopatia z padaczką, objawy neuro
- E: układ rozszczepienia glicyny
- Rokowanie niekorzystne, eksperymentalnie dekstrometrofan, benzoesan sodu spada - wtedy kwas foliowy

## \* Sarkozynemia

- E: dehydrogenaza sarkozyny

## \* Zaburzenia z niedoborem seryny

- Ciężkie schorzenie neurologiczne, zaćma, padaczka
- E: dehydrogenaza 3-fosfoglicerynianu i fosfatazy 3-sosfoseryny
- Złe rokowanie, L-seryna

# \* Zaburzenia metabolizmu ornityny i proliny

## Zanik zakrętowy siatkówki i naczyńówki

- krótkowzroczność, upośledzenie nocnego widzenia, retinopatia
- E: aminotransferaza ornityny, zaburzenie usuwania ornityny (toksyczna)  $\text{NH}_3$  prawidłowo, wzrost ornityny
- Pirydoksyna, dieta uboga w argininę, monofosforan keratyny

## \* Hipoprolinemia

- Syntaza P5C, zaćma, nadmierna ruchomość stawów, opóźnienie umysłowe, jest hiperaminemia

## \* Hiperprolinemia I

- E: oksydaza proliny, bezobjawowo

## \* Hiperprolinemia II

- bezobjawowo, zwykle towarzyszy padaczce, opóźnieniu umysłowemu
- Dehydrogenaza P5C

# \* Zaburzenia transportu aminokwasów

## \* Lizuryczna nietolerancja białka

- Zahamowanie rozwoju fizycznego, biegunka, pneumonia śródmiąższowa, niewydolność nerek, hemoliza, hiperamonemia, postępująca encefalopatia; dużo w Finlandii
- Defekt reabsorpcji dwuzasadowych aminokwasów (Lys, Arg, Orn) -> upośledzenie cyklu moczniowego; czasem deficyt lizyny
- Substytucja cytruliny, ograniczenie białka

## \* Cystynuria

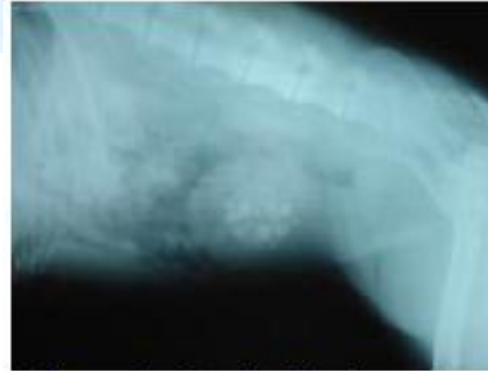
- Kamica nerkowa (pH 7,5; cystyna powyżej 1250  $\mu\text{mol/l}$ )
- W typie I w moczu prawidłowo, w II i III wzrost Cys, Lys i Arg. W osoczu prawidłowo.
- Leczenie to wysoka podaż płynów (5l/d), alkalizacja moczu





Cystine stone  
in the urinary  
bladder

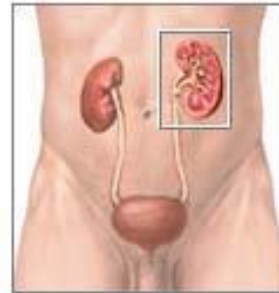
ADAM



X-ray showing bladder stones

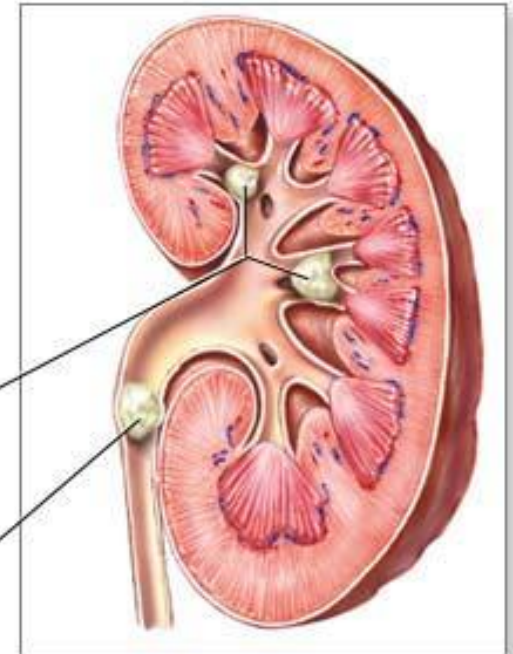


Cystine Stone



Kidney stones in  
the minor and  
major calyces  
of the kidney

Kidney stone  
in the ureter



ADAM



## \* Choroba Hartnupów

- Zapalenie skóry pod wpływem światła, ataksja mózgowia, czasem bezobjawowo
- Defekt reabsorpcji obojętnych aminokwasów; niedobór tryptofanu -> kwas nikotynowy i serotonina
- Leczenie nikotynamidem, ochrona przed światłem

## \* Iminoglicynuria

- Bezobjawowe
- Defekt reabsorpcji Pro, Gly



# \* Zaburzenia cyklu gamma - glutaminowego

\* Deficyt syntetazy glutationu

\* Deficyt syntetazy gamma - glutamylocysteiny

\* Deficyt transpeptydazy gamma - glutamyłowej

\* Deficyt 5-oksyprolinazy

\* Deficyt dipeptydaz błonowych

} Anemia  
hemolityczna

# \* Bibliografia

- \* „Vademecum Metabolicum” Zschocke/Hoffmann
- \* „Biochemia” E. Bańkowski
- \* „Endokrynologia” - Wielka Interna

\*Dziękujemy za  
uwagę!!