

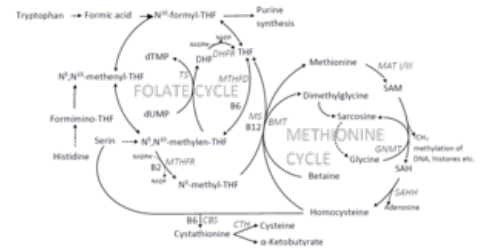
Poruchy metabolismu sirných aminokyselin

Vrozené poruchy metabolismu sirných AMK

- mezi sirné AMK patří methionin, homocystein, homocystin, cystathionin, cystein, cystin

Remethylační homocystinurie

- defekty u kterých nelze převést homocystein na methionin
- cca 10 nemocí - nejčastěji deficit MTHFR
- Vzácně jsou to poruchy methionin adenosyltransferázy I / III, glycyl N-methyltransferázy, S-adenosylhomocystein hydrolázy a adenosinkinázy
- klinický obraz:** závažné poruchy myelinizace, neurologické projevy, trombosy
- laboratoř:** vyšší Hcy, nízký Met i SAM
- terapie:** betain, methionin, SAM



metabolismus methioninu

Homocystinurie

- AR dědičná
- četnost 1 : 200 000^[1]
- porucha aktivity β -cystathionin syntetasy (katalyzuje tvorbu cystathionu z homocysteinu a serinu)
- klinický obraz:** projevy nejsou zřetelné hned po narození, ale v dalším vývoji dochází k symptomům postihujícím různé tkáně a orgány
 - objevují se v batolecím nebo předškolním věku – porucha duševního vývoje (psychomotorická retardace v 60% případů^[2]), marfanoidní fenotyp (vysoká štíhlá postava, arachnodaktylie, kyfosa, skoliosa, osteoporóza), glaukom a centrální i periferní trombembolické příhody,
 - luxace čoček způsobují silnou myopii, trombózy vznikají nejčastěji na bazi lební a ohrožují na životě. Díky trombózám dochází ke gangrénám orgánů, které zpravidla ukončí život nemocného v 20.-30. roce
 - atrofie zřakového nervu, cor pulmonale, hypertenze
- laboratoř:** zvýšení homocysteinu a methioninu v krvi, častá metabolická osteopatie
 - nutno potvrdit na enzymatické a molekulární úrovni
- dif.dg:** homocysteinémie je i při – poruše metabolismu metylmalonové kys., kobalaminu nebo při nedostatku B6
- terapie:** část pacientů (cca 50%^[2]) příznivě reaguje na vysoké dávky pyridoxinu (vit B6) (v množství 300-900 mg/d^[2]), který je kofaktorem β -cystathionin syntetasy
 - při úplném chybění enzymatické aktivity je nutné zahájit dietní léčbu s omezeným přísunem methioninu a dodávce cystinu
 - je dostupná prenatální diagnostika

Cystinóza

- AR dědičná
- četnost 1 : 50 000 - 1 : 1 000 000^[2]
- 3 podtypy podle fenotypu
 - nefropatická cystinóza
 - intermediární cystinóza
 - non-nefropatická resp. okulární cystinóza
- jedná se o defekt lyzozomálního transportu cystinu, který vede k jeho ukládání
- hromaděním je postižen RES (slezina, játra, uzliny a kostní dřeň), depozita lze prokázat i v buňkách **tubulů ledvin (ze začátku hlavně proximální)** a spojivek
- klinické projevy jsou patrné pouze v ledvinách, kde dochází k těžkému porušení jejich funkce
- laboratoř:** projevy poškození ledvin a jejich prox. tubulu – glykosurie, fosfaturie, albuminurie, hyperaminoacidurie, chronická acidóza a uremie dohromady se nazývá proximální tubulární syndrom nebo také **Fanconiho syndrom**.
 - povšechná aminoacidurie je dána postupným poškozením GF (glomerulární filtrace), což brzy vyústí v selhání ledvin
- klinický obraz:** v druhé polovině prvního roku dochází k **polydypsii, polyurii, dehydrataci, metabolické acidóze, fotofobii a hypofosfatemické rachitidě**
- terapie:** symptomatická léčba tubulární dysfunkce (dodání elektrolytů a tekutin), většinou jsou nutné vysoké dávky vitaminu D (zvýšení vstřebávání fosfátů ve střevech a snížení vylučování fosfátů močí)^[2]
 - podáváním cysteaminu, který účinkuje dvojím způsobem
 - vazbou na cystin vytváří cystein, který může být vylučovaný z lyzozomu pomocí cysteintransporteru^[2]
 - vazbou na cystin se vytváří disulfid cystein-cysteamin, který může být vylučovaný z lyzozomu pomocí lyzintransporteru^[2]

- **diagnóza:** může být stanovena vyšetřením očí, jelikož se cystinové krystalky ukládají i do oční rohovky a dále se dokazuje biochemicky pomocí stanovení koncentrace cystinu v leukocytech či kultivovaných fibroblastech, který je 50-100 krát zvýšen.

Cystinurie

- AR dědičná
- četnost 1 : 2000 - 1 : 7000^[2]
- vrozená porucha transportu **dibázických AMK - cystinu**, lyzinu, ornitinu a argininu v tubulech ledvin a ve střevě
- **klinický obraz:** cystinová nefrolitiáza, která je způsobená špatnou rozpustností cystinu ve vodě a dále jeho krystalizací v kyselém prostředí
- **diagnostika:** zvýšené hladiny cystinu, ornitinu, argininu, lyzinu v moči; sono ledvin a vylučovacího systému^[2]
- **terapie:** cílem je zabránění vzniku nefrolitiázy a doporučuje se tedy vysoký příjem tekutin (4-5l) spojený i s nočním pitím
 - jen u těžkých případů je možné uvažovat o medikamentózní terapii D-penicilaminem (jelikož má léčba mnoho vedlejších účinků) nebo merkaptopropionylglycinem, které způsobí tvorbu lépe rozpustných bisulfidů s cystinem^[2]