



Wrodzone zaburzenia metabolizmu amin biogennych i pteryn

Congenitae disorders biogenic amines and pterines metabolism

¹Krystyna Szymańska, ²Katarzyna Kuśmierska, ³Hanna Mierzewska

¹Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa
Kierownik: doc. dr hab. E. Szczepanik

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Pracownia Zaburzeń Metabolizmu,
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa
Kierownik: dr farm. J. Podleśny

³Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii,
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa
Kierownik: doc. dr hab. J. Sykut-Ciegielska

Streszczenie

Słowa kluczowe:
zaburzenia metabolizmu, aminy biogenne, pteryny

Abstract

Key words: metabolism disorders, biogenic amines, pterines

Wrodzone zaburzenia metabolizmu amin biogennych i pteryn powodują dystonię wrażliwą na L-dopę oraz wiele ciężkich encefalopatii, które mogą rozpocząć się w okresie noworodkowym, niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie. Chore dzieci rozwijają się z opóźnieniem, mogą wykazywać objawy postępującej encefalopatii z objawami padaczki, zespołu pozapiramidowego pod postacią dystonii, parkinsonizmu dziecięcego, kryz oczno-zakrętowych, ślinotoku, zaburzeń termoregulacji. W diagnostyce konieczne jest oznaczenie stężenia aminokwasów, metabolitów amin biogennych oraz pteryn w płynie mózgowo rdzeniowym. Niedobór amin biogennych, w zależności od przyczyny deficytu, może być leczony podawaniem preparatów L-dopy, 5-hydroksytryptofanu oraz tetrahydrobiopteryny.

Inherited biogenic amines and pterins metabolism disorders cause dopa-responsive dystonia and many serious encephalopathies which may start in neonatal period, during infancy or in early childhood. The affected children suffer from developmental delay, seizures and progressive encephalopathy with extrapyramidal signs and symptoms as dystonia, infantile parkinsonism, oculogyric crises, salivation, temperature instability. The diagnosis requires investigation of amino acids, biogenic amines metabolites and pterins concentration in CSF. The deficiency of biogenic amines may be treated with L-dopa, 5-hydroxytryptophan and tetrahydrobiopterin respectively to the cause.

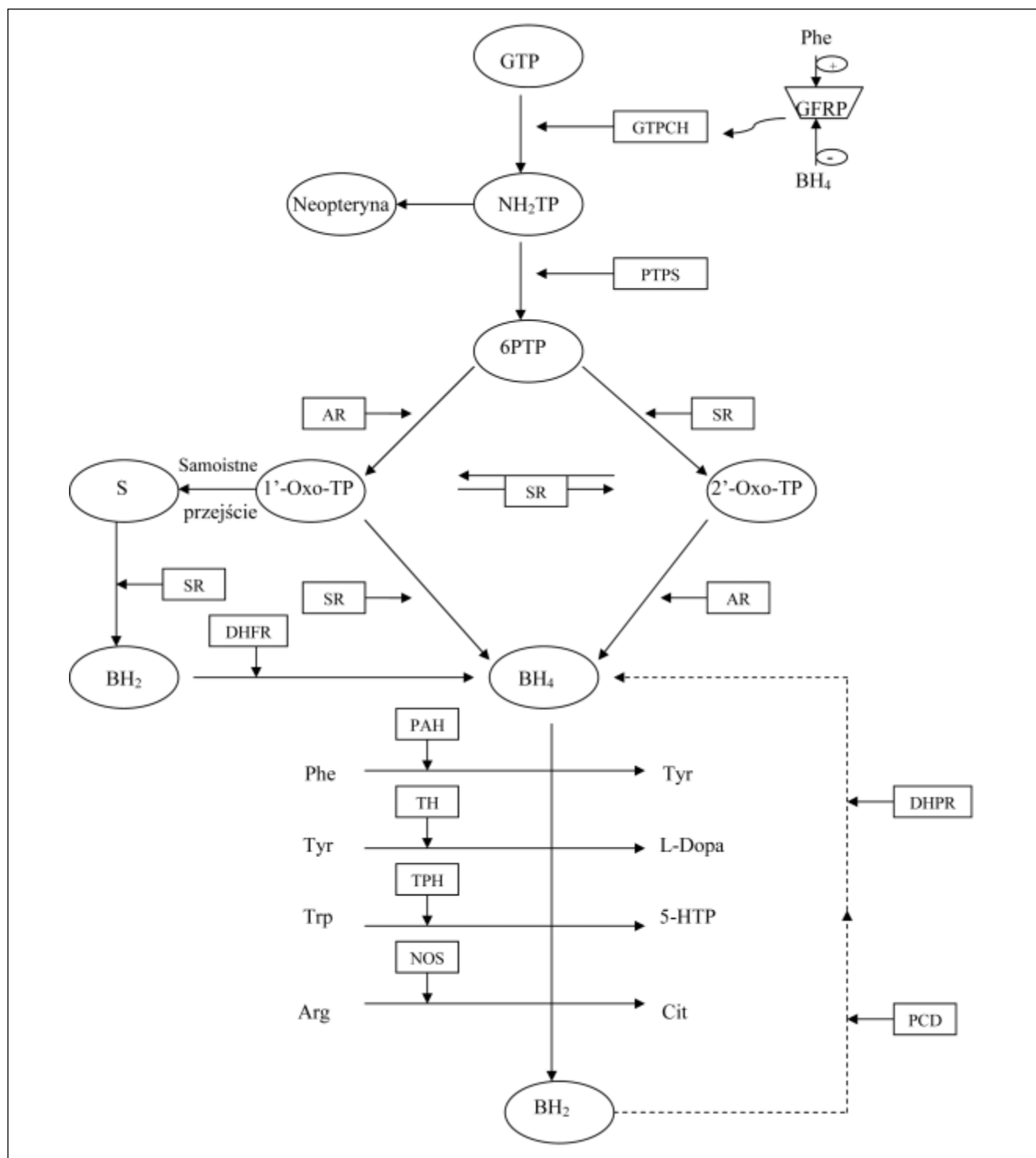
Neurotransmisja chemiczna stanowi ciąg procesów biochemicznych, umożliwiających przełożenie sygnału elektrycznego na chemiczny i na powrót do sygnału elektrycznego. Prawidłowy przebieg tego procesu zależy od: syntezy, gromadzenia, a następnie uwalniania neuroprzekaźnika w zakończeniu presynaptycznym, obecności specyficznego receptora o prawidłowej budowie na błonie postsynaptycznej oraz wychwytu zwrotnego i degradacji neuroprzekaźnika. Zaburzenie powyższych procesów na jakimkolwiek etapie może prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych.

Do grupy klasycznych neuroprzekaźników zalicza się acetylocholinę, aminy biogenne oraz niektóre aminokwasy. Aminy biogenne (a.b.) pełnią istotną rolę w regulacji aktywności ruchowej, kontroli homeostazy

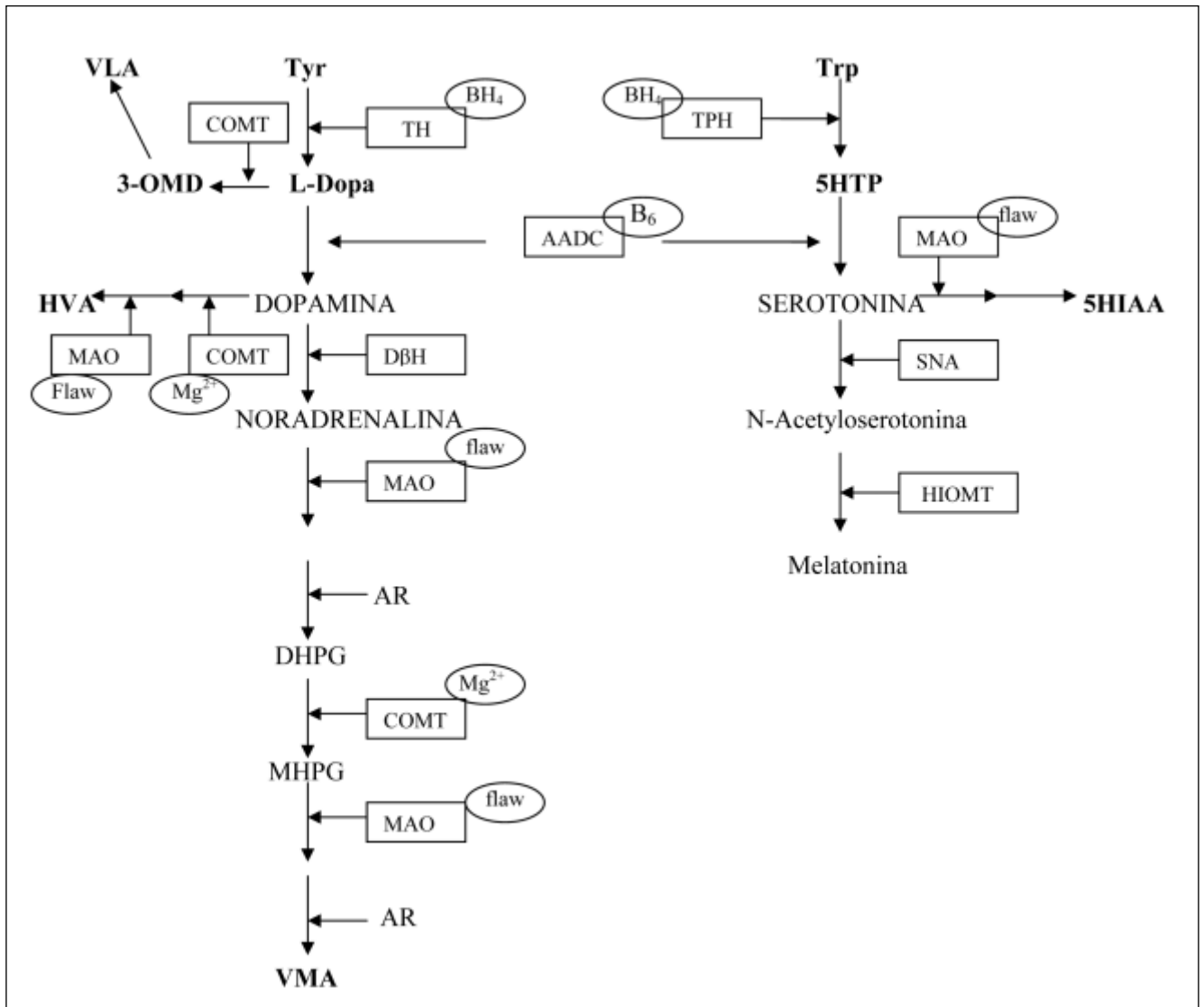
ogólnoustrojowej oraz funkcji behawioralnych. Należą do nich dopamina i jej pochodne, czyli noradrenalina i adrenalina, określane wspólnym mianem amin katecholowych, oraz serotonina będąca aminą heterocykliczną.

Neurotransmisja za pośrednictwem amin biogennych może ulec zaburzeniu w jednym z wymienionych mechanizmów: • zaburzenia biosyntezy *de novo* oraz regeneracji tetrahydrobiopteryna (BH₄) (ryc. 1) • zaburzenia szlaków biosyntezy amin biogennych z tyrozyny i tryptofanu (ryc. 2) • zaburzenia katabolizmu amin biogennych (ryc. 2) • zaburzenia dotyczące mechanizmów kontrolujących proces neurotransmisji [1].

W biosyntezie amin biogennych istotną rolę odgrywa tetrahydrobiopteryna. Jest ona niezbędnym



Ryc. 1. Metabolizm pteryn; GTP – guanozyno trójfosforan; GTP-CH – cyklohydrolaza – GTP; NH₂TP – trójfosforan dihydroneopteryny; PTPS – syntaza 6-pirogonylo-tetrahydropteryny; 6-PTP – 6-pirogonylo-tetrahydropteryna; SR – reduktaza sepiapteryny; BH₄ – tetrahydrobiopteryna; qBH₂ – q-dihydropteryna; DHPR – reduktaza dihydropterydyny; AR – reduktaza aldozowa; 1'-Oxo-TP – 1'-Oxo-trójfosforan; 2'-Oxo-TP – 2'-Oxo-trójfosforan; DHFR – reduktaza dihydrofolianowa; Trp – tryptofan; Tyr – tyrozyna; Phe – fenyloalanina; Arg – arginina; Cit – cytrulina; L-Dopa – L-dopa; 5-HTP – 5-hydroksytryptofan; PCD – dehydrataza karbinolaminy pterydowej; S – sepiapteryna; GFRP – białko regulacji zwrotnej GTP CH *Pterine metabolism*; GTP – *guanosine triphosphate*; GTP-CH - *GTP cyclohydrolaze I*; NH₂TP -*dihyroneopterin triphosphate*; PTPS - *6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase*; 6-PTP – *6-pyruvoyl-tetrahydropterin*; SR – *sepiapterin reductase*; BH₄ – *tetrahydrobiopterin*; qBH₂ – *q-dihydrobiopterin*; DHPR – *dihydropterin reductase*; AR –*aldose reductase*; DHFR – *dihydrofolate reductase*; 1'-Oxo-TP – *1'-oxo-triphosphorane*; 2'-oxo-TP – *2'-oxo-triphosphorane*; Trp – *tryptophan*; Tyr – *tyrosine*; Phe – *phenylalanine*; Arg – *arginine*; Cit – *citruline*; L-Dopa – *L-dopa*; 5-HTP – *5-Hydroxytryptophan*; PCD – *pterin-4a-carbinolamine dehydratase*; S – *sepiapterin*; GFRP – *GTPCH feedback regulatory protein*



Ryc. 2. Metabolizm amin biogennych; TH – hydroksylaza tyrozyny; TPH – hydroksylaza tryptofanu; 5HTP – 5-hydroksytryptofan; 5HT – 5-hydroksytryptamina (serotonina); AADC – dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych; COMT – O-metylotransferaza katecholowa; MAO – monoaminooksydazy; SNA – N-acetylaza serotoninowa; 5HIAA – kwas 5-hydroksyindoloocetowy; DβH – beta-hydroksylaza dopaminy; HIOMT – O-metylotransferaza hydroksyindolowa; DHPG – dwuhydrofenyloglikol; MHPG 3 – metoksy-4-hydroksyfenyloglikol; HVA – kwas homowanilinowy; VMA – kwas wanilinomigdałowy (w elipsach umieszczono kofaktory) *Biogenic amines metabolism*; TH – tyrosine hydroxylase; TPH – tryptophan hydroxylase; 5HTP – 5-hydroxytryptophan; 5HT – 5-hydroxytryptamine; AADC – aromatic L-amino acid decarboxylase; COMT – catechol-O-methyltransferase; MAO – monoamine oxidase; SNA – serotonin N-acetylase; 5HIAA – 5-hydroxyindoleacetic acid; DβH – dopamine β-hydroxylase; HIOMT – hydroxyindole-O-methyltransferase; DHPG – dihydroxyphenylglycol; MHPG – 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; HVA – homovanillic acid; VMA – vanillylmandelic acid

kofaktorem enzymów: hydroksylazy fenyloalaniny [PAH (EC 1.14.16.1)], hydroksylazy tyrozyny [TH (EC 1.14.16.2)], hydroksylazy tryptofanu [TPH (EC 1.14.16.4)], jak również trzech form syntazy tlenu azotu. Defekt syntezy bądź regeneracji BH_4 prowadzi do wtórnych zaburzeń aktywności powyższych enzymów. W efekcie daje to obraz kliniczny zbliżony do występującego w pierwotnym deficycie ich funkcji [2] (tab. 1). Znajomość biosyntezy i regeneracji tetrahydrobiopteryny jest niezbędna w zrozumieniu zaburzeń metabolizmu amin biogennych. Szlak syntezy BH_4 *de*

novo (ryc. 1) obejmuje trzy podstawowe etapy. Pierwszy z nich jest katalizowany przez cyklohydrolazę GTP – [GTPCH (EC 3.5.4.16)] i prowadzi do powstania trójfosforanu dwuhydrooneopteryny. GTPCH pełni rolę regulatorową w syntezie BH_4 . Na etapie posttranslacyjnym aktywność GTPCH w wątrobie jest zwrotnie regulowana przez białko GFRP (GTPCH, *feedback regulatory protein*). W obecności BH_4 białko GFRP tworzy odwracalny kompleks z GTPCH, hamując w ten sposób aktywność enzymu. Fenyloalanina powoduje odhamowanie aktywności enzymu i wtórny do

Tabela 1. Enzymy biorące udział w metabolizmie amin biogennych *The enzymes of biogenic amines metabolism*

Nazwa enzymu	Symbol	Klasyfikacja międzynarodowa	Gen	Lokalizacja genu	Obecność enzymu
Hydroksylaza fenyloalaniny	PAH	EC 1.14.16.1	<i>PAH</i>	12q22-24.2	wątroba/nerki
Hydroksylaza tyrozyny	TH	EC 1.14.16.2	<i>TH1</i> <i>TH2</i> <i>TH3</i> <i>TH4</i>	11p15.5	rdzeń nadnerczy neurony cholinergiczne ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego
Hydroksylaza tryptofanu	TPH	EC 1.14.16.4	<i>TPH</i>	11p15.1	neurony serotonergiczne ośrodkowego układu nerwowego
Dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych	AADC	EC 4.1.1.28	<i>DDC</i>	7p11-12.	
Beta-hydroksylazy dopaminy	DβH	EC 1.14.17.1	<i>DBH</i>	9q34.3	
Oksydaza monoaminowa	MAO	EC 1.4.3.4	<i>MAO-A</i>	Xp11.4-11.3	
Cyklohydrolaza GTP	GT-PCH	EC 3.5.4.16	<i>GCHI</i>	14q21.1-22.2	
Syntaza 6-pirogronylotetrahydropterynowa	PTPS	EC 4.6.1.10	<i>PTS</i>	11q22.3-23.3	
Reduktaza sepiapterynowa	SR	EC 1.1.1.153	<i>SPR</i>	2p12-14	
Dehydrataza karbinolaminy pterydynowej	PCD	EC 4.2.1.96	<i>PCBD</i>	10q22	
Reduktaza dwuhydropterydynowa	DHPR	EC 1.6.99.7	<i>QDPR</i>	4p15.3	

tego wzrost syntezy BH₄. Mechanizm ten wydaje się odpowiedzialny za wysokie stężenie BH₄ u chorych z hiperfenyloalaninią [2, 3, 4].

W następnym etapie syntezy BH₄ enzym syntaza 6-pirogronylotetrahydropterynowa [PTPS (EC 4.6.1.10)] przekształca trójfosforan dwuhydroneopteryny do 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny. PTPS jest metaloproteiną zawierającą jony Zn⁺⁺. Natomiast sama reakcja jest zależna od obecności jonów Mg⁺⁺ [2]. W ostatnim etapie syntezy reduktaza sepiapterynowa – [SR (EC 1.1.1.153)] przekształca 6-pirogronylotetrahydrobiopterynę w tetrahydrobiopterynę – BH₄. BH₄ pełniąc funkcję kofaktora przechodzi w dwuhydrobiopterynę (BH₂). W procesie regeneracji BH₄ biorą udział dwa enzymy: dehydrataza karbinolaminy pterydynowej [PCD (EC 4.2.1.96)] i reduktaza dwuhydropterydynowa [DHPR (EC 1.6.99.7)]. Pierwszy z nich katalizuje dehydratację 4α-hydroksytetrahydrobiopteryny do chinoidu BH₂, natomiast DHPR katalizuje redukcję chinoidu BH₂ do BH₄ [2].

Aminy katecholowe powstają z tyrozyny (Tyr), a pierwszym etapem ich syntezy jest przejście tyrozyny w dihydroksyfenyloalaninę (L-dopa). Natomiast początkowym etapem syntezy serotoniny jest przejście tryp-

tofanu (Trp) w 5-hydroksytryptofan (5-HT). Pierwsza z dwóch wymienionych reakcji jest katalizowana przez hydroksylazę tyrozyny [TH (EC 1.14.16.2)], druga przez hydroksylazę tryptofanu [TPH (EC 1.14.16.4)]. BH₄ jest kofaktorem dla obu powyższych enzymów [2,4]. Hydroksylaza tyrozyny jest enzymem krytycznym w biosyntezie amin katecholowych i jako taka podlega różnym mechanizmom regulacyjnym. Najważniejszym z nich jest hamowanie na drodze sprzężenia zwrotnego przez aminy katecholowe. Następnym etapem jest przejście L-dopy w dopaminę oraz 5-hydroksytryptofanu w serotoninę. W obu tych reakcjach bierze udział dekarboksylaza L-aminokwasów aromatycznych [AADC (EC 4.1.1.28)]. Enzym ten wymaga obecności fosforanu pirydoksalu jako koenzymu. Noradrenalina powstaje z dopaminy przy udziale beta-hydroksylazy dopaminy [DβH (EC 1.14.17.1)]. Aktywność tego enzymu jest zależna od obecności jonów Cu⁺⁺. W reakcji tej bierze udział witamina C [2, 4].

Dopamina jest istotnym przekaźnikiem układu pozapiramidowego. Serotonina jako neuroprzekaźnik odgrywa istotną rolę w regulacji funkcji behawioralnych. Bierze również udział w kontroli wydzielania przez podwzgórze niektórych hormonów przysadki. Jest

także neurotransmiterem regulującym rytm dobowy zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio jako prekursor melatoniny [5]. Dodatkowo należy tu wspomnieć, że L-dopa stanowi produkt pośredni w syntezie melaniny. Stąd ciemne zabarwienie komórek istoty czarnej.

Podstawowym enzymem biorącym udział w katabolizmie amin biogennych jest oksydaza monoaminowa [MAO (EC 1.4.3.4)], zawierająca koenzym flawinę [2].

Zaburzenia biosyntezy *de novo* oraz regeneracji tetrahydrobiopteryny (BH₄) – obraz kliniczny

Zaburzenia neurotransmisji w zakresie amin biogennych (a.b.) stanowią heterogenną grupę, w której objawy dotyczą przede wszystkim ośrodkowego, ale również obwodowego układu nerwowego. Są one następstwem defektów enzymatycznych dotyczących szlaku syntezy i degradacji amin katecholowych oraz serotoniny jak również syntezy i regeneracji BH₄. BH₄ jest kofaktorem hydroksylazy tyrozyny oraz tryptofanu jak również hydroksylazy fenyloalaniny (PAH), enzymu o lokalizacji wątrobowej, biorącego udział w utlenianiu fenyloalaniny (Phe) do tyrozyny. Nieprawidłowa aktywność enzymów biorących udział w syntezie lub regeneracji BH₄ może prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych deficytu a.b., którym towarzyszy wzrost stężenia fenyloalaniny w płynach ustrojowych.

Stąd podstawowy podział zaburzeń syntezy bądź regeneracji BH₄ w zależności od stężenia fenyloalaniny. W grupie z podwyższonym stężeniem fenyloalaniny zazwyczaj rozpoznanie jest stawiane wcześniej na podstawie wyników badań przesiewowych w kierunku fenyloketonurii (PKU), które są najczęściej dodatnie. Stwierdzenie hiperfenyloalaninemii wymaga przeprowadzenia różnicowania pomiędzy klasyczną postacią PKU, będącą następstwem mutacji w obrębie genu dla hydroksylazy fenyloalaniny, a postaciami nietypowymi, wtórnymi do deficytu BH₄. Chorzy z tej grupy mają zazwyczaj wcześniej wdrożone leczenie [1]. Niekiedy jednak wzrost stężenia fenyloalaniny następuje w późniejszym okresie. Wiąże się to z opóźnieniem zarówno rozpoznania, jak i leczenia [1].

W drugiej grupie z zaburzeniami syntezy lub regeneracji BH₄ stężenie fenyloalaniny w płynach ustrojowych pozostaje w granicach normy.

Zaburzenia metabolizmu tetrahydrobiopteryny (BH₄) przebiegające z hiperfenyloalaninią

Hiperfenyloalaninemia (HPA) w zaburzeniach syntezy BH₄ opisywana jest u chorych z nieprawidłową aktywnością GTPCH dziedziczną autosomalnie recesywnie oraz PTPS i DHPR, w których dziedziczenie jest również autosomalnie recesywne (w deficycie GTPCH dziedzicznym AD, który jest równoważny z dystonią wrażliwą na L-dopę, nie stwierdza się HPA). W odniesieniu do hiperfenyloalaninemii w powyższych deficytach tradycyjnie używa się nazwy nietypowej fenyloketonurii [1, 2, 6].

Pierwsze objawy mogą wystąpić już w okresie noworodkowym i przejawiać się obniżeniem aktywności dziecka, nieprawidłowym wzorcem ruchowym i obniżonym napięciem mięśniowym. Jednak częściej pojawiają się około drugiego miesiąca życia i mają charakter postępującej encefalopatii. Na opisywany zespół składa się opóźniony rozwój psychoruchowy i osłabiona aktywność spontaniczna, małogłowie, zespół pozapiramidowy, żywe odruchy głębokie, kryzy oczno-zakrętowe, ślinienie, zaburzenia połykania, zaburzenia termoregulacji bez stwierdzanych cech zakażenia, senność, drażliwość, mioklonie, szpilkowate źrenice.

Podstawowy objaw w zaburzeniach metabolizmu amin biogennych stanowią nieprawidłowości ruchu i postawy przejawiające się zespołem pozapiramidowym. Jest to związane z rolą dopaminy jako neuroprzekaznika układu pozapiramidowego. U części chorych stwierdza się ponadto cechy zespołu piramidowego [1, 2, 5].

U chorych występują również zaburzenia napadowe określane mianem kryz oczno-zakrętowych lub napadów wejrzeniowych (ang. *oculogyric crises*). Polegają one na trwającym od sekund do godzin zwrocie gałek ocznych ku górze, do boku lub ich konwergencji. Napady te występują z różną częstotliwością – nawet do kilku na dobę. Zazwyczaj towarzyszy im nieprawidłowa postawa odgięciowa w zakresie osi głowa-tułów (*opisthotonus*) i dystoniczna lub toniczna w zakresie kończyn. Świadomość w trakcie tych epizodów jest zachowana. Uważa się, że zaburzenie to jest formą napadowej dystonii jako następstwa wrodzonego lub nabytego deficytu dopaminy. Prawdopodobnie wynika ono z zaburzenia równowagi neurotransmiterów – spadku stężenia dopaminy i względnego wzrostu acetylocholiny. Niekiedy bywa mylone z napadami padaczkowymi o ogniskowym początku [1, 7, 8].

Zaburzenia wegetatywne są następstwem braku równowagi pomiędzy układem przywspółczulnym a współczulnym, spowodowanego deficytem amin ka-

techolowych. Przejawia się to między innymi zwężeniem źrenic i opadaniem powiek. Jest to prawdopodobnie odzwierciedlenie spadku lub braku uwalniania noradrenaliny z zakończeń współczulnych. Objawy te ustępują po zastosowaniu do worka spojówkowego kropli z sympatykomimetykiem. Krople z lekiem antycholinergicznym nie przynoszą poprawy [7, 8, 9]. Charakterystyczne dla deficytu amin katecholowych jest również nadmierne napadowe pocenie oraz niedrożność nozdrzy. Obserwowane zaburzenia termoregulacji pod postacią okresowej hipotermii, często występujące w przebiegu zakażeń, są wtórne do deficytu noradrenaliny, dopaminy i serotoniny [5, 10]. Uważa się, że neuroprzekazniki te biorą udział w przekazywaniu pobudzeń w ośrodku termoregulacji [5, 7]. Serotonina jest neuroprzekaznikiem odgrywającym zarówno bezpośrednią rolę w generowaniu rytmu dobowego, jak również występuje jako prekursor melatoniny. Deficyt jej prowadzi do zaburzeń snu, w tym rytmu dobowego [5]. Niedobór serotoniny odgrywa rolę w zaburzeniach lękowych, zaburzeniach nastroju i nieprawidłowym odczuwaniu bólu [5, 7].

W zaburzeniach syntezy BH_4 opisywana jest padaczka z napadami mioklonicznymi lub uogólnionymi toniczno-klonicznymi. Najczęściej występuje ona w deficycie DHPR. Zmiany napadowe w zapisie EEG pod postacią hipsarytmii oraz wyładowań padaczkokształtnych opisano u 11 chorych w grupie 24 z deficytem DHPR i u 6 w grupie 35 chorych z deficytem PTPS [1].

Chorzy z deficytem CHGTP dziedziczącym się autosomalnie recesywnie oraz PTPS zazwyczaj w ciągu pierwszego miesiąca życia rozwijają hiperfenyloalaninemię wtórną do deficytu BH_4 . U osób tych stwierdza się brak aktywności enzymu CHGTP w wątrobie. Przebieg choroby jest ciężki, a nieleczona prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia oun. Występuje znaczne opóźnienie rozwoju psychoruchowego, padaczka, zespół piramidowo-pozapiramidowy [1,2].

W deficycie DHPR, enzymu odgrywającego istotną rolę w regeneracji BH_2 do BH_4 , występuje opóźnienie rozwoju, dystonia, spastyczność, małowłowie, apraksja okoruchowa, nadmierna senność, opóźnienie rozwoju fizycznego. Dodatkowo DHPR odgrywa w oun istotną rolę w metabolizmie folianów, a obniżona jego aktywność może prowadzić do wtórnego deficytu folianów. U osób tych nie stwierdza się zmian hematologicznych, natomiast obserwowane są zmiany w oun. W RM w istocie białej podkorowej znajdują się wieloogniskowe, okołonaczyniowe obszary demielinizacji z towarzyszącymi okołonaczyniowymi mikrozwągnięciami, które również występują w jądrach podkorowych. Uważa się, że zmiany te są następstwem niedoboru folianów [1]. Leczenie polega na dostarczeniu BH_4 oraz

ze względu na złe przechodzenie tetrahydrobiopteryny przez barierę krew-mózg konieczna jest podaż prekursorów amin biogennych czyli l-dopy i 5-hydroxytryptofanu. Zaburzenia przemiany folianów w oun, wtórne do deficytu DHPR, wymagają równoległego leczenia ze względu na towarzyszące im objawy neurologiczne, nawet jeśli dokonana jest korekta HPA i deficytu amin biogennych [1, 2].

W deficytach enzymów DHPR, 6PTPS i dehydratazy karbinoloaminypterydowej (PCD) opisano postacie o łagodnym przebiegu. U osób tych nie stwierdzano objawów neurologicznych a jedynie hiperfenyloalaninemię [1, 2].

Zaburzenia metabolizmu tetrahydrobiopteryny (BH_4) przebiegające bez hiperfenyloalaninemii

Do grupy tej należy deficyt cyklohydrolazy GTP (GTPCH) dziedziczący się autosomalnie dominująco i deficyt reduktazy sepiapteryny (SR). Pomimo że u osób tych stężenie BH_4 w oun (w płynie mózgowo-rdzeniowym) jest obniżone, to na obwodzie metabolizm BH_4 musi być stosunkowo dobrze zachowany, ponieważ nie stwierdza się hiperfenyloalaninemii. Podstawowym objawem klinicznym w tych postaciach deficytu aktywności enzymów szlaku syntezy BH_4 jest dystonia odpowiadająca na leczenie lewodopą [*dopa-responsive dystonia* (DRD)]. W klasyfikacji genetycznej dystonii DRD równoważna jest z dystonią DYT 5. Poza GTPCH nie ma zgodności co do enzymów, których deficyt może prowadzić do wystąpienia DRD. Część autorów zalicza do tej grupy niedawno opisany deficyt reduktazy sepiapterynowej (SR). Obraz DRD może niekiedy wystąpić w deficycie hydroksylazy tyrozyny (TH). Dla każdego z powyższych enzymów przebieg kliniczny DRD wydaje się nieco inny [1, 2, 11, 12, 13]. DRD, znana również pod nazwą dystonii Segawy, została opisana w roku 1976. W roku 1994 stwierdzono, że choroba ta jest następstwem mutacji w genie dla GTPCH i dziedziczy się autosomalnie dominująco. U podłoża choroby leży deficyt dopaminy w neuronach dopaminergicznych części zbitej istoty czarnej oraz w ich zakończeniach w prążkowie. Nie stwierdza się natomiast uszkodzenia samych neuronów, tak więc jest to zaburzenie neurochemiczne [1, 5].

DRD wtórne do deficytu GTPCH rozpoczyna się zazwyczaj w pierwszej dekadzie życia, chociaż wiadomo, że objawy choroby mogą wystąpić w każdym wieku. Obraz kliniczny charakteryzuje duża zmienność fenotypowa również w obrębie jednej rodziny. Choroba występuje częściej u kobiet (2–4 razy częściej niż u mężczyzn) [1, 2, 14]. Jako pierwszy objaw występuje

zazwyczaj dystonia w obrębie jednej z kończyn dolnych, z czasem obejmująca również drugą kończynę dolną. Chód staje się utrudniony, z charakterystycznym wzorcem chodu na palcach. Sporadycznie objawy mogą zaczynać się od dystonii w obrębie kończyn górnych czy też karku. Objawem zwracającym uwagę chorego czy otoczenia mogą być zaburzenia koordynacji ruchowej oraz spowolnienie ruchu [1, 2, 14]. Napięcie mięśniowe jest wzmożone i może mieć charakter sztywności mięśni typu koło zębate. Może również wzrastać w miarę wykonywania szybkich ruchów naprzemiennych. Odruchy ścięgniste są wygórowane, chociaż w późniejszym okresie rozwoju choroby mogą być trudne do wywołania (obserwacje własne). Odruch podeszwy może być prawidłowy, lecz nierzadko opisywane jest grzbietowe ustawianie palucha. Objawy te, mogące sugerować zespół spastyczny, występują u około 20% chorych [1, 2, 14].

Podjęcie powyższego rozpoznania nasuwa charakterystyczna, choć nie u wszystkich chorych występująca, zmienność dobową objawów nasuwa. Wynika ona z fizjologicznych dobowych fluktuacji aktywności enzymów odpowiadających za syntezę dopaminy. Aktywność ta wzrasta we śnie REM w kolejnych cyklach snu nocnego. Tak więc w godzinach porannych stężenie dopaminy w połączeniach czarno-prążkowiowych jest największe, a maleje z biegiem dnia, prowadząc do wystąpienia/nasilenia objawów [5]. Charakterystyczne jest narastanie objawów z wiekiem, które jest prawdopodobnie następstwem fizjologicznie malejącej, również u osób zdrowych, aktywności TH oraz wtórnej do tego syntezy BH_4 [5]. W związku z częściowo zachowaną aktywnością GTPCH w wątrobie, a co za tym idzie funkcją BH_4 jako kofaktora hydroksylazy fenyloalaniny, chorzy nie rozwijają hiperfenyloalaninemii wtórnej do deficytu BH_4 [1, 2, 14]. W leczeniu stosuje się małe dawki L-dopy, które dają pełną remisję objawów. Opisano przypadki mieszanych homozygot, u których również nie stwierdzono hiperfenyloalaninemii. Jednakże przebieg choroby był bardzo ciężki. U jednego dziecka objawy wystąpiły już w wieku sześciu miesięcy, a w wieku dwunastu miesięcy rozwinęła się uogólniona dystonia i kryzy oczno-zakrętowe. U drugiego dziecka również wystąpiła uogólniona dystonia, jednakże po szóstym roku życia [15].

Deficyt reduktazy sepiapteryny (SR) opisany został jako ostatni. W zespole tym również nie obserwuje się hiperfenyloalaninemii, prawdopodobnie na skutek aktywności alternatywnych dróg biosyntezy BH_4 . Na obwodzie funkcja SR zastąpiona jest przez trzy reduktazy – aldozy, karbonylową i dwuhydrofolianów. Ten ostatni enzym nie występuje w ośrodkowym układzie nerwowym. Stąd prawdopodobnie w deficycie SR występują objawy neurologiczne. Charakter tych objawów

jest związany z kilkoma mechanizmami [11, 12, 13].

Dwuhydrobiopteryna (BH_2) jest kompetycyjnym inhibitorem dla hydroksylazy tyrozyny i tryptofanu, co prowadzi do dalszego spadku aktywności tych enzymów. W końcowym efekcie daje to znaczny niedobór amin biogennych. Dodatkowo BH_2 oraz sepiapteryny konkurują z BH_4 w wiązaniu z syntezą tlenku azotu (NOS). W deficycie SR zjawisko to, jak również niedobór BH_4 , ostatecznie prowadzą do powstawania peroksyazotynu ($ONOO^-$), który rozkłada się z tworzeniem bardzo reaktywnego rodnika hydroksylowego (OH), a to z kolei może prowadzić poprzez utlenianie lipidów, białek i DNA do indukcji procesu apoptozy [12, 16, 17].

Zaburzenia szlaków biosyntezy i degradacji amin biogennych ■

Hydroksylaza tyrozyny (TH) stanowi pierwszy enzym szlaku syntezy amin katecholowych. Deficyt aktywności TH pierwotnie opisywano jako dystonię wrażliwą na L-dopę, dziecięcy parkinsonizm wrażliwy na L-dopę lub spastyczną paraplegię wrażliwą L-dopę. Jednakże kolejne doniesienia pokazały, że najczęściej defekt ten przebiega pod postacią ciężkiej postępującej encefalopatii z uszkodzeniem nie tylko mózgu, ale prawdopodobnie i mózdzku, które może występować już w okresie płodowym [8]. Nasilenie objawów koreluje z fenotypem biochemicznym (tj. ze stężeniem katecholamin w płynie mózgowo-rdzeniowym).

W ciężkich postaciach do uszkodzenia układu nerwowego dochodzi już wewnątrzłonowo, a dzieci te giną w pierwszych miesiącach życia. Całkowity brak aktywności enzymu jest letalny. U opisywanych chorych aktywność resztkowa mieści się w granicach 0,3–16% wartości prawidłowej [2, 8].

W łżejszych postaciach deficytu TH objawy hipokinezy ujawniają się między 3 a 6 miesiącem życia. Ułożenie w pozycji żaby może nasuwać rozpoznanie SMA, jednak odruchy głębokie są wygórowane. Twarz jest amimiczna. Obserwuje się opadanie powiek oraz zwężenie źrenic. W deficycie TH nie obserwuje się dobowej fluktuacji objawów. U chorych tych występują okresowo zaburzenia świadomości z objawami wegetatywnymi (pobudzenie, pocenie się, ślinienie). W deficycie TH nie obserwuje się nieprawidłowości metabolizmu katecholamin poza oun. Tak więc u chorych tych zarówno akcja serca, jak i ciśnienie tętnicze krwi są stabilne, a odpowiedź układu współczulnego na stres jest zachowana [8]. W postaci o łagodnym przebiegu dominują objawy pozapiramidowe [2, 8]. Leczenie chorych z deficytem TH jest bardzo trudne i wymaga stopniowego i rozłożonego w czasie wprowadzania L-dopy. Jako objaw niepożądany często występują dyskinezy. Pomimo leczenia nie uzyskuje się

pełnego ustąpienia objawów ani normalizacji katecholamin w płynie mózgowo-rdzeniowym [2, 8].

Deficyt dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych (AADC) jest zbliżony obrazem klinicznym i leżącymi u jego podłoża mechanizmami patofizjologicznymi do deficytu enzymów szlaku tetrahydrobiopteryn. Jest to związane z występującym w obu przypadkach głębokim deficytem wszystkich amin biogennych [1].

Dominuje hipokineza z obniżonym napięciem osiowym, a wzmożonym w kończynach oraz znacznie zaburzony rozwój motoryki i kontroli postawy [7, 9, 10]. W deficycie AADC opisywane są również inne zaburzenia ruchu, takie jak kryzy oczno-zakrętowe, dystonia szyjno-twarzowa, skurcz powiek, płasawica, atetoza, parkinsonizm, drżenie. Opisywane są również zaburzenia napadowe o morfologii napadów zgięciowych oraz nadwrażliwość na bodźce z reakcją zaskoczenia [7, 9, 10]. Obserwuje się dobową fluktuację objawów z narastaniem ich w ciągu dnia [7]. Zaburzenia wegetatywne mogą stanowić poważne zagrożenie. U chorych z AADC obserwuje się zaburzenia odpowiedzi układu współczulnego serca i naczyń krwionośnych na stres. Jest to wtórne do deficytu amin katecholowych, a ze względu na przewagę nerwu błędnego może prowadzić do poważnej bradykardii aż do zatrzymania krążenia włącznie, np. w odpowiedzi na bodziec bólowy [10]. Opisywane są również bezdechy. Często występują zaburzenia w zakresie przewodzenia pokarmowego pod postacią wstecznego odpływu żołądkowo-przełykowego, zaparcie i biegunek [7, 9, 10]. Zachowanie cechuje dysforia i labilność emocjonalna. W RM mózgu zazwyczaj nie stwierdza się nieprawidłowości, chociaż u niektórych chorych opisywany jest postępujący zanik mózgu oraz/lub niespecyficzne zmiany w obrębie istoty białej [7, 9, 10].

Opisano też łagodną postać deficytu AADC, w której w wieku jednego roku stwierdzono dyskretne opóźnienie rozwoju ruchowego [19].

Rokowanie poprawia wczesne rozpoczęcie leczenia, jednakże w deficycie AADC nie udaje się uzyskać pełnego ustąpienia objawów. Stosuje się dwie główne grupy leków – agonistów dopaminy i inhibitory MAO. Dodatkowo podaje się pirydoksynę (vit B₆), która jest kofaktorem niezbędnym do prawidłowej aktywności AADC [7, 9, 10].

Deficyt beta-hydroksylazy dopaminy może ujawnić się już w okresie okołoporodowym jako hipotermia, obniżone ciśnienie tętnicze krwi, hipoglikemia. Później dominują zła tolerancja wysiłku, niskie ciśnienie tętnicze krwi, omdlenia ortostatyczne. Zaburzenia autonomicznej regulacji układu sercowo-naczyniowego są wtórne do deficytu noradrenaliny. Obserwuje się również charakterystyczny fenotyp: gotyckie podniebienie, obniżone napięcie mięśni twarzy, nadmierną

ruchomość w zakresie stawów z hipotonią mięśniową, słabo wyrażone odruchy głębokie [1, 2]. W leczeniu stosuje się dwuhydroksyfenyloserynę, która przy udziale AADC przechodzi w noradrenalinę [1, 2].

W deficycie oksydazy monoaminowej opisywane są agresywne zachowania, stereotypie ruchowe oraz napadowe czerwienienie twarzy (zespół rakowiakowy). Opis duńskiej rodziny z deficytem dziedziczącym się z chromosomem X dotyczy chłopców, u których stwierdzono niewielkie opóźnienie rozwoju oraz zachowania agresywne [1, 2].

Obraz kliniczny opisanych zaburzeń metabolizmu amin biogennych wynika z ich roli jako neuroprzekazników. Zazwyczaj uważa się, że są to zaburzenia neurochemiczne. Jednakże wydaje się, że mogą one również w pewnym stopniu wpływać na strukturę układu nerwowego, szczególnie w ciężkich postaciach deficytów enzymatycznych. Opisano niekorzystny wpływ zaburzeń metabolizmu amin biogennych na rozwój mózgu, przejawiający się nieprawidłowościami w cytoarchitektonice kory. Opisywana jest również zwiększona wrażliwość układu nerwowego na niedotlenienie. Może to odgrywać pewną rolę we wczesnych uszkodzeniach struktury układu nerwowego, których obraz będzie się nakładał na zaburzenia metabolizmu amin biogennych [16, 17].

Podstawę diagnostyki zaburzeń metabolizmu amin biogennych stanowi analiza profilu metabolitów amin biogennych i pteryn w płynie mózgowo-rdzeniowym. Płyn mózgowo-rdzeniowy jest pobierany według specjalnej, ogólnopryjętej procedury z podziałem na frakcje. Stężenia metabolitów kwaśnych amin biogennych (HVA, 5-HIAA i 3-OMD) oraz L-Dopy oznaczają się w pierwszej frakcji za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) z detektorem elektrochemicznym (Culochem III). Stężenie aminokwasów (między innymi: fenyloalaniny, tyrozyny, treoniny, glicyny i in.) oznaczają się we frakcji drugiej za pomocą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC) z detektorem UV-VIS.

Wszyscy chorzy z hiperfenyloalaninemią (HPA) powinni być analizowani w aspekcie defektu metabolizmu tetrahydrobiopteryn. HPA może zostać wykryta już w okresie noworodkowym w skriningu metabolicznym lub może zostać stwierdzona dopiero w późniejszym okresie u dziecka z niejasnym zespołem neurologicznym. Oznaczenie stężenia pteryn w moczu (biopteryn i neopteryn), aktywności DHPR w suchej kropli krwi oraz w erytrocytach pozwala na różnicowanie hiperfenyloalaninemii z powodu deficytu BH₄ z hiperfenyloalaninemią wtórną do deficytu hydroksylazy fenyloalaniny [1, 2]. Jednakże należy pamiętać, że stężenie metabolitów amin biogennych i pteryn w moczu nie musi odpowiadać ich stężeniu w płynie móz-

gowo-rdzeniowym. Stężenie katecholamin w moczu może dawać wyniki fałszywie ujemne nawet w ciężkich postaciach deficytu amin biogennych, o czym należy pamiętać [8].

W warunkach niedoboru kofaktora BH_4 dochodzi nie tylko do zaburzeń syntezy amin biogennych, ale również do nieprawidłowej hydroksylacji fenyloalaniny w wątrobie.

W DRD mimo stężenia fenyloalaniny w osoczu w granicach normy reakcja hydroksylacji fenyloalaniny do tyrozyny w przypadku próby obciążenia fenyloalaniną daje wynik nieprawidłowy [12].

Istotnie diagnostycznie może być oznaczenie stężenia prolaktyny w surowicy lub osoczu ze względu na jej podwyższone wartości w deficycie dopaminy [8]. Dopamina działa hamująco na komórki laktotropowe przysadki gruczołowej i stąd w jej niedoborze stwierdza się wzrost stężenia prolaktyny w osoczu. Stężenie prolaktyny może dzięki temu służyć jako kontrola efektywności terapii jak również dla wstępnej oceny, czy obserwowane zaburzenie ma u podłoża defekt metabolizmu amin biogennych. Jest ona podwyższona w deficytach AADC, TH i recesywnych deficytach enzymów biorących udział w syntezie BH_4 , natomiast rzadko w dominującej postaci deficytu GTPCH [8].

Aktywność enzymów można oceniać w odpowiednich do tego tkankach: GTPCH – w wątrobie, fibroblastach, komórkach jednojądrzastych krwi, 6PTPS – w wątrobie, erytrocytach, fibroblastach skóry, DHPR – w erytrocytach, w suchej kropli krwi, fibroblastach skóry, PCD – w wątrobie.

Ostatecznym potwierdzeniem diagnozy jest stwierdzenie mutacji w obrębie genu dla określonego enzymu.

Podsumowanie

W zaburzeniach metabolizmu amin biogennych występuje szeroka gama objawów klinicznych, które jednakże można ująć w trzy podstawowe grupy • doty-

czące ruchu i postawy, w tym napięcia mięśniowego • dotyczące funkcji układu wegetatywnego a co za tym idzie homeostazy ustrojowej oraz • dotyczące sfery behawioralnej. Zaburzenia metabolizmu amin biogennych, jeśli nie towarzyszy im hiperfenyloalaninemia, pozostają dotychczas najczęściej nierozpoznawane. Chorzy ci nieraz latami „idą pod sztandarem” mózgowego porażenia dziecięcego, encefalopatii padaczkowej, encefalopatii o nieustalonej etiologii, a niekiedy miopatii. Zaburzenie ruchu i postawy, stanowiące jedno z głównych kryteriów rozpoznania mózgowego porażenia dziecięcego, występuje również w defektach metabolizmu amin biogennych. U części chorych dodatkową trudność w różnicowaniu może stanowić obecność wygórowanych odruchów głębokich oraz paluch ustawiający się w trakcie badania odruchu podszewowego w zgięciu grzbietowym. Jakakolwiek sugestia postępującego charakteru procesu chorobowego (a nie wyłącznie zmiana obrazu klinicznego związanego z dojrzewaniem dziecka, jaka ma często miejsce w mózgowym porażeniu dziecięcym) wymaga wykonania pełnej diagnostyki neuroobrazowej i metabolicznej. Ponieważ rutynowe badania metaboliczne wykonywane w encefalopatiach postępujących o różnej etiologii nie dają w przypadku zaburzeń neurotransmisji odpowiedzi na pytanie o przyczynę obserwowanych objawów, konieczne jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku oceny metabolitów przemiany amin biogennych (profilu amin biogennych).

Dodatkowo napadowo występujące zaburzenia ruchowe, takie jak kryzy oczno-zakrętowe, prowadzą często do błędnego rozpoznania padaczki. Tak więc podstawą do różnicowania staje się bardzo dokładnie zebrany wywiad i badanie przedmiotowe.

Leczenie w większości przypadków powinno być wprowadzane bardzo powoli, aby nie zaburzyć homeostazy ustroju.

Praca wykonana w ramach realizacji grantu KBN 915/PO1/2006/31

Piśmiennictwo

- [1] Hyland K.: Presentation, diagnosis, and treatment of the disorders of monoamine neurotransmitter metabolism. *Semin. Perinatol.*, 1999;23, 194–203.
- [2] Blau N., Thony B., Cotton R.G.H., Hyland K.: Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Vogelstein B. *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*. New York, McGraw-Hill 2001, 1725–1776.
- [3] Yoneyama T., Hatakeyama K.: Decameric GTP Cyclohydrolase I Forms Complexes with Two Pentameric GTP Cyclohydrolase I Feedback Regulatory Proteins in the Presence of Phenylalanine or of a Combination of Tetrahydrobiopterin and GTP; *The Journal of Biological Chemistry*, 1998;273, 20102–20108.
- [4] Hufton S.E., Jennings I.G., Cotton R.G.H.: Structure and function of the aromatic amino acid hydroxylases. *Biochem. J.*, 1995;311, 353–366.
- [5] Squire L.R., Bloom F.E., McConnell S.K. et al.: *Fundamental Neuroscience*, Academic Press, 2003.

- [6] Blau N., Scherer-Oppliger T., Baumer A. et al.: Isolated Central Form of Tetrahydrobiopteryn Deficiency Associated With Hemizygoty on Chromosome 11q and a Mutant Allele of PTPS Human Mutation, 2000:16, 54–60.
- [7] Pons R., Ford B., Chiriboga C.A. et al.: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency Clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology*, 2004:62,1058–1065.
- [8] Hoffmann G.F., Assmann B., Brautigam C.: Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia. *Ann. Neurol.*, 2003:54 Suppl. 6, S56–65.
- [9] Swoboda K.J., Hyland K., Goldstein D.S. et al.: Clinical and therapeutic observations in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 1999:53, 1205–1211.
- [10] Swoboda K.J., Saul J.P., McKenna C.E. et al.: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: overview of clinical features and outcomes. *Ann. Neurol.*, 2003:54, S49–S55,
- [11] Abeling N.G., Duran M., Bakker H.D. et al.: Sepiapterin reduktase deficiency an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2006:89, 116–120,
- [12] Blau N., Bonafé L., Thony B.: Tetrahydrobiopterin Deficiencies without Hyperphenylalaninemia: Diagnosis and Genetics of DOPA-Responsive Dystonia and Sepiapterin Reductase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2001:74, 172–185.
- [13] Bonafé L., Thony B., Penzien J.M. et al.: Mutations in the sepiapterin reductase gene cause a novel tetrahydrobiopterin-dependent monoamine-neurotransmitter deficiency without hyperphenylalaninemia. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001:69, 269–277.
- [14] Tamaru Y., Hirano M., Ito H., Kawamura J. et al.: Clinical similarities of hereditary progressive/dopa responsive dystonia causes by different types of mutation in the GTP cyclohydrolase I gene. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1998:64, 469–473.
- [15] Furukawa Y., Kish S.J., Bebin E.M. et al.: Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP I cyclohydrolase gene mutation. *Ann. Neurol.*, 1998:44, 10–16.
- [16] Steinberger D., Blau N., Goriunov D. et al.: Heterozygous mutation in 5-untranslated region of sepiapterin reductase gene (SPR) in a patient with dopa-responsive dystonia. *Neurogenetics*, 2004:5, 187–190.
- [17] Delgado-Esteban M., Almeida A., Medina J.M.: Tetrahydrobiopterin deficiency increases neuronal vulnerability to hypoxia. *Journal of Neurochemistry*, 2002:82, 1148–1159.
- [18] Levitt P., Harvey J.A., Friedman E. et al.: New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci.*, 1997:20, 269–274.
- [19] Abeling N.G., van Gennip A.H., Barth P.G. et al.: Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a new case with a mild clinical presentation and unexpected laboratory findings. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1998:21, 240–242.

Adres do korespondencji:

Klinika Neurologii Dzieci i Młodzieży IMD
ul. Kasprzaka 17a
01-211 Warszawa