

# Mitochondriální onemocnění

**Mitochondriální onemocnění** jsou dědičná metabolická onemocnění způsobená mutací buď v jádře v genech pro mitochondriální enzymy, nebo v mitochondriální DNA, která mají různé klinické projevy. Vyznačují se specifickým typem dědičnosti s výraznou variabilitou manifestace onemocnění u potomků. Mohou se týkat těchto funkcí mitochondrie:

- Oxidativní fosforylace (OXPHOS)
- Cyklus kyseliny citrónové (TCC)
- $\beta$ -oxidace
- Cyklus močoviny – poruchy cyklu močoviny
- Spouštění apoptózy

Konzervativní odhad incidence mitochondriálních onemocnění je 11,5 postižených na 100 000 obyvatel.

Nemoc se projeví při zastoupení 60–90 % mutantních mitochondrií v daném místě tkáně. Některé mutantní mtDNA však mají replikační výhodu.

## Prahová hypotéza (threshold thesis)

[ [upravit vložený článek](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Porucha_biogeneze_mitochondri%C3%AD&action=edit) ] ([https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD\\_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Porucha\\_biogeneze\\_mitochondri%C3%AD&action=edit](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Porucha_biogeneze_mitochondri%C3%AD&action=edit))

V případě zdravého člověka je v mladém věku úroveň energetického přísunu mitochondrií 100 %, s věkem postupně klesá, přičemž například kolem 100. roku věku (to je poměrně individuální, u každého to může být jinak) poklesne na úroveň, při níž se mohou manifestovat obtíže. Nejcitlivější tkáň je mozek (poškození cca při 60% úrovni „energetického servisu“), dále srdce (40 %), endokrinní orgány a ledviny.

U člověka s mitochondriálním onemocněním je různá distribuce mutantních mitochondrií, což je označováno jako *heteroplazmie*. Tomu odpovídá různá úroveň energetického přísunu v různých úsecích tkáně. Již v mladém věku je však nižší než 100 % a postupně stále vlivem stárnutí a případnou replikační výhodou mutantních mitochondrií klesá. Záleží na tom, kdy a v které tkáni klesne pod práh pro ni charakteristický, při němž se onemocnění projeví poškozením daného orgánu.

Mitochondriální onemocnění oxidativní fosforylace se tedy mohou projevit:

- jakýmkoliv příznakem,
- v jakémkoliv orgánu,
- v jakémkoliv věku.

## Onemocnění související s poruchou oxidativní fosforylace

[ [upravit vložený článek](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Deficit_enzym%C5%AF_respira%C4%8Dn%C3%ADho_%C5%99et%C4%9Bzce&action=edit) ] ([https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD\\_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Deficit\\_enzym%C5%AF\\_respira%C4%8Dn%C3%ADho\\_%C5%99et%C4%9Bzce&action=edit](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Deficit_enzym%C5%AF_respira%C4%8Dn%C3%ADho_%C5%99et%C4%9Bzce&action=edit))

Mitochondrie se řadí mezi semiautonomní buněčné orgány. Každá mitochondrie obsahuje vlastní genom ve formě cirkulární mtDNA ve 2–10 kopiích, dohromady se tak v buňce nachází zhruba 1000–10000 molekul mtDNA podle buněčného typu<sup>[1]</sup>. V mitochondriích se odehrává citrátový cyklus, oxidativní fosforylace,  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, část cyklu močoviny. Mitochondrie mají důležitou roli v apoptóze. Zmnožení mitochondrií nacházíme ve vysoce metabolicky aktivních tkáních jako jsou kosterní sval, srdeční sval, mozek, endokrinní žlázy – tyto orgány jsou na funkci mitochondrií zvláště závislé. Mnohé z nemocí způsobených mutací mtDNA patří mezi **mitochondriální myopatie**. Ve svalu nacházíme mitochondrie abnormální velikosti a tvaru, které podmiňují vzhled drsných červených vláken (*ragged red fibres*).

U mitochondrií se setkáváme s **nemendelovskou maternální dědičností**. Všechny mitochondrie zygoty pocházejí z vajíčka, a tedy jsou i s veškerou mtDNA předávány v mateřské linii. Nemoci způsobené mutacemi v mtDNA tak mohou být maternálně dědičné. Mitochondrie obsahují přes 1500 proteinů v závislosti na tkáni<sup>[2]</sup>. Avšak lidská mitochondriální DNA obsahuje pouze 13 protein-kódujících genů. Zbývající mitochondriální proteiny jsou kódovány jadernou DNA a do mitochondrie se dostávají posttranslačně a v případě mutace jaderné DNA způsobující poruchu funkce těchto proteinů nacházíme klasickou mendelovskou dědičnost. U všech mutací však platí, že symptomy nemocí se typicky zhoršují s věkem (progressivní průběh). U většiny nemocí způsobených mutací, příp. mutacemi v mtDNA nacházíme tzv. **heteroplasmii**, což znamená, že daná buňka obsahuje určité procento mutovaných a normálních molekul mtDNA. Od množství mutovaných molekul a také od postiženého orgánu se odvíjí tzv. **prahový efekt**. To je právě určité množství mutované mtDNA, které způsobí daný defekt. Z těchto důvodů se **mitochondriální nemoci projevují ve kterémkoli věku a klinicky se projevují onemocněním zdánlivě nesouvisejících orgánů**.

Důvody, proč jsou mitochondrie asi 10 krát náchylnější na poškození DNA více než DNA jaderná, jsou:

- mitochondriální DNA nemá takové **množství opravných systémů** jako jaderná DNA,
- **mitochondrií je v buňce mnoho** a jejich DNA se musí dělit stejně často jako se dělí buňka sama, nedělí se však jen jedna mitochondrie, nýbrž všechny mitochondrie v buňce přítomné, tím stoupá pravděpodobnost vzniku chyby (v porovnání s dělením jednoho jádra),
- mitochondriální DNA nemá histony,
- mitochondriální DNA je **velice blízko dýchacímu řetězci** a tudíž i radikálům, které se při reakcích v dýchacím řetězci tvoří, z toho důvodu je vyšší pravděpodobnost poškození její DNA těmito radikály

**⚠ Vzhledem k závažnosti onemocnění uvedených níže, je nutné, aby každý pacient s nevysvětlitelnou neuromuskulární poruchou byl podroben vyšetření na tato onemocnění spolu s vyšetřením poruch metabolismu mastných kyselin a karnitinového cyklu, jelikož tato všechna se úzce týkají energetického metabolismu buňky.**



Vzhledem k dvojímu původu mitochondriálních proteinů, včetně proteinů komplexů dýchacího řetězce a assemblačních faktorů podílejících se na sestavení těchto komplexů, existuje několik základních příčin mitochondriálních onemocnění způsobených deficitem ETC. V nejširším smyslu je možné je rozdělit podle toho, zda se na patologii onemocnění podílí mutace mitochondriální DNA nebo ne. I tyto mutace však mohou mít svou hlubší příčinu v nesprávné funkci jaderně kódovaného proteinu podílejícího se na údržbě mitochondriálního genomu. Z hlediska dědičnosti je tak můžeme rozdělit opět do několika skupin. První tvoří spontánně vzniklé mutace v mtDNA vyskytující se v zárodečné linii, které se tudíž dědí maternálně (viz výše). Tyto mutace bez známé příčiny mohou však vznikat i v průběhu života, tj. sporadicky. Typickým příkladem těchto onemocnění je například syndrom Kearns-Sayre (viz níže). Dále se vyskytují vícečetné mutace mtDNA způsobené poruchou funkce jaderně kódovaného proteinu (která je naopak zapříčiněna mutací v jaderném genomu). Jedná se především o proteiny podílející na replikaci a údržbě mitochondriálního genomu a enzymy metabolismu nukleotidů a jejich transportu do mitochondrií. Tato onemocnění mohou mít dědičnost autosomálně dominantní nebo autosomálně recesivní.

Druhou velkou skupinu pak tvoří onemocnění zapříčiněná výhradně mutací v jaderné DNA bez následného vzniku dalších mutací v mtDNA. Tyto mutace mohou být v genech kódujících samotné proteinové podjednotky komplexů dýchacího řetězce, ale také assemblační faktory pomáhající sestavení těchto komplexů, proteiny zajišťující transport ostatních proteinů do mitochondrií a jiné.

**Na vzniku jednotlivých onemocnění a syndromů se však může podílet více různých mechanismů uvedených výše. Např. podobný syndrom může vzniknout při mutaci v různých genech podjednotek některého z komplexů dýchacího řetězce, přestože některé z těchto genů jsou součástí jaderného a jiné mitochondriálního genomu (viz níže) apod.** Symptomy některých syndromů se překrývají, jindy pacient vykazuje soubor symptomů neodpovídající přesně žádnému z popsaných syndromů.

## Chronická progresivní externí ophthalmoplegie (CPEO)

- vyskytuje se společně s jinými změnami u syndromu Kearns-Sayre nebo samostatně, dědičnost nejčastěji autosomálně dominantní nebo autosomálně recesivní
- příčina:** bodové mutace jaderných genů, např. *POLG*, *TWNK*, *RRM2B* nebo *SLC25A4*, jejichž produkty proteinové produkty se se účastní replikace mtDNA a metabolismu nukleotidů v mitochondriích. Následkem jejich nesprávné funkce dochází k akumulaci mutací (především delecí) v mtDNA. Může být způsobena i jednotlivou rozsáhlou delecí mtDNA podobně jako syndrom Kearns-Sayre (viz níže) nebo bodovou mutací mtDNA, např. v genu *MT-TL1* kódujícím tRNA leucinu
- klinický obraz:** ptosa, okulární myopatie s nástupem mezi 18 a 40 rokem věku, popř. generalisovaná myopatie, intolerance cvičení, dysfagie, *ragged red fibres*, poruchy sluchu aj.
- OMIM #157640 (<https://omim.org/entry/157640>) OMIM #609283 (<https://omim.org/entry/609283>) OMIM #609286 (<https://omim.org/entry/609286>) OMIM #258450 (<https://omim.org/entry/258450>)

## Syndrom Kearns-Sayre

- příčina:** velká delece v mtDNA v rozsahu 1000–10000 nukleotidů, nejčastěji 4997 nt
- klinický obraz:** ptosa, okulární myopatie před 20 lety věku, pigmentová retinitida, případně převodní srdeční porucha, mozečková ataxie, zvýšená koncentrace bílkoviny v likvoru (více než 100 mg/dl), poruchy sluchu, svalová hypotonie, hypopituitarismus, *ragged red fibres*.
- OMIM #530000 (<https://omim.org/entry/530000>)

## Pearsonův syndrom

- příčina:** velká delece v mtDNA v rozsahu 1000–10000 nukleotidů, nejčastěji 4997 nt
- klinický obraz:** anémie/pancytopenie, dysfunkce pankreatu a jater v dětství, přeživší přecházejí do Kearns-Sayre syndrom
- OMIM #557000 (<https://omim.org/entry/557000>)

## Maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD)

- příčina:** mutace v mtDNA v genu *MT-TL1*, *MT-TK* nebo *MT-TE*, jedná se o geny kódující mitochondriální tRNA Leu, Lys a Glu
- klinický obraz:** diabetes mellitus 1. typu, hluchota, makulární dystrofie sítnice
- 100% penetrance
- OMIM #520000 (<https://omim.org/entry/520000>)

## Leberova hereditární optická neuropatie (LHON)

- onemocnění s typickou **maternální dědičností, nejčastější mitochondriální onemocnění**
- příčina:** homoplasmické mutace mtDNA, nejčastěji m.3460G>A (gen *MT-ND1*), m.11778G>A (*MT-ND4*), a m.14484T>C (*MT-ND4*)
- klinický obraz:** akutní nebo subakutní optická atrofie *n. opticus* se začátkem kolem 20. roku věku (začínající jako drobné výpadky zorného pole)
- v některých rodinách se vyskytuje i neuritida optiku
- neúplná penetrance - u 50 % mužů a 10 % žen se projeví příznaky
- OMIM #535000 (<https://omim.org/entry/535000>)

## Leighův syndrom

- příčina:** Mutace v jednom z více než 75 různých genů. Asi u 20 % postižených jsou příčinou mutace v mtDNA, u ostatních mutace v jaderné DNA, které kódují mitochondriální proteiny - nejčastěji porucha komplexu I (> 25 známých genů v mtDNA i nDNA), dále komplexu IV (např. gen *SURF1*), dále pyruvát dehydrogenázy nebo proteinů tvorby koenzymu Q10. Nejčastější mutací mtDNA způsobující tento syndrom je substituce m.8993T>G v genu *MT-ATP6*, jehož proteinový produkt je součástí ATPsyntázy
- mutace mtDNA způsobující při vysoké heteroplasmii Leighův syndrom mohou při nižším zastoupení mutovaných molekul způsobovat neurogenní slabost s ataxií a retinitis pigmentosa (NARP)

- prahový efekt mutace mtDNA je **31%**
- **klinický obraz:** Mezi první projevy obvykle patří zvracení, průjem a dysfagie. Dále **degenerace bazálních ganglií**, hyperlaktacidemie, svalová slabost, křeče, progresivní zhoršování motoriky, prohlubující se **psychomotorická retardace** a nepravidelné dýchání, oftalmoparéza, nystagmus, atrofie *n. optici*. Projevy již před prvním rokem života, progresivní průběh, smrt do několika měsíců resp. let obvykle následkem respiračního selhání.
- OMIM #256000 (<https://omim.org/entry/256000>)

## NARP

- = *neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa*
- **příčina:** Mutace v genu *MT-ATP6*, jehož proteinový produkt je součástí ATPsyntázy, nejčastěji substituce m.8993T>G. Při heteroplasmii vyšší než ~90 % způsobuje Leighův syndrom
- **klinický obraz:** neurodegenerace, svalová slabost, ataxie a retinitis pigmentosa
- OMIM #551500 (<https://omim.org/entry/551500>)

## MELAS

- = *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*
- **příčina:** Bodové mutace v mtDNA, nejčastěji m.3243A>G v genu *MT-TL1* (tRNA pro Leu), dále *MT-ND1*, *MT-ND5*, *MT-TH* nebo *MT-TV*
- **klinický obraz:** Mitochondriální encephalomyopathie, laktátová acidóza, stroke-like syndrom a Diabetes mellitus, dále se vykytují křeče, demence a svalová slabost, popř. hluchota nebo slepota.
- OMIM #540000 (<https://omim.org/entry/540000>)

## MERRF

- **příčina:** Nejčastěji mutace mtDNA v genu *MT-TK* (tRNA pro Lys), konkrétně m.8344G>A, dále *MT-TL1*, *MT-TH* nebo *MT-TS1*
- **klinický obraz:** Myopatie, ataxie, myoclonická epilepsie a *ragged red fibres*. Dále hluchota senzorineurální, popř. atrofie *n. optici* nebo progresivní demence.
- OMIM #545000 (<https://omim.org/entry/545000>)

## Onemocnění spojené s poruchou mitochondriální fúze a štěpení

V normální mitochondrii stále dochází k fúzi a štěpení vnější i vnitřní membrány. Toho se účastní proteiny mitofuziny s GTPázovou aktivitou.

### Charcot-Marie-Tooth

Mutace genu pro mitofuzin 2. Autozomálně dominantně dědičná optická atrofie.

## Poruchy v mitochondriálním metabolismu pyruvátu a citrátovém cyklu

Běžně se jedná o onemocnění s autozomálně recesivní dědičností. Enzymopatie se vyskytují zejména u:

- pyruvát dehydrogenázy - nejčastěji defekt E1 podjednotky, X vázané, laktátová acidóza, Leigh syndrom, encefalopatie
- pyruvát dekarboxylázy
- fosfoenolpyruvát karboxykinázy
- fumarázy — heterozygoti mají predispozici k leiomyomům kůže a uteru a ke karcinomu ledvin

## Mitochondriální poruchy metabolismu mastných kyselin

[ [upravit vložený článek](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Poruchy_beta_oxidace_a_ketogeneze&action=edit) ] ([https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD\\_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Poruchy\\_beta\\_oxidace\\_a\\_ketogeneze&action=edit](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondri%C3%A1ln%C3%AD_onemocn%C4%9Bn%C3%AD/Poruchy_beta_oxidace_a_ketogeneze&action=edit))

Metabolismus v mitochondriích se týká zejména mastných kyselin s dlouhým řetězcem (*long chain*), které do mitochondrie vstupují pomocí **karnitinového cyklu**, a mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (*medium chain*), které do mitochondrie difundují přes membránu.

## Poruchy metabolismu mastných kyselin se mohou týkat

- karnitinového cyklu,
- $\beta$ -oxidace mastných kyselin,
- transferu elektronů na komplex II (oxidace  $FADH_2$  na FAD),
- syntéza ketolátů a ketolýza.

**Deficity enzymů účastnících se  $\beta$ -oxidace** jsou typicky vyskytujícími se příznaky po hladovění - obvykle delším jak 12 hodin, které může být pro pacienty kritické - případně také po zvýšené zátěži. Hlavním příznakem jsou potom ataky hypoketotické hypoglykémie, které mohou probíhat pod obrazem SIDS (syndrom náhlého úmrtí novorozence), Reye-like syndromu, nebo myopathie, kardiomyopathie, hepatopathie a hepatomegalie, nebo jejich kombinací, případně i svalová slabost a rhabdomyolýza.

### Léčba

V akutním stavu se podává desetiprocentní glukóza s cílem potlačit lipolýzu a  $\beta$ -oxidaci v játrech a svalech.

Dlouhodobě se omezují tuky a naopak je strava bohatá na škrob a maltodextriny.

U poruch metabolismu mastných kyselin s dlouhým řetězcem se též užívá léčba pomocí MCT olejů, zatímco u poruchy MCAD je pro jejich užití naprostá kontraindikace, jelikož právě tyto se hromadí.

- Při poruše *metabolizmu mastných kyselin* a *syntézy ketolátek*, které se významně uplatňují jako energetické substráty zejména při hladovění, dochází k **hypoglykémii** v důsledku porušené glukoneogeneze nebo excesivní spotřebě glukózy.
- Pro poruchy *ketolýzy* je typická **ketoacidóza**.

## Poruchy karnitinového cyklu

Fyziologicky jsou mastné kyseliny s dlouhým řetězcem do mitochondrie z cytosolu dopravovány pomocí karnitinového cyklu: karnitin palmitoyl transferáza 1 (CPT1) katalyzuje kondenzaci mastné kyseliny s karnitinem, acylkarnitin přestupuje přes vnější mitochondriální membránu, acylkarnitin translokáza přenáší acylkarnitin přes vnitřní mitochondriální membránu do matrix mitochondrie a zároveň volný karnitin zpět. V matrix je acylkarnitin hydrolyzován karnitin palmitoyl transferázou 2 (CPT2).

Mohou nastat tyto enzymopatie:

- **Karnitin palmitoyl transferáza 1**
  - **Klinické příznaky:** Mezi typické klinické příznaky patří hypoketotická hypoglykémie, hepatomegalie a hepatopatie při zvýšeném energetickém nároku (hladovění, infekce, fyzická námaha)
  - **Laboratorně:** Nachází se zvýšená koncentrace jaterních i svalových enzymů, dále pak zvýšené množství volného karnitinu a naopak nízké množství acylkarnitinu. **Celkový karnitin 150-200 %**.
- **Karnitin palmitoyl transferáza 2**
  - Vyskytuje se ve třech klinických formách.
    - **Neonatální forma**, většinou letální a projevuje se atakou hypoketotické hypoglykémie a bezvědomím, hepatomegalií s hepatopatií a kardiomyopatií. Častý je i výskyt cystické dysplazie ledvin.
    - U **kojenecké formy** s vysokou úmrtností se vyskytují opakované ataky bezvědomí s křečemi, hypoketotickou hypoglykemií a hepatomegalií, kardiomegalií a poruchami srdečního rytmu.
    - **Adultní forma** onemocnění je charakteristická atakami myoglobinurie a svalové slabosti po fyzické zátěži. Provokačním momentem může být také stres, hladovění nebo infekce. Nacházíme nízkou koncentraci volného karnitinu v séru se zvýšenou koncentrací C<sub>16-18</sub> acylkarnitinů v krvi při vyšetření pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie.
- **Karnitin acylkarnitin translokáza**
  - Vyskytuje se ve dvou klinických formách.
    - U neonatální formy s vysokou úmrtností se rozvíjí několik dní po narození život ohrožující kóma, kardiopulmonální selhání a ventrikulární arytmie. Později se objevuje metabolická dekompenzace s hypoketotickou hypoglykemií, jaterním selháním s mírnou hyperamonémií a svalovou slabostí při hladovění, nebo v období zvýšených energetických nároků na organismus.
    - U těžké formy je častý syndrom náhlého úmrtí (SIDS). Mírná forma probíhá jako ataky hypoketotických hypoglykemií.

## Poruchy β-oxidace

Mezi nejčastější deficity patří:

### MCAD

MCAD je velmi časté onemocnění, incidence ve Velké Británii a USA je 1:10 000. První příznaky onemocnění se většinou objevují mezi 3. až 15. měsícem života. Nejčastější z příznaků jsou recidivující ataky zvracení s poruchou vědomí, která často ústí v kóma. Doprovází je hypoketotická hypoglykémie a Reye-like syndrom při infekcích spojených s hladověním. První ataka může proběhnout pod obrazem syndromu náhlého úmrtí (SIDS). V období mezi atakami mohou být pacienti bez jakýchkoliv klinických obtíží. K pozdním projevům onemocnění může patřit psychomotorická retardace, zejména v oblasti vývoje řeči, poruchy pozornosti, proximální svalová slabost, záchvatové onemocnění, centrální hybné postižení a neprospívání. Podkladem je deficit **dehydrogenázy acyl-CoA se středně dlouhým řetězcem**.

### VLCAD

VLCAD je relativně vzácná porucha, která se vyskytuje ve třech klinických formách. Neonatální forma s progredující kardiomyopatií končí často letálně. Pozdní forma je mírnější, objevuje se později v dětském věku a jsou pro ni typické ataky Reye-like syndromu. Pozdní dospělá forma se projevuje intolerancí fyzické zátěže s atakami rhabdomyolýzy a rizikem renálního selhání.

U VLCAD nalézáme abnormální profil acylkarnitinů v krvi při vyšetření tandemovou hmotnostní spektrometrií. Příčinou je deficit dehydrogenázy acyl-CoA s velmi dlouhým řetězcem.


### LCHAD

vyskytuje se ve dvou formách:

- izolovaný deficit, který je daleko častější.
- jako deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu v kombinaci s deficitem 2-enoyl-CoA hydratázy a 3-ketoacyl-CoA thiolázy.

První příznaky se většinou objevují do 3 let. Nejčastější jsou ataky akutního jaterního onemocnění s nálezem hypoketotické hypoglykémie provokované hladověním, nebo jiným katabolickým činitelem. Často dochází k rozvoji hypertrofické kardiomyopatie se svalovou slabostí. Stav zvýšené zátěže organismu (horečka, akutní infekce) bývají provázeny významným zvýšením CK a myoglobinurií. Někdy se objevuje senzomotorická neuropatie a retinitis pigmentóza. Přibližně polovina pacientů s deficitem LCHAD umírá buď při první atace, nebo při progresi onemocnění na kardiopulmonální selhání. Isolovaný deficit LCHAD u plodu může být spojen s rozvojem syndromů AFLP (acute fatty liver of pregnancy) nebo HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) v posledním trimestru gravidity u matky.

Podkladem je deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy s dlouhým řetězcem.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Deficit LCHAD.*

## Poruchy syntézy ketolátek (ketogeneze)

- dědičnost autozomálně recesivní;

- metabolismus ketolátetek probíhá v mitochondriích jater;
- poruchy ketogeneze vedou při dekompenzaci k encefalopatiím, zvracení, poruchám vědomí, hepatomegalii. Biochemické nálezy jsou **hypoketotická hypoglykémie** s nebo bez hyperlaktacidémie analogicky k poruchám oxidace mastných kyselin;
- **HMG-CoA syntáza** katalyzuje kondenzaci acetoacetyl-CoA a acetyl-CoA na HMG-CoA, který je štěpen za účasti **HMG-CoA lyázy** na acetyl-CoA a acetoacetát;
- ketolýza je zahájena přenosem CoA ze succinyl-CoA na acetoacetát, který katalyzuje **SCOT (succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferáza)**. Vzniká acetoacetyl-CoA, který je za účasti **acetoacetyl-CoA thiolázy** přeměněn na acetyl-CoA.

### Ketogeneze

- Deficit **3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA syntázy (HMG-CoA syntáza)** — manifestace do šestého roku života, kóma, hepatomegalie, gastroenteritida, dikarboxylová acidurie. Okamžité zlepšení po podání intravenózní glukózy, žádné dlouhodobé komplikace.
- Deficit **3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA lyázy (HMG-CoA lyáza)** — projevy do pátého dne od narození, možnost vyvolání hladověním nebo infekcí. Zvracení, hypotonie, poruchy vědomí, hyperamonémie, hepatomegalie. Možné komplikace pankreatitis, epilepsie, ztráta centrálního vidění. V krvi hypoglykémie a hypoketonémie, 3-hydroxy-3-metylglutarová kyselina v moči.
- *Léčba:* Nutný vysoký příjem sacharidů v potravě a nápojích, stejně tak při případném stresu. Doporučuje se omezení bílkovin, protože se enzymy ketolýzy účastní také jejich metabolismu (ketogenní AMK, př: leucin) a omezení tuků. Při acidóze je potřebná aplikace infúzního bikarbonátu.
- *Prognóza:* Je výrazně lepší se stanovením diagnózy a stoupajícím věkem. Ataky mohou být letální.

## Odkazy

### Reference

1. KUKAT, Christian, Christian A WURM a Henrik SPÅHR, et al. Super-resolution microscopy reveals that mammalian mitochondrial nucleoids have a uniform size and frequently contain a single copy of mtDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* [online]. 2011, vol. 108, no. 33, s. 13534-9, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158146/?tool=pubmed>>. ISSN 0027-8424 (print), 1091-6490.
2. FORNER, Francesca, Leonard J FOSTER a Stefano CAMPANARO, et al. Quantitative proteomic comparison of rat mitochondria from muscle, heart, and liver. *Mol Cell Proteomics* [online]. 2006, vol. 5, no. 4, s. 608-19, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415296>>. ISSN 1535-9476.

### Použitá literatura

- HŘEBÍČEK, Martin: *Dědičné poruchy metabolismu mitochondrií*. Přednáška pro 3. ročník (patobiochemie, všeobecné lékařství), 12. 10. 2010.
- FERNANDES, John. *Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch*. 1. vydání. Praha : Triton, 2008. s. 576-580. ISBN 978-80-7387-096-6.
- MURRAY, Robert K., Daryl K. GRANNER a Peter A. MAYES, et al. *Harperova BIOCHEMIE*. 4.. vydání. Jinočany : H+H, 2002. ISBN 80-7319-013-3.

Citováno z „[https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondriální\\_onemocnění&oldid=444351](https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Mitochondriální_onemocnění&oldid=444351)“