

# Mitochondriální onemocnění/Poruchy beta oxidace a ketogeneze

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  $\text{FADH}_2$  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 myopatie, kardiomyopatie, hepatopatie 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 svalu.

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 ketolátů*, které se významně uplatňují jako energetické substráty zejména při hladovění, dochází k **hypoglykémii** v důsledku porušené glukoneogeneze nebo excesivní spotřeby 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, kardiopulsační selhání a ventrikulární arytmie. Později se objevuje metabolická dekompenzace s hypoketotickou hypoglykemií, jaterním selháním s mírnou hyperamonií 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 $\beta$ -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. Stavby 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. Izolovaný 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 ketolátek 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 sukcinyl-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.