

Klinická manifestace mitochondriálních onemocnění u dětí

Martin Magner

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Mitochondriální onemocnění představují klinicky, biochemicky a geneticky heterogenní skupinu více než 250 metabolických poruch asociovaných s poruchou systému oxidativní fosforylace (OXPHOS) a oxidace pyruvátu s incidencí minimálně 1 na 5000. Onemocnění se mohou manifestovat v jakémkoli věku od narození až po pozdní dospělost s akutním ale i chronicky progresivním průběhem. Teoreticky může být postižený jakýkoli organ v těle, nejčastěji se však jedná o orgánové systémy s nejvyššími energetickými nároky, zejména mozek, srdce a játra. Tématem habilitační přednášky budou tři práce přispívající k diagnostice a klinickému popisu mitochondriálních onemocnění v dětském věku.

Význam měření hladiny laktátu u mitochondriálních onemocnění

Porucha OXPHOS je spojena se zvýšenou produkcí laktátu. Hladiny laktátu však mohou být zvýšeny i z jiných příčin, např. déle trvajících křečí. Cílem studie bylo proto vyhodnotit význam vyšetření hladiny laktátu v krvi a v mozkomíšním moku (MMM) v souboru 107 dětí s mitochondriálním onemocněním (MO), epilepsií jiné etiologie, opožděním vývoje, meningitidou a meningismem (Obr.1.). Studie prokázala vyšší senzitivitu měření laktátu v likvoru (83%) než v krvi (58%) u dětí s MO. Zároveň jsme prokázali, že v dětském věku obvyklé krátké křeče v trvání do dvou minut hladinu laktátu v MMM nezvyšují. Zvýšená hladina laktátu tak spolehlivě rozliší děti s MO a sekundárními křečemi od dětí s epilepsií jiné etiologie.

Magner M, Szentiványi K, Svandová I et al. Elevated CSF-lactate is a reliable marker of mitochondrial disorders in children even after brief seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 101-8.

Klinická manifestace deficitu TMEM70

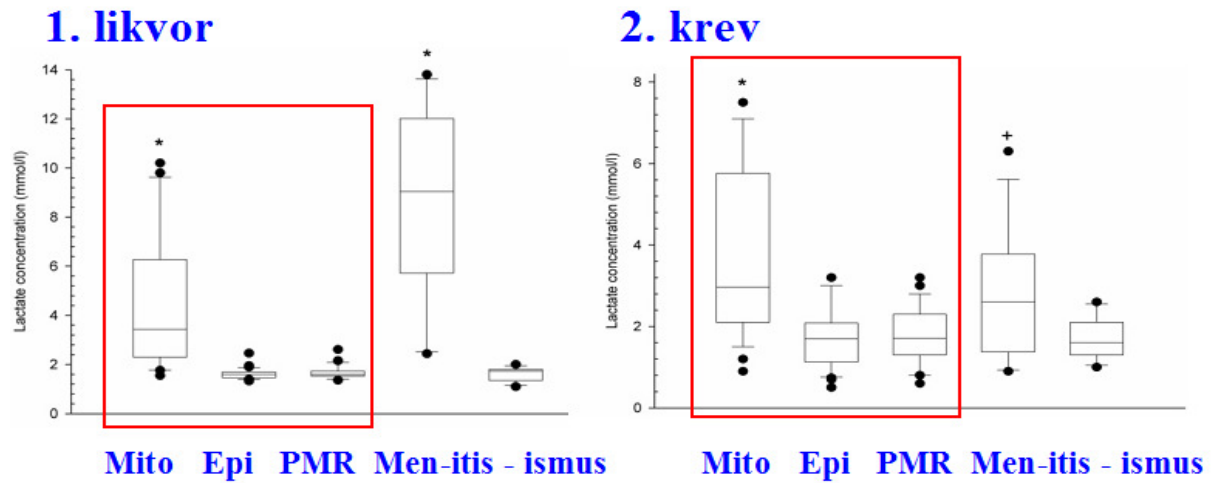
Jedná se o mitochondriální onemocnění popsáno poprvé na našem pracovišti v roce 1999, samotný gen byl identifikován v roce 2008. Protein TMEM70 je tzv. pomocným proteinem při sestavování a stabilizaci mitochondriální ATP-syntázy. Prezentujeme výsledky mezinárodní multicentrické studie shrnující klinická a laboratorní data od 48 pacientů s tímto onemocněním. Příznaky se manifestují již v novorozeneckém věku srdečním a respiračním selháním, hypertrofickou kardiomyopatií, plicní hypertenzí, mírnou obličejovou dysmorfii, metabolickým rozvratem s laktátovou acidózou a hyperamonémií (Obr.2.). Specifickým biochemickým nálezem je 3-metylglutakonová acidurie. Časná diagnóza, prevence a adekvátní terapie metabolických rozvratů je zásadní stran prognózy a vývoje dítěte. Kardiomyopatie má tendenci k spontánní regresii.

Magner M, Dvorakova V, Tesarova M et al. TMEM70 deficiency: Long-term outcome of 48 patients and suggested management recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38:583-4.

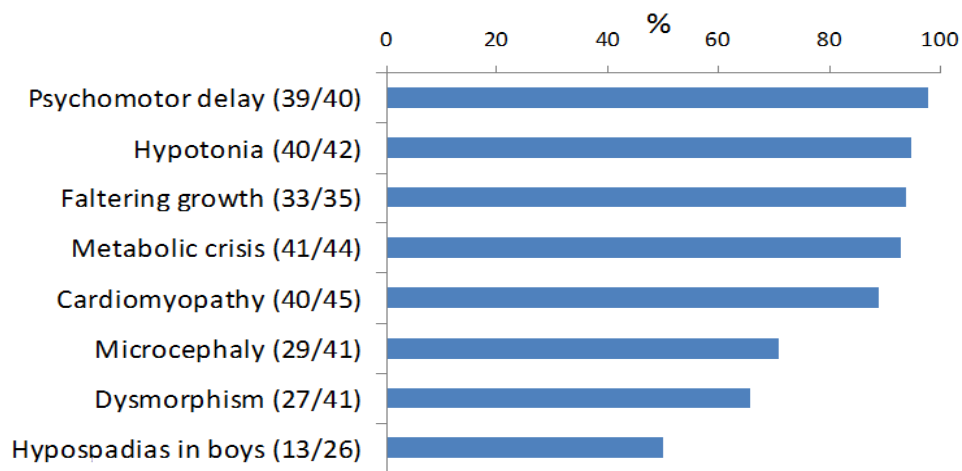
Leigh syndrom z deficitu SURF1 proteinu

Kritériem Leighova syndrom jsou symetrické nekrózy bazálních ganglií, případně mozkového kmene. Je výsledkem celé řady mitochondriálních onemocnění, v našich podmínkách se nejčastěji jedná o deficit SURF1 proteinu, který je důležitý pro sestavení komplexu IV, cytochrom *c* oxidázy. V souboru 41 pacientů s tímto onemocněním z našeho a polského pracoviště jsme prokázali genotypově-fenotypovou korelaci dle typu mutace – frameshift a nonsense mutace vedly k závažné formě s časným úmrtím, zatímco missense mutace vedly k mírnějšímu fenotypu.

Piekutowska-Abramczuk D, Magner M, Popowska E et al. SURF1 missense mutations promote a mild Leigh phenotype. *Clin Genetics*. 2009; 76:195-204.



Obr.1. Porovnání hladin laktátu mozkomíšním moku a v krvi u 24 dětí s mitochondriálním onemocněním, 32 dětí s epilepsií, 23 dětí s opožděním vývoje, 12 dětí s meningitidou a 16 dětí s meningismem. Zvýšená hladina laktátu v mozkomíšním moku rozliší děti s mitochondriálním onemocněním a děti s epilepsií jiné etiologie (Magner et al. 2011).



Obr.2. Frekvence klinických příznaků v souboru 48 dětí s deficitem TMEM70 (Magner et al. 2015).