

**Загальна характеристика
мітохондріальної патології.
Клініка, діагностика, лікування.**

Левенець Софія Сергіївна

Мітохондріальні захворювання

Гетерогенна група спадкових захворювань, яка характеризується патологією в системі мітохондрій (порушення структури, функцій мітохондрій), що призводить до органопатій тих органів, в яких вони максимально містяться.



1. Williams–Beuren 2. Del22q11 3. Rubinstein–Taybi syndrome

C. Other microdeletion syndromes (example) MedicalPlanet.su
– медицина для вас.



1. Fetus: 22nd week

2. 5 months

3. 8 years

D. Phenotype of duplication 5q at different ages

- Біохімічно мітохондропатії – це порушення ферментів або ферментних комплексів, безпосередньо залучених у виробництві хімічної енергії за допомогою окислювального фосфорилування.
- Існує дефіцит виробництва клітинної енергії внаслідок генетичного дефекту мітохондріальної ДНК.



АКТУАЛЬНІСТЬ

- значна розповсюдженість у вигляді полісиндромної патології з більш частим ураженням:
 - нервової системи
 - очей
 - серця
 - нирок
 - м'язової системи
 - ендокринних органів
- неефективне традиційне лікування
- сімейний характер патології (у випадку порушення окислювального фосфорилування) частоту дисфункції дихального ланцюга оцінюють від 1 на 5-10 тисяч до 4-5 на 100 тисяч новонароджених
- мають тенденцію до росту в геометричній прогресії
- виражена інвалідизація



Історична довідка

- 1962 рік - вперше відкриті мітохондріальні захворювання (описана хвороба Люфта у молодій жінки)
- 1960-1990р.р.- діагностика мітохондропатій визначалась тільки біохімічними і морфологічними критеріями
- 1988р. – вперше доведена роль мутації мт ДНК, закладені базисні принципи мітохондріальної патології.

Схема будови мітохондрії



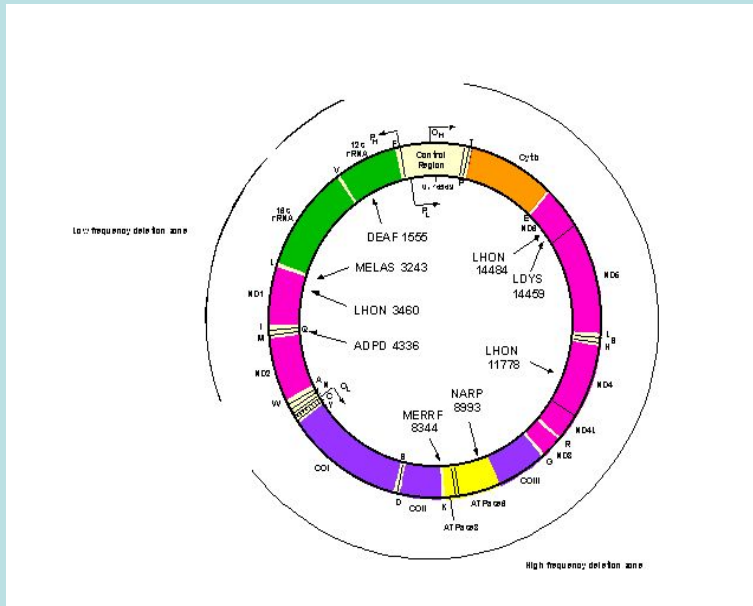
- Мітохондрія описана Альтманом понад 100 років тому, як бактерія – паразит.
- Мітохондрії – це унікальні енергетичні фабрики клітин: забезпечують майже 90% всієї енергії для потреби організму у вигляді молекул АТФ.

Будова мітохондрій :

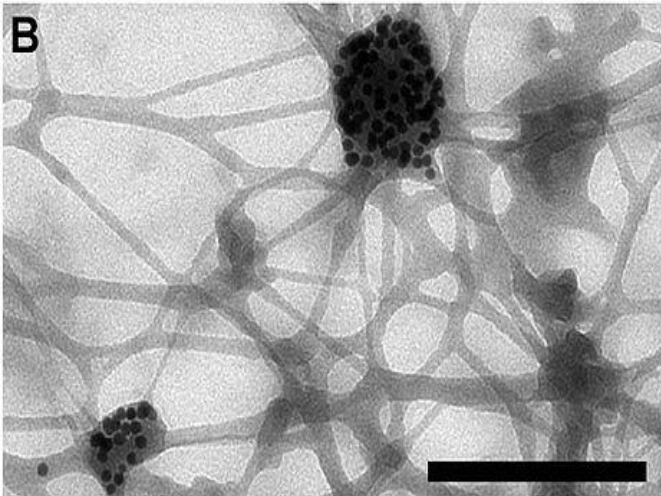
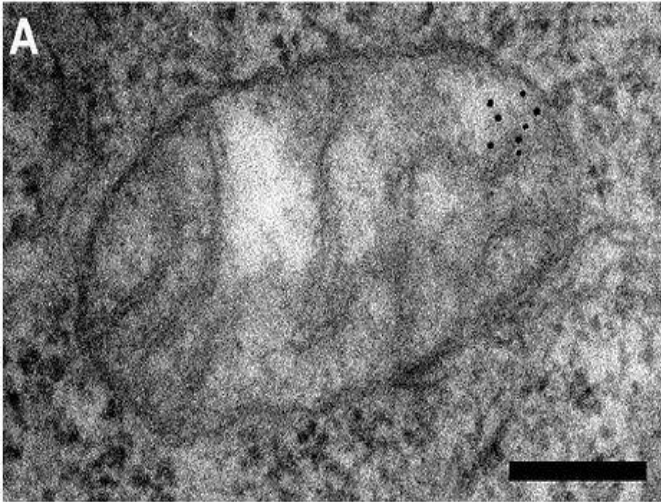
- Зовнішня мембрана: висока проникливість, відділяє органелу від цитоплазми клітини
 - Внутрішня мембрана: утворює крипти, містить 5 мультиферментних комплексів дихального ланцюга
 - Матрикс : протікають більшість біохімічних процесів окислювального фосфорилування і оновлення в дихальному ланцюзі
- Мітохондрії мають свої власні ДНК, РНК і рибосоми

Мітохондріальна ДНК (мт ДНК) – це:

- мікроскопічна молекула, яка включає 16569 пар нуклеотидів
- Кожна клітина містить від 2 до 20 кільцевих молекул мітохондріальної ДНК (мтДНК)
- складається з двох комплементарних ланцюгів протилежної орієнтації
- кодує 37 генетичних продуктів: 2 гени рРНК, 22 гени тРНК і 13 структурних генів



Мітохондріальна ДНК

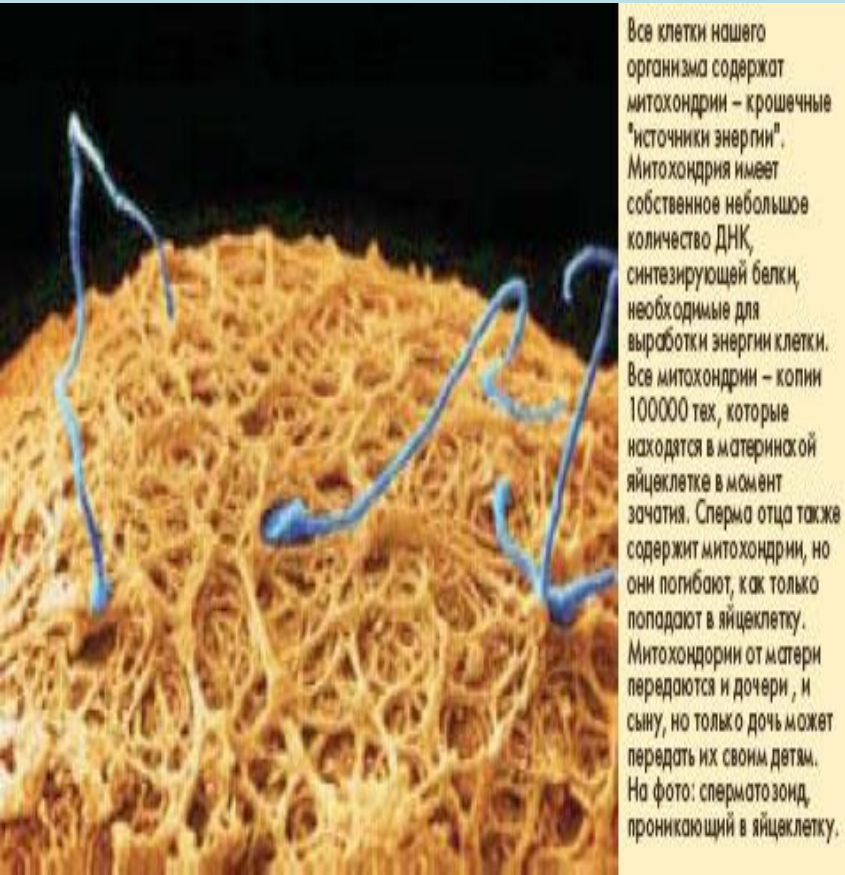


- Одночасно в клітині можуть співіснувати нормальний (дикий) і мутантний типи мтДНК, що прийнято позначати терміном гетероплазмія
- Обидва типи мтДНК в процесі поділу клітини розподіляються випадково між дочірними клітинами
- Тому в наступних поколіннях частина клітин можуть мати тільки нормальні мтДНК, частина – тільки мутантні, а третя частина - і ті і інші типи мтДНК
- Характерне материнське спадкування

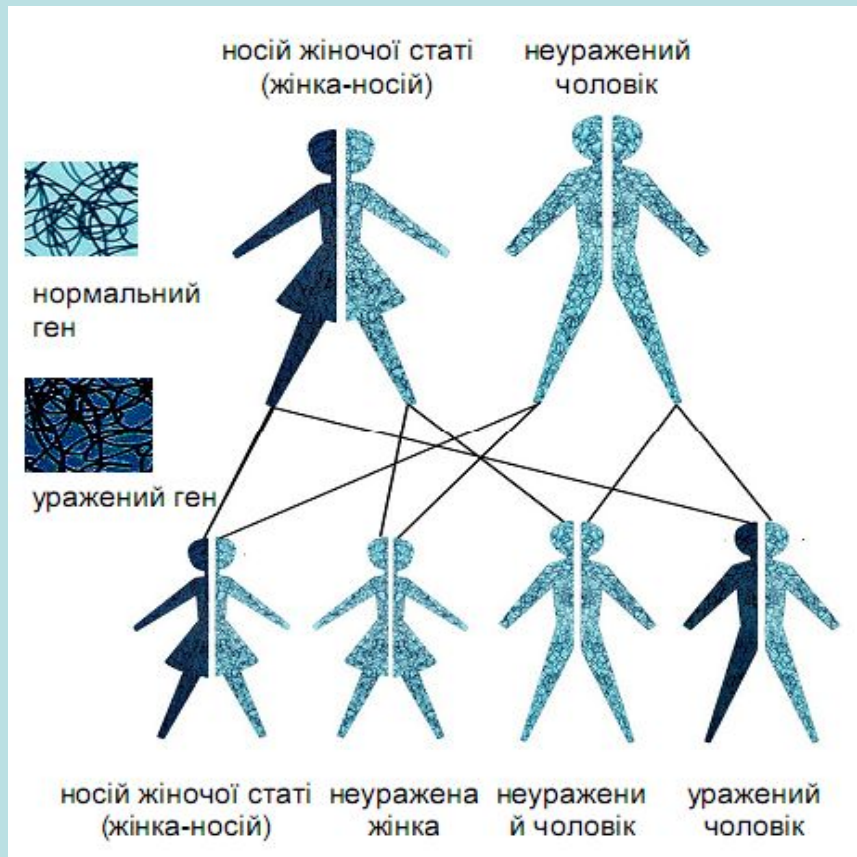
Материнське спадкування

Фізіологія материнського типу спадкування на відміну від менделівського типу полягає в тому, що під час запліднення при проникненні в яйцеклітину сперматозоїд втрачає хвіст з мітохондріями і мт ДНК. Тому в яйцеклітину попадає лише ядерна ДНК спермію. Подібний механізм зумовлює те, що патогенні мутації мт ДНК і викликані ними клінічні фенотипи передаються дітям лише від матері.

Випадків батьківської передачі мітохондріальних захворювань не задокументовано.

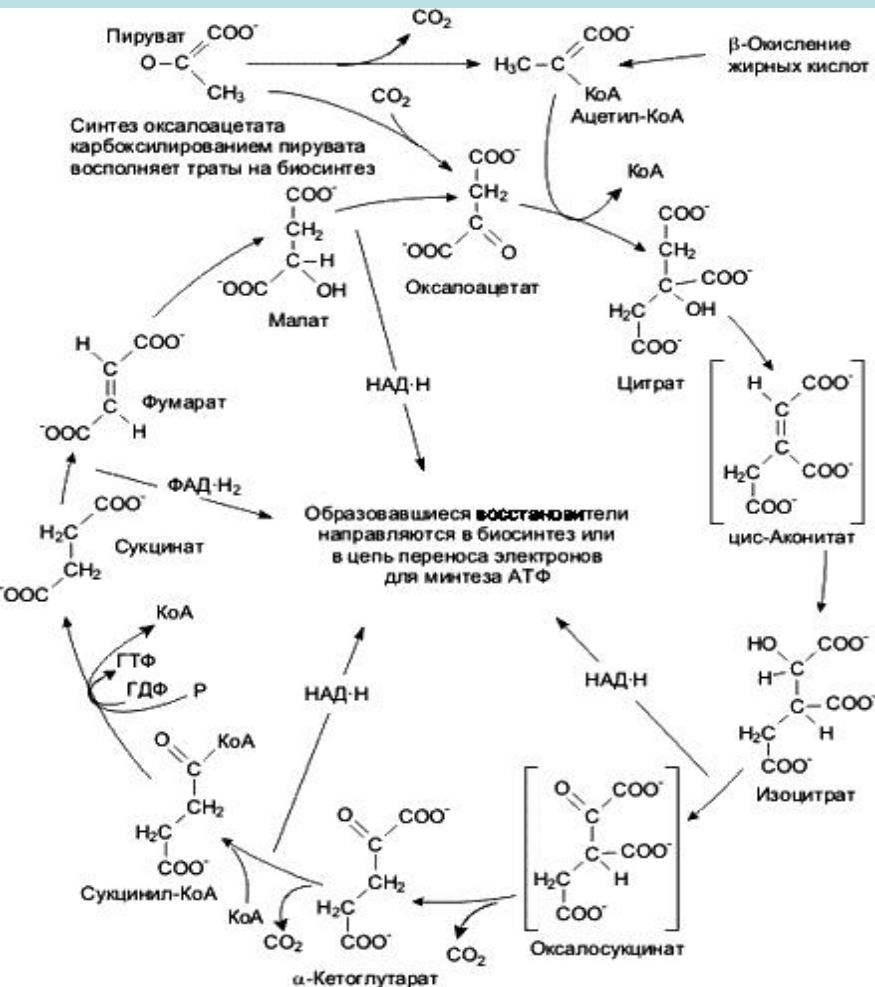


Тип успадкування мітохондріальних захворювань

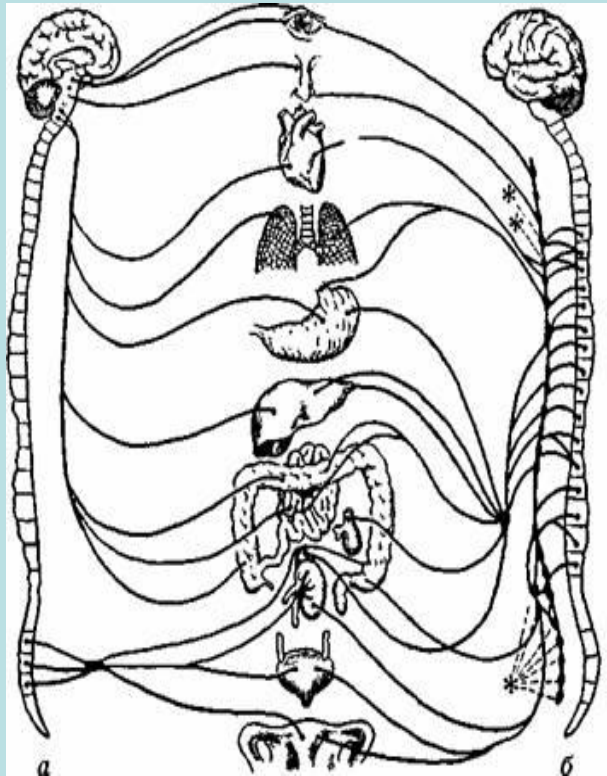


- **Може бути:**
 - Рецесивним
 - Домінантним
 - Х- зчепленим (при ураженні ядерної ДНК, особливо у дітей віком до 5 років)
 - Материнським, з варіабельною експресією або пенетрантністю

Етіопатогенез мітохондріальних захворювань



- Порушення процесу виробництва внутріклітинного синтезу АТФ, який носить назву окислювального фосфорилування
- Порушення оновлення в дихальному ланцюзі, який структурно складається з ферментних комплексів, що розміщуються у внутрішній мембрані мітохондрій
- Мутації 13 поліпептидних субодиниць дихального ланцюга, що кодуються генами мт ДНК



- Органи і тканини характеризуються різною залежністю від активності системи окислювального фосфорилування мітохондрій, і це зумовлює більш часте їхнє ураження при експресії патогенних мутацій мтДНК.

Найбільша залежність:

- ЦНС, включаючи органи зору
- міокард
- скелетні м'язи
- нирки
- ендокринні органи
- печінка

(подано в порядку зменшення)

Класифікація патогенних мтДНК мутацій

Молекулярно-генетична класифікація:

- **інсерція-делеція мтДНК**
 - зовнішня офтальмопатія
 - синдром Кернса-Сейра
 - синдром Пірсона
 - асиметричний птоз
 - двобічний птоз з офтальмопарезом та міотонією м'язів нижніх кінцівок
 - дилатаційна кардіоміопатія
 - NARP-синдром
- **мутації структурних генів**
 - синдром MERF
 - синдром MELAS
- **заміна основ з порушенням білкового синтезу в мітохондріях**
 - фумарова ацидемія
 - глутарова ацидемія

Класифікація мітохондріальних захворювань (Wallace, 1992)

1. Місенс-мутантні:

- Нейроофтальмопатія Лебера
- Пігментний ретиніт

2. Мутації у генах тРНК:

- синдром MERF
- синдром MELAS

3. Делеції або дуплікації мтДНК:

- зовнішня офтальмопатія
- синдром Кернса-Сейра
- синдром Пірсона
- асиметричний птоз
- двобічний птоз з офтальмопарезом та міотонією м'язів нижніх кінцівок
- дилатаційна кардіоміопатія
- NARP-синдром

Класифікація мітохондріальних захворювань (Wallace, 1992)

4. Мутації, що знижують число копій мтДНК:

- летальна інфантильна дихальна недостатність
- синдром молочно-кислого ацидозу

5. Мутації в ядерній ДНК:

- фумарова ацидемія
- глутарова ацидемія
- дефіцит ацил-Ко-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом
- дефіцит ацил-Ко-А-дегідрогенази жирних кислот з середнім вуглеводним ланцюгом
- дефіцит ацил-Ко-А-дегідрогенази жирних кислот з коротким вуглеводним ланцюгом
- підгостра некротизуюча енцефаломіопатія Лея
- прогресуюча склерозуюча полідистрофія Альперса
- трихополідистрофія Менкеса

- **Описано більш, як 100 точкових мутацій мтДНК і сотні перебудов мітохондріального геному.**

Захворювання основою яких є порушення функції окислювального фосфорилування:

Хвороба Альцгеймера (AD)

Хвороба Лебера(LHON),хворба Лебера і дистонія (LDYT)

Хвороба Паркінсона (PD)

Дитяча кардіоміопатія “плюс” (FICP)

Гастроінтестинальний рефлюкс (GER)

Інсуліннезалежний цукровий діабет (NIDDM)

Летальна дитяча мітохондріальна міопатія (LIMM)

Мітохондріальна міопатія (MM)

Синдром деменції і хореї (DEMCHOR)

Синдром раптової дитячої смерті (SIDS) та інші.



Найбільш часті органопатії при дефектах дихального ланцюга



- ЦНС: пре-, перинатальна енцефалопатія, епі-еквіваленти, епілепсія, полінейропатія.
- Очі: птоз, амбліопія, офтальмоплегія, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, ністагм, катаракта.
- Серце: гіпертрофічна кардіоміопатія, аритмії, порушення провідної системи.
- Печінка: прогресуюча печінкова недостатність, помірна гепатомегалія
- Селезінка: спленомегалія
- Нирки: тубулопатія Фанконі, нефрит, ниркова недостатність
- Шлунково-кишковий тракт: рецидивуюча блювота, діарея, атрофія ворсин, порушення екзокринної функції підшлункової залози.

Найбільш часті органопатії при дефектах дихального ланцюга

- Ендокринна система: низький ріст, цукровий діабет
- Кістковий мозок: панцитопенія, макроцитарна анемія
- Шкіра: раннє старіння, недостатній розвиток підшкірно-жирової клітковини
- Скелет: аномалії розвитку

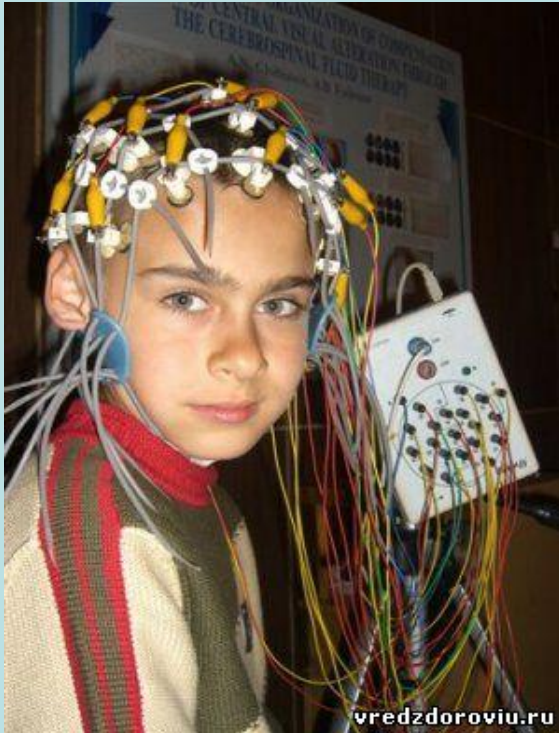


Клінічні особливості мітохондріальних захворювань



- Можуть проявлятися неповністю, так як в клітині 100-1000 мітохондрій, кожна з яких містить по 2-19 копій мтДНК, і якщо в деяких з них відбулися мутації, то інші компенсують функції дихання.
- Дефекти дихального ланцюга проявляються в будь-якому віці.
- Порушення внутрішньоутробного розвитку з розвитком внутрішньоутробної гіпотрофії і вад розвитку мозку
- Наявність у малих дітей енцефаломіопатії, у дорослих - міопатії

Методи дослідження мітохондріальних захворювань



- клініко-генеалогічний аналіз
- генетичний аналіз
- морфологічний аналіз (біопсія)
- біохімічний метод дослідження (лактат, піруват, КФК, ЛФ, аланін)
- додаткові методи дослідження (огляд очного дна, УЗД внутрішніх органів, ЕЕГ, РЕГ, ехо-ЕГ, КТ, МРТ)

Місенс-мутантні мітохондропатії

Синдром ЛЕБЕРА

“грім серед ясного неба”

зміни амінокислотного складу поліпептидів I-го комплексу дихального ланцюга

- Вперше описаний Теодором Лебером в 1971 році

- захворювання проявляється у віці 6 - 62 роки (частіше 11- 30 р.р.), розвивається гостро або підгостро

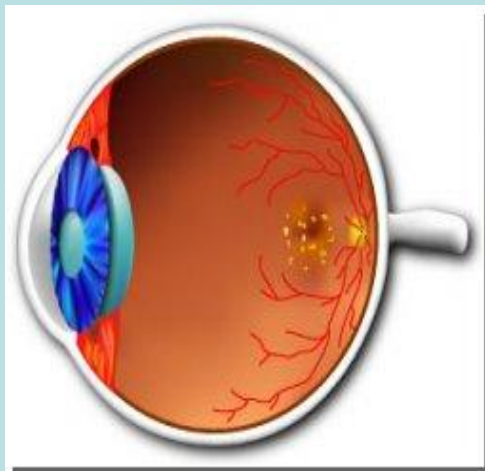
- перші прояви- різке зниження гостроти зору одного ока, а через 7-8 тижнів - іншого ока. Зниження гостроти зору швидко прогресує однак повна сліпота буває рідко

- в сітківці ока відмирають і не відновлюються світлочутливі клітини

- скарги: нечіткість зору при якому світлі, кращий зір при заході сонця, що зумовлено мікроангіопатією сітківки



Синдром Лебера



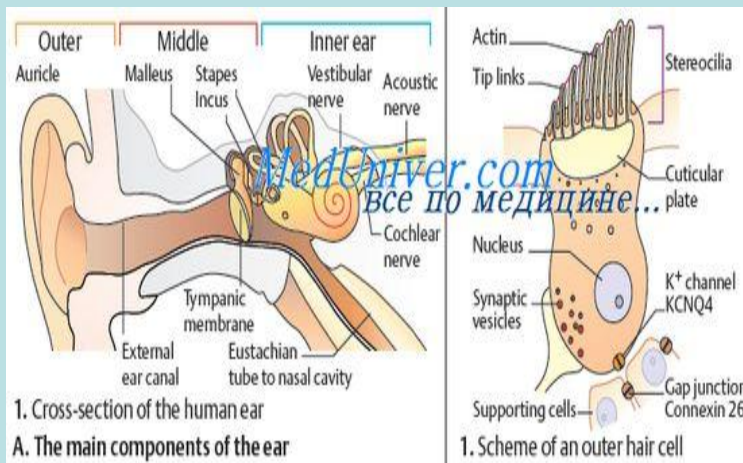
- Пораження очей поєднується з неврологічною симптоматикою: периферична полінейропатія, тремор, атаксія, спастичні парези, розумова відсталість, мігреноподібні головні болі.
- Можуть бути кістково-суглобові зміни: кіфоз, кіфосколіоз, арахнодактилія, спондилоепіфізарна дисплазія
- Прогресуюче протікання з можливою ремісією через 1-2 роки після початку хвороби або відновлення гостроти зору
- Диференційний діагноз: ретробульбарний неврит, лейкодистрофії, оптикохізмальний арахноенцефаліт та інші.

Мутації у генах тРНК

Синдром MERRF

міоклонус-епілепсія, “рвані червоні волокна”

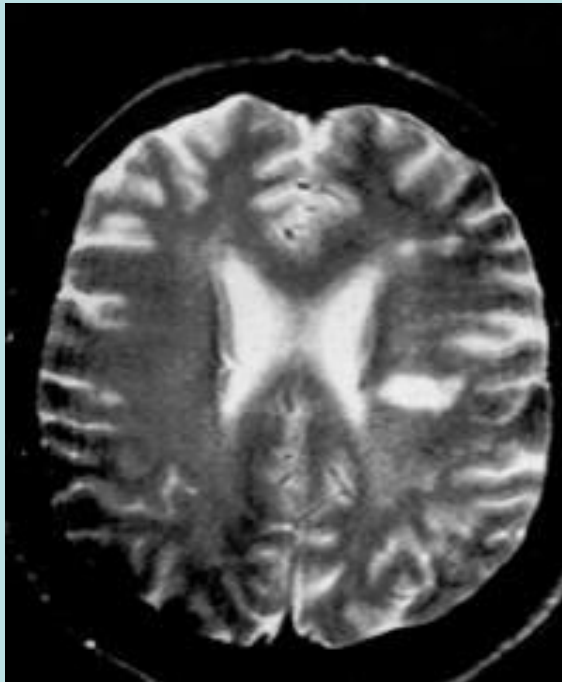
- Зумовлений точковими мутаціями в гені лізинової т-РНК в позиціях 8344, 8356 мтДНК



- Спадкується по материнській лінії з внутрісімейним поліморфізмом
- Початок захворювання – 3 - 65 років
- Ранні ознаки: швидка втомлюваність, біль в гомілкових м’язах, зниження пам’яті, уваги
- Характерний симптомокомплекс: прогресуюча міоклонус-епілепсія (раптове, швидке, короткочасне скорочення м’язів)
- сенсорні порушення (розлади вібраційної і м’язово-суглобової чутливості)

Синдром MERRF

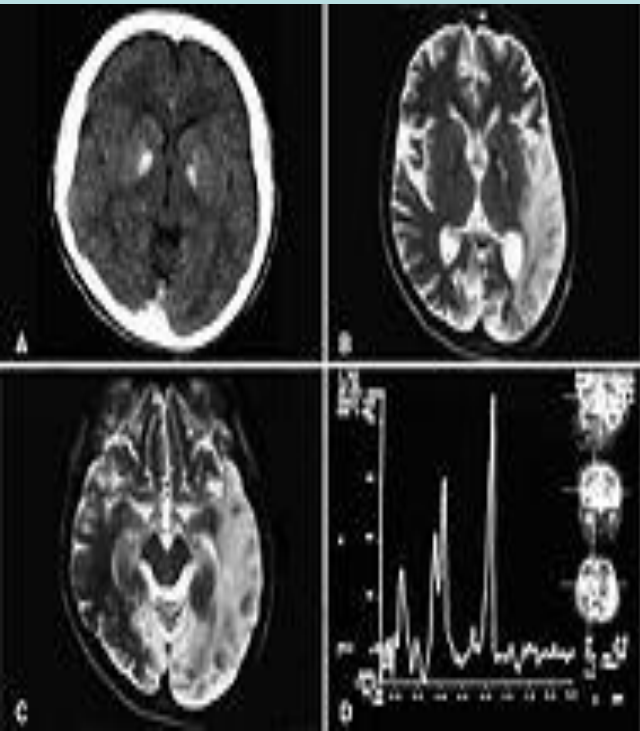
міоклонус-епілепсія, “рвані червоні волокна”



- генералізованні тоніко-клонічні судоми, атаксія, деменція, нейросенсорна глухота, атрофія зорових нервів
- лактат-ацидоз
- Підвищення білку в лікворі
- ЕЕГ – генералізовані комплекси “спайк-хвиль”
- КТ – атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв
- В біоптатах скелетних м’язів – *“рвані червоні волокна”*
- біологічне дослідження – дефекти ферментів дихального ланцюга (*недостатність 1, 3, 4 комплексів дихального ланцюга*)
- Диференційний діагноз: хвороба Гоше, синдром міоклонуса з нирковою недостатністю, хвороби накопичення...

Синдром MELAS

мітохондріальна міопатія - енцефалопатія-лактат-ацидоз,
інсультоподібні епізоди



- Зумовлений точковими мутаціями в нуклеотидах 3243, 3271 мтДНК
- Мутація найбільш часто зустрічається в скелетних і серцевому м'язах, печінці, нирках, підшлунковій залозі, мозочку і корі великих півкуль
- Спадкується по материнській лінії
- Початок захворювання – 6 -10 р.р. (маніфестація до 40 р.)

Синдром MELAS

мітохондріальна міопатія - енцефалопатія- лактат-ацидоз, інсультоподібні епізоди



- Ранні ознаки: судоми (фокальні пароксизми, генералізовані тоніко-клонічні напади, міоклонії, резистентні до терапії),
- Інсультоподібні епізоди: рецидивуючий біль голови, запаморочення, блювота, анорексія, вогнищева симптоматика, коматозні стани (гостра недостатність енергетичних субстратів в клітинах)

Синдром MELAS

- Характерні ознаки мітохондріальної недостатності – непереносимість фізичних навантажень – різке погіршення самопочуття, поява м'язової слабкості, міалгії



При комп'ютерній томографії головного мозку виявляються зони інфарктів, переважно в області гемісфер, що зумовлює неврологічну симптоматику.

Диференційний діагноз: синдром Лея (підгостра некротизуюча енцефалопатія), органічні ацидемії, гомоцистинурия, судинні аномалії

Делеції або дуплікації мтДНК

Синдром Кернса — Сейра



- Вперше описаний Кернсом в 1946 році
- найбільш високий вміст мутантної мітохондріальної ДНК знаходиться в скелетних м'язах і мозковій тканині (60-85%)
- менша кількість - в серці, печінці, нирках, гладких м'язах, лейкоцитах
- перші ознаки хвороби проявляються у віці від 4 до 14 років (до 20 років)

Синдром Кернса — Сейра



- основні клінічні прояви — прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт (симетричний, білатеральний птоз, обмеження руху очних яблук, іноді зниження гостроти зору)
- міопатичний синдром (через декілька років від початку птозу поява маскоподібного, гіпомімічного обличчя, зміни тембру голосу, поперхувань, втоми при тривалій мові)
- при фізичних навантаженнях поява міалгій, міотоній, тремору

Синдром Кернса — Сейра

- атріовентрикулярна блокада серця
- мозкова атаксія.
- ендокринні розлади: низький ріст, гінекомастія, гіпогонадізм, цукровий діабет, гіперальдостеронізм, гіпопаратиреоз
- кістково-сулобова система: кіфосколіоз, кранеосіностоз, метафізарна дисплазія
- порушення емалегенезу
- сечовивідна система: нирковий тубулярний ацидоз, синдром де Тоні-Дебре-Фанконі

Синдром Кернса — Сейра

- **Повна форма хвороби:**

- хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія
- пігментний ретиніт
- атріовентрикулярна блокада

- **Неповний форма:**

- I варіант:

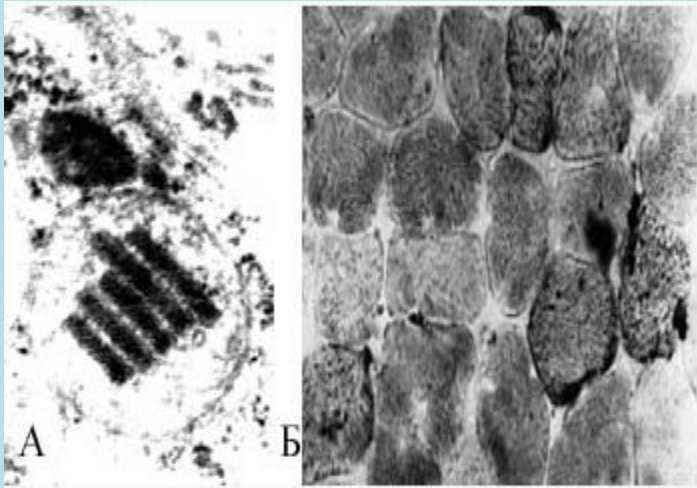
- хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія
 - міопатія низхідного типу + будь-який інший симптом

- II варіант:

- ізольована хронічна прогресуюча зовнішня офтальмоплегія

Диференційний діагноз : з іншими формами прогресуючих міопатій, синдром Толоза- Ханта, офтальмоплегічна мігрень, діабетична полінейропатія, міастенія

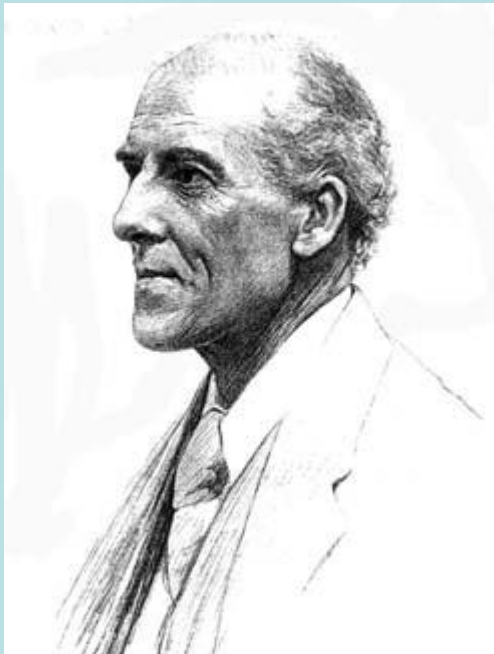
Синдром Кернса — Сейра



- При лабораторному обстеженні - підвищений рівень білку в спинномозковій рідині (більше 1 г/л).
- В крові і спинномозковій рідині збільшений вміст молочної і піровиноградної кислот.
- Характерна морфологічна ознака захворювання - наявність «рваних» червоних волокон (RRF), які знаходять при світловій мікроскопії м'язової тканини.

Синдром Пірсона

- Описаний Pearson в 1979 році
- в основі лежать делеції мтДНК
- більшість дітей не доживає до 4-х річного віку
- хворіє менше сотні дітей в усьому світі
- в періоді новонародженості - гіпотонія, гіпоглікемія, важкий лактатацидоз
- характерною ознакою є виражена сидеробластна анемія з вакуолізацією еритроїдних і мієлоїдних попередників
- дисфункція підшлункової залози, в подальшому з розвитком діареї і затримкою фізичного розвитку, іноді в поєднанні з інсулінзалежним цукровим діабетом



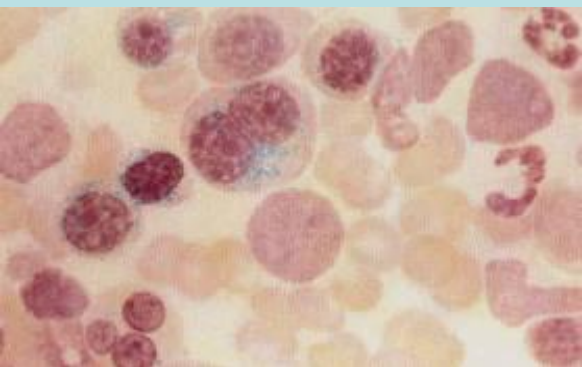
Синдром Пірсона



- макроцитарна анемія з нейтропенією і тромбоцитопенією.
- порушення перистальтики кишківника, блювота, гастропарез і псевдообструкція.
- недостатність функції печінки, стеатоз, гемосидероз, цироз

Синдром Пірсона

- **Лабораторне дослідження** - наявність лактатацидозу, комплексної органічної ацидурії, підвищення вмісту гемоглобіну F і збільшення активності аденозиндезамінази
- біопсія скелетних м'язів - характерні рвані червоні волокна і інші аномалії ультраструктури
- Підвищене співвідношення лактат/піруват в плазмі і аномалії ОФ (oxidative phosphorylation) в лімфоцитах підтверджує мітохондріальну природу хвороби



Синдром Пірсона

- по смертно виявляють порталну дилатацію, фіброз, холестааз і гепатоцелюлярний гемосидероз
- у пацієнтів, які прожили декілька років, в подальшому розвиваються ознаки синдрому Кернса-Сейра (Kearns-Sayre syndrome) з енцефаломієлопатичною офтальмоплегією, пігментною ретинопатією і церебелярним синдромом.
- вважають, що синдром Пірсона і синдром Кернса-Сейра мають загальний патогенетичний механізм.

Лікування мітохондріальних захворювань

- Кетогенна дієта (60% енергії- жир) + янтарна кислота
- уникнення довготривалого голодування та багато-вуглеводної їжі
- адекватне застосування рідини, електролітів
- уникнення тривалих великих фізичних навантажень
- виключення препаратів і процедур, які здатні гальмувати енергетичний механізм (барбітурати, препарати вальпроєвої кислоти, хлорамфенікол)
- попередження кислотно-радикального ушкодження мітохондріальних мембран (вітаміни С і Е)



Лікування мітохондріальних захворювань

Патогенетичне:

(Спрямоване на підвищення активності дихальної ланки мітохондрій):

- кофермент Q10 (4,3мг/кг в добу)
- сукцинат натрію (6гр / добу)
- вітаміни К1(філоквінон) 0,4 мг/кг, К3(менадіон) 1 мг/кг ,С 50-60 мг/кг
- Ідебенон (90мг/ добу)
- L- карнітин чотирма дозами по 50-100-200 мг/кг/добу під контролем РН крові
- Кортикостероїди (механізм дії неясний)
- Дихлорацетат (від15 до в добу) – стимулює активність ПВК-дегідрогенази, зменшення рівня лактату і аланіну плазми крові



Симптоматичне: аналгетики, протисудомні, седативні, інфузії соди і.

Дякую за увагу!



