

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu cz. 1**

22-24.02.2021, *on line*

Choroby mitochondrialne - obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie i monitorowanie

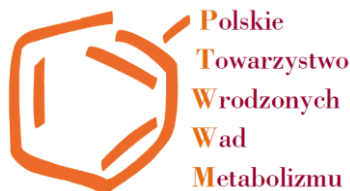
Jolanta Sykut-Cegielska

Klinika Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii

Instytut Matki i Dziecka

Polskie Towarzystwo

Wrodzonych Wad Metabolizmu



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



www.edu-metgen.imid.med.pl

AUTONOMICZNE ORGANELLA

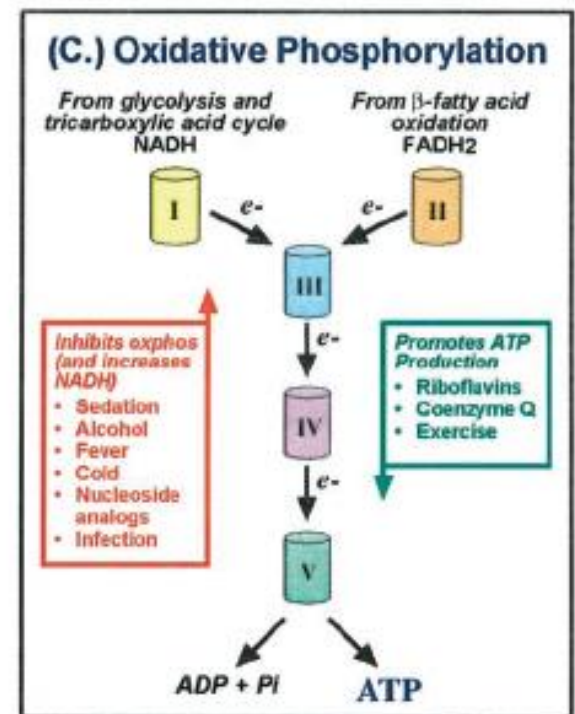
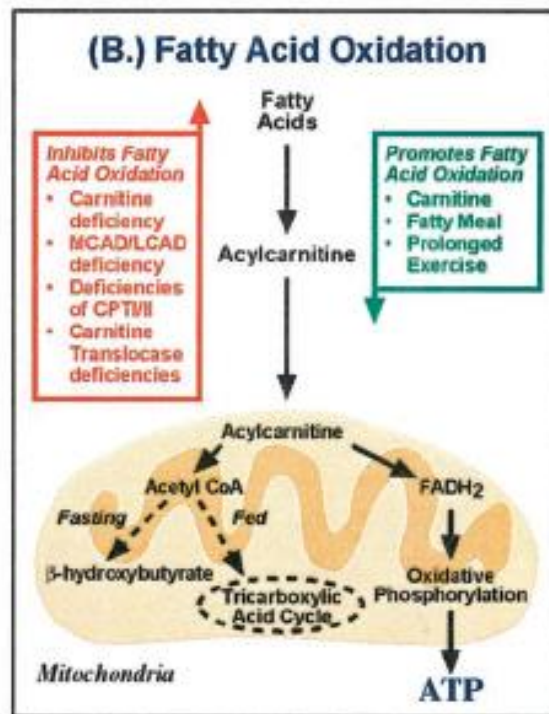
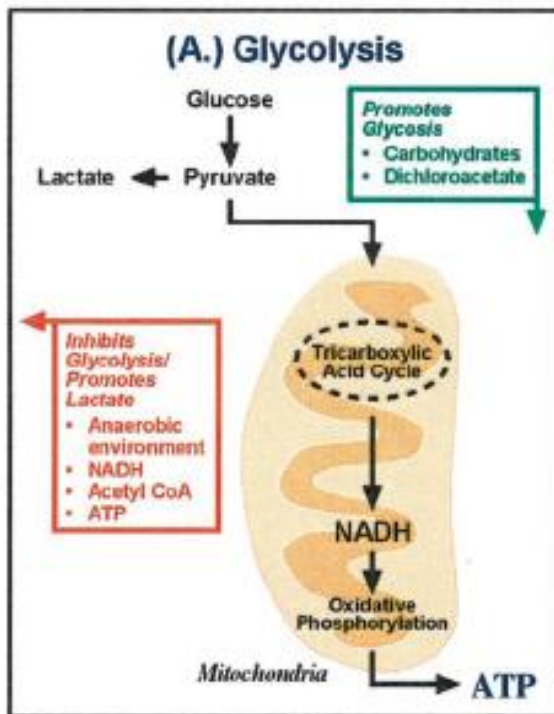
- Własne koliste DNA
- Zdolność:
poruszania się, podziału i
łączenia, zmiany kształtu i
wielkości
- Odgraniczenie od cytosolu
podwójną błoną



FUNKCJE

- Produkcja i kumulacja energii (OXPHOS)
- Spalanie tłuszczów i węglowodanów
- Metabolizm ketonów
- Cykl mocznikowy (początek)
- Synteza hemu i steroidów (białko STAR)
- Produkcja ciepła
- Rola w apoptozie, starzeniu się, regulacji metabolizmu komórki (sygnał Ca)

Wytwarzanie energii



Patogeneza choroby mitochondrialnej

Zaburzona produkcja energii = zmniejszona produkcja ATP

Niewystarczająca podaż energii



Choroba mitochondrialna:

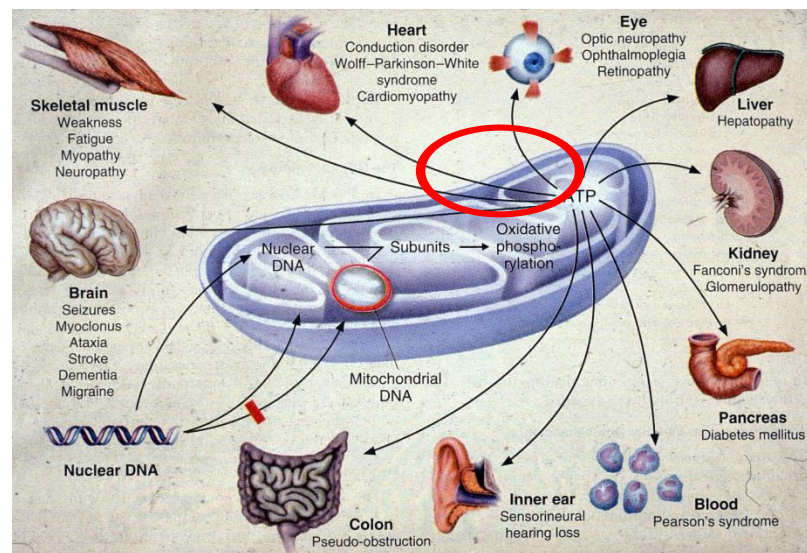
W każdym wieku

Każdy objaw kliniczny o różnym nasileniu

Każda konstelacja objawów

Każdy przebieg kliniczny

Każdy tryb dziedziczenia



Johns DR. Mitochondrial DNA and Disease. N Engl J Med 1995; 333:638-644

Definicja choroby mitochondrialnej

Genetycznie uwarunkowane*

zaburzenia procesu fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS) zlokalizowane w mitochondriach
lub inne zaburzenie struktury i funkcji mitochondrium**

**ponad 1000 różnych genów;
w tym tylko ok. 400 znanych*

****wg Rahman, Lancet 2018**

Choroba mitochondrialna

- Zaburzenia OXPHOS (podjednostki lub assembly factors)
- Defekty mitochondrialnego DNA, RNA lub syntezy białek
- Defekty w generowaniu substratów dla OXPHOS
- Defekty kofaktorów enzymów mito
- Defekty mitochondrialnej homeostazy (*fusion & fission*)

Diagnostyka chorób mitochondrialnych

- Fenotyp kliniczny (MELAS, MERRF, CPEO, KSS, zespół Leigha)
- Biopsja mięśnia (włókna RRF, deficyt COX)
- Badanie OXPHOS (kompl. I-IV)
- Immunohistochemia (kompl. *PDHC*, inne)
- Identyfikacja mutacji w genach jądrowych lub mtDNA

Diagnostyka chorób mitochondrialnych cd.

- MRI z **MRS mózgu – KWAS MLEKOWY**
- Oznaczyć kwas mlekowy we krwi, moczu, CSF

Kwasica mleczanowa

- we krwi $> 20 \text{ mg\%}$, w CSF $> 18 \text{ mg\%}$
 $\text{mmol/L} = \text{mg\%} \times 0,11$
pobranie bez stazy, w spokoju
- Przyczyny wtórne (hipoksja, sepsa, wstrząs, po drgawkach, wysiłku)
- Przyczyny pierwotne – defekty łańcucha oddechowego, cyklu Krebsa, PC, PEPCK, PDH, LCHAD, acydemie organiczne, GSD, deficyt biotynidazy itd.
- Ciągła/przejęściowa, po posiłku/na czczo

Choroby mitochondrialne

Kryteria Nijmegen:

objawy mięśniowe (z hist-pat)

objawy z OUN

objawy wielonarządowe

badania metaboliczne i obrazowe

morfologia mięśnia

Grupa parametrów	Parametr/objaw	Punktacja/parametr	Maximum pkt w podgrupie A,B,C
I. Objawy kliniczne (maximum A+B+C = 4 punkty)			
A. Objawy ze strony mięśni	Oftalmoplegia	2	2
	Twarz miopatyczna	1	
	Nietolerancja wysiłku	1	
	Oslabienie mięśniowe	1	
	Rabdomioliza	1	
	Nieprawidłowy zapis EMG	1	
B. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego	Opóźnienie rozwoju	1	2
	Utrata nabytych umiejętności	1	
	Epizody udaro-podobne	1	
	Migrena	1	
	Drgawki	1	
	Mioklonie	1	
	Ślepotą korową	1	
	Objawy piramidowe	1	
	Objawy pozapiramidowe	1	
	Uszk pnia mózgu (oddech, połykanie)	1	
C. Choroba wielonarządowa	Układ krwiotwórczy	1	3
	Przewód pokarmowy	1	
	Hormony/wzrost	1	
	Serce	1	
	Nerki	1	
	Wzrok	1	
	Słuch	1	
	Neuropatia	1	
	Nawracające/rodzinne objawy	1	
	II. Badania metaboliczne i obrazowe (maximum 4 punkty)		
- ↑ kwas mlekowy (wielokrotny pomiar)		2	4
- ↑ stosunek kwasu mlekowego do pirogronowego		1	
- ↑ alanina		2	
- ↑ kwas mlekowy w CSF		2	
- ↑ białko w CSF		1	
- ↑ alanina w CSF		2	
- ↑ metabolity cyklu Krebsa w moczu		2	
- acyduria etylomalonowa (EMA), metyloglutakonowa (3-MGA)		1	
- zmiany udaropodobne w MRI głowy		1	
- zespół Leigha w MRI głowy		2	
- wzrost mleczanów w MRS głowy		1	
III. Morfologia mięśnia (maximum 4 punkty)			
- włókna RRF lub BRF (blue ragged fibers)		4	4
- włókna COX-ujemne		4	
- ↓ reakcja barwna na COX		4	
8- ↓ reakcja barwna na SDH		1	
Naczynia krwionośne SDH-dodatnie		2	
Nieprawidłowa ultrastruktura mitochondriów		2	

Skala: 1 pkt: ch.m. mało prawdopodobna; pkt 2-4: ch.m. możliwa; pkt 5-7: ch.m. prawdopodobna; 8-12: ch.m. zdefiniowana. MRI – rezonans magnetyczny; MRS – spektroskopia rezonansu magnetycznego; COX – oksydaza cytochromowa; SDH – dehydrogenaza bursztynianowa; CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy.

Kliniczne podejrzenie choroby

Dane z badania podmiotowego,
przedmiotowego i wyniki badań dodatkowych

Potwierdzenie rozpoznania

Wykrycie dalszych specyficznych
objawów (np. w testach).

Wyniki neuroobrazowania, EKG i innych
biomarkerów.

Wykrycie obniżonej aktywności
kompleksów łańcucha oddechowego w
mięśniu i/lub fibroblastach skóry..

Wykrycie patogennych mutacji w genach
transporterów lub podjednostek łańcucha
oddechowego (nDNA lub mDNA).



Review paper • doi: 10.34783/jmotherandchild.20202402si.2005.000004 • 24(2) • 2020 • 1-8

Journal of Mother and Child

THE SWITCH IN THE DIAGNOSIS OF MITOCHONDRIAL DISEASES FROM THE CLASSICAL ‘FUNCTION FIRST’ TO THE NGS- BASED ‘GENETICS FIRST’ DIAGNOSTIC ERA

Wolfgang Sperl*, Saskia Wortmann, René G. Feichtinger, Johannes A. Mayr

Department of Pediatrics, University Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Austria

Zespół objawów z niedoboru energii

Encefalomiopatie mitochondrialne
uszkodzenie OUN (czasem już prenatalne)
zaburzenia wielonarządowe: OUN, mięśnie, mięsień sercowy, wątroba, narząd wzroku
heterogeny obraz kliniczny: „wiotkie” dziecko, wrodzona miopatia, nieprawidłowy tor oddychania, drżenia, mioklonie, drgawki, anoreksja, wymioty, zahamowanie rozwoju fizycznego, dysmorfia (w PDH), kardiomiopatia (defekty łańcucha oddechowego), stłuszczenie wątroby (w PC), torbielowatość nerek (w GA II)

Encefalomiopatie mitochondrialne - cd

- inne objawy neurologiczne: głuchota neurosensoryczna (w DIDMOAD), oftalmoplegia zewnętrzna (w CPEO), *stroke-like episodes* (w MELAS), neuropatia obwodowa (w delecjach), ataksja (w NARP), włókna RRF (w MERRF)
- biochemicznie: podwyższony poziom mleczanu we krwi, moczu i płynie m-r, zwiększona luka anionowa lub alkalozia oddechowa (w z. Leigha)
- brak skutecznego leczenia

Deficyt kompleksu IV łańcucha oddechowego - oxydazy cytochromu C (COX)

- W populacji polskiej **najczęstsza przyczyna zespołu Leigha** – mutacje w białkach opiekuńczych i odpowiedzialnych za składanie kompleksu
 - *SURF1*: mut. 845-846delCT
 - *SCO2*: mut. 1541G>A; gwałtownie postępująca kardiomiopatia
 - *COX10*, *COX15*, *LRPPRC*, *PET100* i inne

MELAS

Myoclonic Encephalopathy

Lactic Acidosis

Stroke-like episodes

- Najczęstsza encefalopatia mitochondrialna
- A3243G w genie tRNA LEU
- Ujawnienie kliniczne gł. u młodych dorosłych (<40rż)
- Objawy: bóle głowy, wymioty, hemiplegia, ślepotą, drgawki, niski wzrost, epizody udaropodobne (zaburzenie metabolizmu energetycznego komórek mózgowych i mikroangiopatia)

Deficyt CoQ10

- Pierwotny
 - Wrodzone choroby upośledzające syntezę CoQ10
(6 deficytów enzymatycznych)
- Wtórny
 - Defekty wit. B6-zależne: deficyty ETF i ETFDH
(GA II) i defekt APTX
 - Niedobory żywieniowe
 - Statyny

Fenotypy deficytu CoQ10

- **Zespół nerczycowy sterydooporny**
- Encefalomiopatia (padaczka lekooporna, wiotkość, CK)
- Ciężka choroba wielonarządowa (encefalomiopatia, hepatopatia, niewydolność nerek)
- Izolowana miopatia
- Ataksja mózdkowa
- MRI: zanik mózgu, mózdku, *stroke-like*, zmiany w jądrach podstawy

Próby leczenia w chorobach mitochondrialnych trudności w badaniach klinicznych (gł. opisy przypadków)

- Choroby rzadkie
- Heterogeny obraz kliniczny
- Postępujący przebieg
- Brak biomarkera

Cel leczenia w chorobach mitochondrialnych

- Poprawa funkcjonowania mitochondriów
- Leczenie efektów dysfunkcji mitochondriów
- Złagodzenie objawów klinicznych gł. w sytuacjach stresu fizjologicznego
- Unikanie toksyn mitochondrialnych

Pharmacologic Category	Toxin	Action	Symptoms
1. Anticonvulsants	Valproate (Depakote)	Sequesters carnitine; decreases fatty acid oxidation, Krebs, ETC activity and oxidative-phosphorylation; complex IV inhibition	Hepatopathy
2. Psychotropic			
a. Antidepressants	Amitriptyline (Elavil)	Causes autonomic dysfunction	
	Amoxapine		
	Fluoxetine (Prozac)		
	Citalopram (Cipramil)		
b. Antipsychotics	Chlorpromazine (Thorazine)		
	Fluphenazine (Prolixin)		
	Haloperidol (Haldol)		
	Risperidone (Risperdol)		
c. Barbituates	Phenobarbital	Reduces mito protein synthesis; dec # and size of mitochondria	
	Secobarbital (Seconal)	Inhibits NADH dehydrogenase (complex I)	
	Butalbital (Fiorinal)		
	Amobarbital (Amytal)		
	Pentobarbital (Nembutal)		
d. Anxiety meds	Alprazolam (Xanax)		
	Diazepam (Valium, Diastat)		
4. Cholesterol meds	Statins	Reduce endogenous coenzyme Q10	Myopathy
	Bile acids-cholestyramine	Inhibits ETC	
	Ciprofibrate	Inhibits complex I	

	Fenofibrate		
5. Analgesic/anti-inflammatory	ASA (Aspirin)	Inhibits ETC and uncouples oxidative-phosphorylation	Reye syndrome (hepatic failure)
	Acetaminophen (Tylenol)	Increases oxidative stress	Hepatopathy
	Indomethacin (Indocin)		
	Naproxen (Aleve)		
	Diclofenac		
6. Antibiotics	Tetracycline, minocycline	Inhibit beta-oxidation; inhibit mito protein synthesis	
	Chloramphenical	Inhibits mito protein synthesis	
	Aminoglycosides	Impair mtDNA translation	Hearing loss; cardiac toxicity; renal toxicity
	Linezolid (Zyvox)		Lactic acidosis, optic and peripheral neuropathy
7. Anti-arrhythmic	Amiodarone	Inhibits beta-oxidation	
8. Steroids		Reduce transmembrane mito potential	Reports of deterioration in Kearns-Sayre syndrome
9. Anti-viral	Interferon	Impairs mtDNA transcription	
10. Anti-retroviral	Zidovudine	Impairs mtDNA replication which causes mtDNA depletion; decreases complex I and IV activity	Carnitine deficiency; lactic acidosis; lipodystrophy; neuropathy; myopathy; hepatic dysfunction
11. Cancer meds	Doxorubicine (Adriamycin)		
	Cis-platinum	Impairs mtDNA transcription	Hearing loss; cardiac toxicity; renal toxicity
	Tamoxifen		

12. Diabetes meds	Metformin	Inhibits oxidative-phosphorylation; enhanced glycolysis	Lactic acidosis
13. Beta-blockers		Causes oxidative stress	Decreased exercise tolerance
14. Immunizations		No scientific data on oxidative- phosphorylation adverse effects	

[Cochrane Database Syst Rev.](#) 2012 Apr 18;(4):CD004426. doi: 10.1002/14651858.CD004426.pub3.

Treatment for mitochondrial disorders.

[Pfeffer G](#)¹, [Majamaa K](#), [Turnbull DM](#), [Thorburn D](#), [Chinnery PF](#).

AUTHORS' CONCLUSIONS:

Despite identifying eight new trials there is currently no clear evidence supporting the use of any intervention in mitochondrial

disorders. Further research is needed to establish the role of a wide range of therapeutic approaches. We suggest further research should identify novel agents to be tested in homogeneous study populations with clinically relevant primary endpoints.

Projekt POWER

„Choroby genetycznie uwarunkowane– edukacja i diagnostyka”

**Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów
z wrodzonymi wadami metabolizmu cz. 1**

22-24.02.2021, *on line*

Dziękuję za uwagę!

www.edu-metgen.imid.med.pl