

Синдром Кернса - Сейра



Синдром Кернса — Сэйра (англ. Kearns–Sayre syndrome, сокращённо KSS) — митохондриальная миопатия с типичным началом до 20-летнего возраста. KSS является более серьезным синдромным вариантом хронической прогрессирующей внешней офтальмоплегии (сокращенно CPEO), синдром, который характеризуется изолированным поражением мышц, контролирующих движения век (поднимающая верхнее веко, круговая мышца глаза) и контролирующих движения глаз (экстраокулярных мышц). Это приводит к птозу и офтальмоплегии соответственно. KSS включает в себя триаду уже описанных: CPEO, двустороннюю пигментную ретинопатию и блокаду сердца. Другие области участия может включать в себя мозжечковую атаксию, проксимальную мышечную слабость, глухоту, сахарный диабет, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз или другие эндокринные нарушения[1]. В обоих этих заболеваниях, вовлечение мышц может начаться односторонним, но всегда развивается в двусторонний дефицит, и, конечно является прогрессирующим Тип наследования: митохондриальное заболевание.



История

Это триада СРЕО, двусторонняя пигментная ретинопатия и блокада сердца была впервые описана в докладе о случае у двух пациентов в 1958 году доктором медицинских наук Томасом П. Кернс, (англ. Thomas P. Kearns) и доктором медицинских наук Джорджем Помероя Сейр (англ. George Pomerooy Sayre). Вторым случай был опубликован в 1960 году Ягером и соавторами, которые сообщили об этих симптомах у 13-летнего мальчика. Предыдущие случаи внезапной смерти пациентов с СРЕО были опубликованы, как от сердечной аритмии. Другие случаи отмечали особую пигментацию сетчатки, но ни одна из этих публикаций не была документирована как три патологии, возникающие вместе в качестве генетического синдрома. Кернс опубликовал определяющий случай в 1965 году, описывающий 9 несвязанных случаев этой триады. В 1988, была впервые выявлена связь между KSS и крупномасштабными удалениями мышечной митохондриальной ДНК (сокращенно мтДНК). После этого открытия, многочисленные делеции в митохондриальной ДНК были связаны с развитием КСС.

Синдром Кернса — Сейра происходит спонтанно в большинстве случаев. В некоторых случаях была передача по наследству посредством митохондриального, аутосомно-доминантного, или аутосомно-рецессивного наследования. У него нет пристрастия к расе или полу, и нет никаких известных факторов риска. По состоянию на 1992 было всего 226 случаев, зарегистрированных в опубликованной литературе.[10]. По состоянию на 2017г. получены данные о том, что при синдроме Кернса – Сейра не прослеживается наследственная передача данной патологии, заболевание регистрируется в виде единичных случаев.

Подавляющее большинство случаев болезни — спорадические. Родственники пациентов обычно здоровы. У обследованных матерей (митохондриальный геном передается ребенку от матери), за редким исключением, митохондриальная мутация не была выявлена. Лица мужского и женского пола болеют приблизительно с одинаковой частотой (соотношение 1:1). Первые признаки болезни появляются в возрасте от 4 до 18 лет.

Спорадический характер заболевания может быть объяснен с двух позиций: 1) крупные перестройки ДНК происходят после оплодотворения яйцеклетки и поражают главным образом соматические, а не половые клеточные клоны; 2) овоциты, содержащие делеции мтДНК, после оплодотворения не способны к развитию эмбриона. Данная концепция объясняет уникальные наблюдения, констатировавших случаи рождения здоровых детей у больных с синдромом Кернса - Сейра.

Клиническая манифестация синдрома Кернса - Сейра относится ко второму или даже третьему третьему десятилетию десятилетию жизни. При этом чем раньше проявляется заболевание, тем оно носит более генерализованный характер и имеет худший прогноз. Диффузные патологические изменения в митохондриях различных органов и тканей объясняют мозаичность клинической картины с вовлечением различных органов и систем.

Признаки и симптомы

Первым симптомом этого заболевания является односторонний птоз, или проблемы при открытии век, который постепенно прогрессирует и приводит к двустороннему птозу. Когда птоз усиливается, пострадавший обычно запрокидывает шею, поднимая подбородок в попытке предотвратить окклюзию зрительной оси опустившимися веками. Наряду с коварным развитием птоза, движения глаз в конечном итоге становятся ограниченными, в результате чего, лицо больше полагается на поворот головы из стороны в сторону или вверх и вниз для просмотра объектов в периферическом поле зрения.

Пигментная ретинопатия.

KSS приводит к пигментации сетчатки, прежде всего, в задней части глазного дна. Наблюдается диффузная депигментация пигментного эпителия сетчатки с наибольшим эффектом в жёлтом пятне. Этим KSS отличается от пигментного ретинита, где пигментируется периферия. Вид сетчатки при KSS аналогичен тому, которое наблюдалось при миотонической дистрофии типа 1 (сокращенно DM1). Умеренная куриная слепота может наблюдаться у пациентов с KSS. Потеря остроты зрения, как правило, мягкая и происходит только у 40-50 % больных.

Нарушения сердечной проводимости.

Это чаще всего происходит после образования птоза и офтальмоплегии.

Атриовентрикулярная блокада (сокращенно «AV») является наиболее распространенным дефицитом сердечной проводимости. Это часто прогрессирует до третьей степени желудочковой блокады, которая является полным блокированием проводимости от предсердия в желудочек. Симптомы сердечной блокады включают обморок, непереносимость физических нагрузок и брадикардию

Церебральная фолатная недостаточность.

У пациентов с синдромом Кернса — Сейра очень часто обнаруживается церебральная фолатная недостаточность - синдром, при котором уровни 5-MTHF в спинномозговой жидкости снижены, несмотря на нормальные уровни фолиевой кислоты и 5-MTHF в плазме крови. Назначение фолиевой кислоты может в некоторых случаях облегчить симптомы недостаточности и даже скорректировать наблюдаемые на снимках мозга отклонения, особенно если терапия была начата на ранних стадиях заболевания. Предполагаемая причина церебральной фолатной недостаточности у пациентов с синдромом Кернса-Сейра - дисфункция сосудистого сплетения, нарушающая поступление фолатов в спинномозговую жидкость.

Другие.

Согласно описанию заболевания, представленному Кернс в 1965 году, а также описаниям в более поздних публикациях, некоторые симптомы возникают не у всех пациентов. Среди этих симптомов - слабость мышц лица, глотки, туловища и мышц конечностей, потеря слуха, небольшой рост, электроэнцефалографические изменения, мозжечковая атаксия и повышенный уровень белка в спинномозговой жидкости.

Генетика

KSS является результатом делеций в митохондриальной ДНК (мтДНК), которые вызывают определённый фенотип. мтДНК передается исключительно от яйцеклетки матери.[15] Митохондриальная ДНК состоит из 37 генов, найденных в одной кольцевой хромосоме размерностью 16569 спаренных оснований в длину. Среди них 13 генов кодируют белки дыхательной цепи переноса электронов(сокращенно «ЭТЦ»), 22 кодируют транспортировку РНК (тРНК) и два кодируют ряд больших и малых субъединиц, которые образуют рибосомные РНК (рРНК). 13 белков, участвующие в ЭТЦ в митохондриях, необходимы для окислительного фосфорилирования. Мутации в этих белках приводит к нарушениям производства энергии в митохондриях. Этот дефицит клеточной энергии быстрее всего проявляется в тканях, которые сильно зависят от аэробного метаболизма, таких как мозг, скелетные и сердечные мышцы, органы чувств и почки. Это лишь один фактор, участвующий в представлении митохондриальных заболеваний. Удаления мтДНК в KSS различаются по размеру (1.3-8kb), а также положению в митохондриальном геноме. Наиболее распространенным удалением является 4.9kb и простирается от позиции 8469 до позиции 13147 в геноме. Это удаление присутствует примерно у $\frac{1}{3}$ людей с KSS.

Ведение и лечение

В настоящее время нет медицинского лечения для KSS. Потому что это редкое состояние, есть только сообщения о случаях лечения с очень небольшим количеством данных, чтобы говорить об их эффективности. Было зарегистрировано несколько перспективных открытий, которые могут поддержать открытие новых методов лечения при дальнейших исследованиях. Спутниковые клетки отвечают за регенерацию мышечных волокон. Было отмечено, что мутант мтДНК не обнаруживается или редко обнаруживается в сателлитных клетках, культивируемых у пациентов с KSS. Shoubridge и др. (1997) задался вопросом, может ли первотип мтДНК быть восстановлен в мышечной ткани, при стимуляции регенерации мышц? В вышеупомянутом исследовании, регенерирующие мышечные волокна были отобраны в исходной биопсии, и было обнаружено, что они существенно гомоплазмичны для первотипа мтДНК.[16] Возможно, будущие методы содействия регенерации мышечных клеток и пролиферации спутниковых клеток, позволят значительно улучшить функциональное состояние KSS пациентов. Одно исследование описывало пациента с KSS, которое позволило сократить уровень сыворотки кофермента Q10. Введение 60-120 мг коэнзима Q10 в течение 3 месяцев привело к нормализации уровней молочной кислоты и пировиноградной кислоты, улучшению ранее диагностированной первой степени AV блока, и совершенствованию глазных движений.

Скрининг ЭКГ рекомендуется для всех пациентов с СРЕО. При KSS рекомендуется имплантация кардиостимулятора, следить за развитием значительного нарушения сердечной проводимости, даже у бессимптомных пациентов.

Спасибо за внимание