

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»
Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии

Тема: Пероксисомные болезни

Работу выполнила:
А. Трабелси
Группа: М-02(2)-17

Содержание

1. Определение заболевания
2. Классификация
3. Аденолейкодистрофия
 - а) Клиническая картина
 - б) Лечение
 - в) Диагностика
3. Синдром Целльвегера
 - а) Клиническая картина
 - б) Лечение
 - в) Диагностика
4. Болезнь Рефсума
 - а) Клиническая картина
 - б) Лечение
 - в) Диагностика
5. Литература



Определение заболевания

- ▣ **Пероксисомные болезни** — гетерогенная группа наследственных болезней обмена веществ, характеризующихся тяжестью течения, выраженным нарушением развития детей, приводящих к ухудшению качества жизни пациента, инвалидности и смертности в детском возрасте. В популяции частота этой патологии, по данным разных авторов, составляет от 1:33 000 до 1:13 500.



Классификация

НАРУШЕНИЯ ДОСТАВКИ БЕЛКОВ В ПЕРОКСИСОМЫ:

- синдром Зельвегера
- неонатальная адренолейкодистрофия
- младенческая болезнь Рефсума
- ризомелическая точечная хондродисплазия

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ПЕРОКСИСОМНЫХ ФЕРМЕНТОВ

- сцепленная с X-хромосомой адренолейкодистрофия
- недостаточность ацил-КоА-оксидазы
- недостаточность бифункционального фермента
- недостаточность пероксисомной тиолазы
- классическая болезнь Рефсума
- недостаточность 2-метилацил-КоА-рацемазы
- недостаточность дигидроксиацетонфосфаттрансферазы
- мевалоновая ацидурия
- глутаровая ацидурия
- гипероксалурия типа I



Адренолейкодистрофия

Тип наследования- X-сцепленный рецессивный тип

Мутация гена ABCD1
который расположен на
хромосоме X в области
Xq28

Нарушение
процесса
миелинизации

недостаточность
пероксисомных
синтетаз КоАэфиров
жирных кислот

Морфологическая
локализация
патпроцесса
кора надпочечников,
белое вещество мозга,
гонада, плазма,
эритроциты,
лейкоциты и
амниоциты

Из-за структурной аномалии белка-переносчика страдает транспорт ОДЦЖК внутрь пероксисом, где они должны подвергаться β -окислению. Обычные эфиры холестерина заменяются аномальными с длиной цепи в 24–30 и более атомов углерода. Когда их концентрация в оболочке нервных волокон достигает 10%, миелин дестабилизируется и разрушается



<https://bmt.umn.edu/node/120>



Различают шесть клинических форм X-сцепленной адренолейкодистрофии.

- Детская церебральная форма X-сцепленной адренолейкодистрофии. Это наиболее часто наблюдаемая форма адренолейкодистрофии. Возраст начала заболевания — 3-10 лет. После периода нормального роста и развития ребенка заболевание манифестирует неврологической симптоматикой, которая включает такие поведенческие расстройства, как нарушение внимания, гиперактивность, эмоциональная лабильность, возможны эпизоды агрессивности. Неврологическая симптоматика быстро прогрессирует, в течение нескольких месяцев развивается дизартрия, дисфагия, фокальные или генерализованные судороги, парезы конечностей, снижение слуха. Поражение зрения включает косоглазие, атрофию зрительных нервов и снижение остроты зрения вплоть до слепоты. Пациенты погибают в течение 2-3 лет с момента манифестации заболевания.
- Юношеская церебральная форма X-сцепленной адренолейкодистрофии сходна по симптомокомплексу с детской церебральной формой. Характерны более поздние сроки манифестации клинических признаков (10-20 лет) и медленное прогрессирование болезни.
- Адреномиелонейропатия. Заболевание манифестирует гиперпигментацией кожи, недостаточностью надпочечников, спастической параплегией конечностей. По мере прогрессирования заболевания у пациентов наблюдаются депрессия и эмоциональные расстройства, снижение сексуальной функции, неспособность самостоятельно передвигаться, энурез, энкопорез. Продолжительность жизни широко варьируется.



- Взрослая церебральная форма X-сцепленной адренолейкодистрофии. Заболевание манифестирует после второго десятилетия жизни, клинически сходно с детской церебральной формой. Неврологические симптомы сходны с шизофреноподобными психозами наряду с деменцией, агрессивностью, что иногда дает возможность предполагать дебют шизофрении. Важным диагностическим признаком может служить наличие надпочечниковой недостаточности с симптомами Аддисоновой болезни. Заболевание быстро прогрессирует, патологические процессы приводят к декорткации. Смерть обычно наступает через 2-3 года с момента манифестации заболевания.
- Изолированная надпочечниковая недостаточность характеризуется симптомами бронзовой окраски кожных покровов, утомляемостью, слабостью, артериальной гипотензией. У большинства пациентов неврологическая симптоматика проявляется нарушением познавательных функций, симптомами гиперрефлексии, нарушения вибрационной чувствительности конечностей.
- Атипичная форма X-сцепленной адренолейкодистрофии рассматривается как наиболее редкая форма заболевания, характеризуется прогрессирующими оливопонтocerebellяры-ми расстройствами.



Лечение

• Неонатальная

- Методов эффективной терапии не разработано. Проводится симптоматическая терапия. Необходимо ограничить потребление продуктов с высоким содержанием фитановой кислоты, например, коровьего молока. Может быть назначен прием докозагексаеновой кислоты. При судорожных припадках используется стандартная противоэпилептическая терапия.

• X-сцепленная

- Надпочечниковую недостаточность компенсируют заместительной кортикостероидной терапией. Ее проводят по жизненным показаниям и для увеличения мышечной силы и общего самочувствия. При церебральной форме адренолейкодистрофии у мальчиков и подростков на ранних стадиях воспалительной демиелинизации положительный эффект оказывает трансплантация костного мозга.
- Назначение внутрь смеси глицерилтриолеата и глицерилтриэруката в соотношении 4:1 (масло Лоренцо) на фоне диеты с малым содержанием жира уже через 4 нед. нормализует уровень жирных кислот. При нарушениях сна можно назначать седативные средства, например хлоралгидрат (10-50 мг/кг), пентабарбитал (5 мг/кг) или дифенгидрамин (2-3 мг/кг).



Диагностика

- Наиболее специфичный и информативный лабораторный показатель аденолейкодистрофии — высокая концентрация жирных кислот в плазме, эритроцитах или культуре кожных фибробластов.
- Генетический анализ
- КТ и МРТ. При детской церебральной или подростковой формах аденолейкодистрофии обнаруживаются характерные по локализации и усилению сигнала повреждения белого вещества мозга. В 80% случаев эти повреждения симметричны и захватывают белое вещество вокруг желудочков в задней теменной и затылочной долях мозга. При односторонней локализации такие повреждения могут вызывать подозрения на опухоль мозга. МРТ четче разграничивает нормальное и измененное белое вещество, чем КТ, и позволяет выявлять повреждения, не замеченные при КТ.



Синдром Целльвегера

Тип наследования- редкий аутосомно-рецессивный

Мутации в генах пероксинов 1-3, 5, 6 и 12 (гены PMP 70 и PMP35)

Нарушение пероксисомного биогенеза

При морфологическом исследовании биоптатов печени наблюдается резкое снижение или полное отсутствие пероксисом в клетках печени

- 1) дигидроацетонфосфатацилтрансфераза (синтез плазмалогенов)
- 2) оксидаза фитановой кислоты
- 3) ферменты α -окисления жирных кислот
- 4) ферменты деградации пипеколиновой кислоты
- 5) ферменты катаболизма желчных кислот





<https://ribem.com.tr/sendromlar/>



Клинические проявления

- Манифестация в раннем неонатальном периоде. Задержка физического и умственного развития, множественные врожденные дефекты (например, поликистоз почек, врожденные пороки сердца), отсутствие сосательного рефлекса, мышечной гипотонией, судорогами, гепатомегалией, желтухой, катарактой, пигментной ретинопатией, нарушениями моторики, арефлексией, кардиомиопатией, фиброзом печени и почечным кистозом. К характерным признакам относятся черепно-лицевые аномалии - высокий лоб, широкие открытые роднички, эпикант, деформация ушей, микрогнатия, атрофия зрительного нерва, помутнение хрусталика и роговицы, глаукома. Наряду с этим наблюдаются стойкая желтуха, признаки адреналовой недостаточности - отсутствие подъема содержания кортизола в крови в ответ на введение АКТГ.
- Прогноз часто неблагоприятный, и дети погибают спустя несколько месяцев после рождения от тяжелой гипотонии, нарушения питания, судорог, поражения печени и сердца.



Лечение

- ❑ К сожалению, лекарств от синдрома Цельвегера на сегодняшний день не существует. Можно использовать некоторые медицинские препараты, чтобы контролировать судороги. Как правило, для этой цели подходят обычные противоэпилептические средства:
- ❑ **Актиневрал.** Основным действующим компонентом является карбамазепин. Является популярным противоэпилептическим средством. Принимается внутрь во время еды, запивая небольшим количеством жидкости. Дозировка для детей, примерно, такая: до 20 мг на 1 кг в день.
- ❑ **Бензонал.** Активным компонентом является бензобарбитал. Детям выписывают таблетки по 0,05 грамм. Принимают после еды, запивая большим количеством воды. Доза зависит от частоты припадков и их силы, поэтому является индивидуальной.
- ❑ Чтобы облегчить последствия печеночную печеночной коагулопатии, можно давать назначают витамин К, а при развитии холестаза в некоторых случаях можно использовать используют жирорастворимые витамины.



Диагностика

- При исследовании крови определяются повышение жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. Определение активности дигидроацетон-фос-фатрансферазы в фибробластах кожи. Нарушенный синтез фактора активации тромбоцитов (ФАТ), сопровождающийся снижением содержания тромбоцитов в крови также должен учитываться в диагностике синдрома.
- Среди самых популярных методов дифференциальной диагностики стоит выделить синдром Ушера 1 и 2, некоторые основные нарушения биогенеза пероксисом, поиск дефектов одного из ферментов в процессе бета-окисления жирной кислоты в пероксисомах.
- Во время беременности, если врач заподозрит возможность развития у плода синдрома Цельвегера, можно провести пренатальное исследование амниоцитов, а также специальный анализ биопсии ворсин хориона на существование жирных кислот со слишком длинными цепочками. Также проводится анализ синтеза плазмелогена. Если оба анализа показали аллельные гены, которые могут вызвать синдром, стоит провести исследование ДНК с помощью пренатальной диагностики, а также диагностику генов (предимплантационную).



Болезнь Рефсума

Тип наследования- аутосомно-рецессивное

Мутация мутациями в гене PNH1 который кодирует фитаноил-СоА-гидроксилазу и в гене PEX7 который кодирует PTS2 рецепторы

Нарушение превращения фитановой кислоты в 3-метил-адипиновую кислоту

Эффект на белковом уровне недостаточная активность фитаноил-СоА-гидроксилазы

Один дефект пероксисом, который вызывает дефицит альфа-окисления приводит к накоплению фитановой кислоты в крови и тканях

Цитотоксический эффект фитановой кислоты заключается в совместном воздействии нарушений в регулировании Ca^{2+} , митохондриальной деполяризации и увеличения выработки активных форм кислорода в клетках головного мозга.



<https://www.omicsonline.org/singapore/charcotmarie-tooth-disease-peer-reviewed-pdf-ppt-articles/>



Клиническая картина

- ▣ Наблюдаются в подростковом возрасте и характеризуются поражением периферической нервной системы (полиневропатия), мозжечковой атаксией, нарушением зрения (пигментная дистрофия сетчатки). У больных появляются нарушенная походка (атаксия), парестезии в ногах, парез разгибателей, пигментный ретинит (нарушение зрения), гемералопия (ночная слепота). Нередко отмечаются деформация стопы (полая стопа), потеря обоняния, изменение кожи по типу ихтиоза и поражения сердца в виде кардиомиопатии с синусовой тахикардией, нарушениями проводимости, отрицательными зубцами Т на ЭКГ. Болезнь медленно прогрессирует. Замещение линолевых и арахидоновых кислот дермы на фитановую кислоту приводит к ихтиозу.
- ▣ Прогноз при правильном лечении благоприятный. При отсутствии терапии заболевание продолжает медленно прогрессировать, приводя к выраженным парезам и атаксии, значительному падению зрения и слуха, нарушениям сердечной деятельности. Последнее может стать причиной внезапной смерти пациента.



Лечение

- Медикаментозного лечения не существует. Лечение симптоматическое. Катаракты необходимо удалять в раннем возрасте, слуховые аппараты, замещение витамина К, использование желчной кислоты.
- Ограничение потребления продуктов содержащих фитановую кислоту.
- Из рациона рекомендуется исключить употребление зеленых овощей, зелени и животных жиров.
- С целью уменьшения неврологических симптомов назначаются антихолинэстеразные препараты (галантамин, неостигмин), витамины группы В, лечебная физкультура, массаж. При деформации стоп и/или парезе мышц-разгибателей рекомендовано ношение ортопедической обуви.



Диагностика

- Биохимический анализ крови
 - Нарушение метаболизма пероксисомальных ЖК выявляют по уровню длинноцепочечных жирных кислот в плазме. Концентрация плазмогенов в мембранах эритроцитов понижена. Уровни пипеколиновой кислоты и промежуточных продуктов желчной кислоты в плазме повышены. Для обнаружения изменений миелина используют МРТ. В моче уровень фитановой кислоты доходит до 800 мкмоль/л.
 - Электронейромиография позволяет определить полиневропатический характер поражения периферической нервной системы, выявить патологию мотонейронов передних рогов.
 - Генеалогические исследования.
- Пренатальное исследование культивируемых амниоцитов, биопсия ворсин хориона на предмет ЖК



Литература

- Клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии текст научной статьи по специальности «Медицина и здравоохранение» автор научной работы — Еремина Елена Робертовна, Назаренко Людмила Павловна. – 2015. №12. С. 57-62.
- ПЕРОКСИСОМНЫЕ БИОГЕННЫЕ НУРУШЕНИЯ В СПЕКТРЕ СИНДРОМА ЦЕЛЬВЕГЕРА: ДИАГНОСТИКА, МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ГЛОБАЛЬНОЙ ФУНДАЦИИ ПЕРОКСИСОМАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ Гончарь М.А., Муратов Г.Р., Лагвинова О.Л., Пушкарь Е.М., Помазуновская Е.П., Омельченко Е.В., Шульга Н.В., Галдина И.М., Зубко А.С., Стребуль Н.В. Здоровье ребенка. 2018. Т.13. №2. С. 194-203
- <http://redkie-bolezni.com/bolezn-refsuma/>

