

Clinical and pharmacological aspects of mitochondrial nephropathy

Gazdikova K, Gvozdjakova A, Kucharska J, Spustova V

Klinicko-farmakologické aspekty mitochondriálnych nefropatií

Abstract

Mitochondrial diseases, rated as rarities in paediatrics and neurology, become to be more and more frequently diagnosed in various body systems, including the kidneys. In nephrology, mitochondrial defects play an important role in the pathogenesis of tubular syndromes, interstitial nephritis, focal and segmental glomerulosclerosis. (Short communication)

V súčasnosti sa vo výskume venuje veľká pozornosť mitochondriálnym ochoreniam a možnosti ich terapeutického ovplyvnenia. V centre vedeckého záujmu sú hlavne mitochondriálne myopatie, kardiomyopatie a encefalopatie. Postupne sa záujem sústreďuje aj na mitochondriálne nefropatie, v oblasti ktorých stále chýbajú práce vyjadrujúce sa k diagnostike a terapii.

Mitochondrie

Mitochondrie sú subcelulárne nezávislé organely, ktoré sú vo všetkých eukaryotických bunkách s vlastnou DNA (mtDNA). Pre svoju enzymatickú výbavu potrebujú aj gény z nukleárnej DNA (Niaudet a Rotig, 1997). Dedia sa len od matky, od otca nie. Mitochondrie živočíchov sú náchyľnejšie k tvorbe superoxidu a iných reaktívnych metabolitov v porovnaní s rastlinnými mitochondriami. V bunke zabezpečujú viacero funkcií, pričom pri nefropatiách dominujú dve z nich. Sú to mitochondriálny respiračný reťazec a amoniogenéza.

Mitochondriálne nefropatie

Doteraz sú známe tieto obličkové mitochondriálne poruchy: *Fanconiho syndróm* — charakteristický poruchami funkcie proximálneho tubulu. Typický je histologický obraz postihnutých mitochondrií, prítomnosť extrarenálnych syndrómov (myopatie, neurologické symptómy, hepatálna dysfunkcia, poškodenie myokardu, ojedinele aj diabetes mellitus, Pearsonov syndróm). Diagnostika je typická pre detský vek.

Fokálna a segmentálna glomeruloskleróza sa opisuje hlavne v detstvom veku a charakteristickým znakom je jej rezistencia proti terapii.

Tubulointerstiálna nefritída — nie sú pri nej prítomné známky Fanconiho syndrómu. V histologickom obraze je prítomná tubulárna atrofia a sklerotizované glomeruly. Prítomné sú aj extrarenálne príznaky.

Diabetes mellitus — ide o zriedkavý výskyt u pacientov s mitochondriálnou poruchou betabuniek Langerhansových ostrovčekov

Abstrakt

Mitochondriálne poruchy sa považovali za zriedkavé ochorenia s výskytom hlavne v pediatrii a neurológii. V súčasnosti sa stále viac diagnostikujú aj v ďalších systémoch, vrátane obličiek. V nefrológii majú význam hlavne v patogenéze tubulárnych syndrómov, interstiálnych nefritíd, ale aj v patogenéze fokálnej a segmentálnej glomerulosklerózy.

kov s klinickým obrazom IDDM, ako aj NIDDM (Niaudet a Rotig, 1997). Mitochondriálne nefropatie sú často prvým príznakom cytopatie a môžu byť hereditárne aj akvirované.

Diagnostika mitochondriálnych nefropatií

Diagnostika mitochondriálnych nefropatií sa opiera o nasledovné príznaky:

- laktátová acidóza — rýchly skriningový test predstavuje metabolická acidóza so zvýšeným deficitom aniónov. Výhodné je stanovenie laktátu v krvi (Niaudet a Rotig, 1997),
- ketoacidóza — sklon ku ketoacidóze pri minimálnej fyzickej aktivite (Niaudet a Rotig, 1997),
- znížená enzymatická aktivita respiračného reťazca — biochemické zmeny mitochondrií spôsobené primárnymi alebo sekundárnymi poruchami, ktoré spôsobujú ich postupný zánik,
- diagnóza Fanconiho syndrómu podľa štandardných postupov,
- prítomnosť deformovaných veľkých mitochondrií v bioptickom materiáli — najpresnejšia diagnostická metóda. V bioptických materiáloch z postihnutého systému (najväčšie skúsenosti sú však stále hlavne s kostrovým svalom) je prítomnosť zvláštne lemovaných mitochondrií tzv. „RRF — ragged red fibres” (Engel, 1981). Pri vyšetrení v elektrónovom mikroskope sa nachádzajú agregované mitochondrie s nepravidelnými škvrkami pod sarkolemou alebo medzi fibrilami (Clark a spol., 1984),
- exaktná diagnostika mitochondriálnych porúch je mimo rámca štandardnej diagnostiky a dostupné sú len leukocyty (Bueemi a spol., 1997),
- stanovenie hladiny vitamínu Q₁₀ v plazme — nie je štandardným vyšetrením a je finančne náročné.

Prevenia a terapia mitochondriálnych nefropatií

Preveniu a terapiu mitochondriálnych nefropatií ešte nepotvrdili väčšie kontrolované štúdie. K dispozícii sú len kazuistiky

a malé súbory, ktoré vychádzali z dostupných informácií. Základným opatrením pri mitochondriálnych nefropatiách je obmedzenie nadmernej kalorickej diéty a parenterálnej výživy. Je potrebné obmedzenie liečiv vyžadujúcich si ich metabolizmus (valproát, barbituráty a iné liečivá inhibujúce proteosyntézu, ako sú tetracyklíny). Dôležitá je aj prevencia laktátovej acidózy, ktorá sa exacerbuje pri fyzickej aktivite alebo pri interkurentnom infekcie, ako aj ketoacidózy.

Podľa dostupných publikovaných prác liečba mitochondriálnych nefropatií zahŕňa podávanie riboflavínu 100 mg/deň (suplementácia flavínu), vitamínu K₃ 40–160 mg/deň alebo vitamínu Q₁₀ 80–300 mg/deň (Argov a spol., 1986; Brenes a Sanchez, 1993) na zabezpečenie dostatku vitamínu Q a na prevenciu poškodenia kyslíkovými radikálmi sa podáva vitamín C (Argov a spol., 1986). Vzhľadom pre sekundárny deficit karnitínu niektorí autori odporúčajú jeho suplementáciu (Niaudet a Rotig, 1997).

Záver

Na základe dostupných informácií je zrejmé, že počet mitochondriálnych ochorení doteraz považovaných za raritné, na základe zdokonalenia diagnostických algoritmov, hlavne v neurológii, stále stúpa. Ani ochorenia obličiek spôsobené poruchou funkcie mitochondrií, či hereditárne alebo akvirované, nebudú také zriedkavé, ako sa zdá. Je však nevyhnutné doplniť štúdie s väčším počtom pacientov, ktoré sa budú zaoberať diagnostikou týchto ochorení a možnosťami ich terapeutického ovplyvnenia.*

*Práca bola prednesená na Spolku slovenských lekárov v Bratislave 29.11.1999.

Literatúra

Argov Z., Bank W.J., Maris J. a spol.: Treatment of mitochondrial myopathy due to complex III deficiency with vitamin K 3 and C. A 31 P-NMR follow-up study. *Ann. Neurol.*, 1986, 19, s. 598–602.

Brenes L.G., Sanchez M.I.: Impaired urinary ammonium excretion in patients with isolated proximal renal tubular acidosis. *J. Amer. Soc. Nephrol.*, 1993, č. 4, s. 1073–1078.

Buemi M., Allegra A., Rotig A., Gubler M.C. a spol.: Renal failure from mitochondrial cytopathies. *Nephron*, 1997, 76, s. 249–253.

Clark J.B., Hayes D.J., Morgan-Hughes J.A., Byren E.: Mitochondrial myopathies: disorders of the respiratory chain and oxidative phosphorylation. *J. Inter. Met. Dis.*, 1984, Suppl. 1, s. 62–68.

Engel A.G.: Metabolic and endocrine myopathies. S. 664–711. In: Walton J. (Ed.): *Disorders of voluntary muscle*. Edinburgh, Churchill Livingstone 1981.

Niaudet P., Rotig A.: The kidney in mitochondrial cytopathies. *Kidney Int.*, 1997, 51, s. 1000–1007.

Do redakcie došlo 15.1.2000.

Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Klinika farmakoterapie, Bratislava, Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky LFUK v Bratislave

Correspondence to: K. Gazdikova, MD, e-mail: gazdikova@upkm.sk

SHORT COMMUNICATION

Cardiovascular diseases at the break of milleniums

Riečanský I

Srdcovocievne choroby na prelome tisícročí

Abstract

The coronary disease of the heart (CDH) will be the most frequent cause of mortality and inability to work in the 21st century not only in industrially advanced countries but also in the developing countries. This unfavourable, assumedly paradoxical tendency persevering despite the significant progress in diagnosis and therapy is caused by two circumstances: ageing of population (prolonged mean life expectancy) and the increase in the number of individuals afflicted with (CDH) and living up to high age. In result of this development, the rapid increase in the prevalence of heart failure, especially in the aged, becomes the main cause of mortality, morbidity and hospitalisation. (*Short communication*)

Abstrakt

Koronárna choroba srdca (KCHS) bude v prvých desaťročiach 21. storočia najčastejšou príčinou mortality a práceneschopnosti nielen v priemyselovo vyvinutých (ako je to v súčasnosti), ale aj v rozvojových krajinách. Túto nepriaznivú zdanlivo paradoxnú tendenciu pretrvávajúcu napriek výrazným pokrokom v diagnostike a liečbe spôsobujú hlavne dve okolnosti: starnutie populácie (predlžuje sa stredná dĺžka života), zvyšovanie počtu jedincov chorých na KCHS dožívajúcich sa vyššieho veku. Dôsledkom tohto vývoja je prudký vzrast prevalence zlyhania srdca, ktoré sa predovšetkým u starých ľudí stáva hlavnou príčinou úmrtnosti, chorobnosti a hospitalizácie.