

## Patomorfologiškai patvirtintas mitochondrinės miopatijos su encefalopatija kliniškinis atvejis

---

**J. Kuzmickienė\***

**G. Kaubrys\***

**D. Petroška\*\***

**A. Utkus\*\*\***

*\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras*

*\*\*Valstybinis patologijos centras*

*\*\*\*Medicininės genetikos centras, Genetinio konsultavimo ir registro skyrius*

**Santrauka.** Mitochondrinės encefalomiopatijos – ligos, kurias sukelia mitochondrijų struktūriniai pokyčiai bei oksidaciniame fosforiliniame dalyvaujančių fermentų defektai. Kliniškai jos gali pasireikšti raumenų silpnumu, oftalmoplegija, kurtumu, traukuliais, ataksija, demencija, neuropatija, insultais, mažu ūgiu.

Straipsnyje aprašoma 45 m. pacientė, kuri dėl sutrikusios koordinacijos, kojų raumenų silpnumo, pablogėjusios atminties buvo tirama ir gydoma VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre. Atlikus išsamų tyrimą, diagnozuota mitochondrinė miopatija su encefalopatija. Straipsnyje aprašomi būdingi kliniškiniai simptomai ir laboratoriniai tyrimai, specifiniai raumenų biopsijos histologinio tyrimo preparatai.

**Raktažodžiai:** mitochondrinė miopatija, mitochondriopatija, mitochondrija, mitochondrinė DNR (mtDNR), oftalmoplegija, encefalopatija, „ragged red fibers“, laktatai.

Neurologijos seminarai 2006; 10(28): 88–93

---

Mitochondriopatijos (dar vadinamos mitochondrinėmis miopatijomis / encefalomiopatijomis) – ligos, kurias sukelia mitochondrijų struktūriniai pokyčiai bei oksidaciniame fosforiliniame dalyvaujančių fermentų defektai. 1966 m. Shy su bendraautorais aprašė būdingus mitochondrijų pokyčius raumenų ląstelėse, kurie dabar žinomi terminu „ragged red fibers“ („susivėlusios“ raudonos skaidulos). Vėliau pastebėta, kad kliniškai šias miopatijas dažnai lydi CNS pažeidimo simptomatika, – taip atsirado terminas „mitochondrinės encefalomiopatijos“.

Mitochondriopatijos priklauso energijos deficitinio tipo metabolinėms ligoms. Dažniausiai pažeidžiami organai ir sistemos, kuriems reikia daug energijos ir kurie itin jautrūs jos netekčiai.

Mitochondrijos (gr. *mitos* – siūlas, *chondros* – grūdėlis) – dvimembriniai organoidai, esantys kiekvienoje ląstelėje, turintys savo DNR. mtDNR – tai žiedinė dvi-grandė 16,5 kbp ilgio molekulė, kurioje yra 37 genai, ko-

duojantys 13 polipeptidų, labai svarbių ląstelės kvėpavimui ir energetikai, bei 22 tipų transportinę ir 2 tipų rRNR. Šios ligos yra paveldimos motinos linija, kadangi mitochondrijos yra citoplazmoje, o formuojantys zigotai, visa citoplazma su mitochondrijomis gaunama iš kiaušinėlio. Naujausiais duomenimis, dalis mitochondrijų gaunama ir iš tėvo, tačiau jos per pirmuosius metus sunyksta ir nedaro įtakos genetinei informacijai. Kiekvienoje ląstelėje yra šimtai mitochondrijų, kurios turi iki 10 žiedinių mtDNR, taigi ląstelėje yra tūkstančiai mtDNR molekulių. Normaliame audinyje visos mtDNR yra vienodos (homoplazmija). Patologinė mtDNR mutacija paprastai atsiranda tik dalyje ląstelės mtDNR molekulių, o kitos mtDNR molekulės šios mutacijos atžvilgiu yra normalios (heteroplazmija). Mutavusių ir „sveikų“ mtDNR molekulių santykis audinyje lemia, ar mutacija pasireikš fenotipiškai. Taigi egzistuoja tam tikras slenkstis (jis priklauso nuo mutavusių mtDNR kiekio, ląstelės energetinių poreikių), kurį viršijus ląstelė nebepatenkina savo ATF poreikių, ir pasireiškia liga. Ląstelėms dalijantis, jose esančių mutavusių mtDNR molekulių gali mažėti arba daugėti. Tai, kuria linkme vyks visos ląstelių dalijimosi procesas – mutavusių mtDNR daugės ar mažės, – nulems, ar individas šios mutacijos sukeliama liga sirgs, ar ne, koks bus šios ligos sunkumas. Įdomu tai, kad mutavusių molekulių kiekis gali nulemti ir ligos formą.

---

**Adresas:**

*J. Kuzmickienė*

*VUL SK Neurologijos centras*

*Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

*Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas: klinika@santa.lt*

Mitochondrijos yra atsakingos už ląstelės aprūpinimą energija (ATF), jose yra pagrindiniai metaboliniai / energijos gamybos ciklai ir keliai: PDH kompleksas, karnitino ciklas, beta-oksidacijos sistema ir Krebso ciklas. Galutinis mitochondrijų metabolizmo taškas – oksidacinio fosforilavimo sistema (OXPHOS), kurią sudaro kvėpavimo grandinė ir ATF sintezė. Kvėpavimo grandinė sudaryta iš 4 stambių fermentų kompleksų (I–IV) bei 2 smulkių elektronų nešėjų: kofermento Q ir citochromo C. Viena svarbiausių OXPHOS savybių yra ta, kad ją koduoja 2 nepriklausomi genomai: branduolio DNR ir mitochondrijų DNR (mtDNR). Iš 80 kvėpavimo grandinės baltymų 13 koduoja mtDNR, kitus – branduolio DNR. Taigi genetiškai mitochondrinės encefalomiopatijas galima suskirstyti į 2 dideles grupes: ligos dėl mitochondrijų DNR defektų, ligos dėl branduolio DNR defektų.

mtDNR defektus (ir jų sąlygojamas ligas) galima skirstyti į 2 grupes:

1. mtDNR persitvarkymas (delecijos / duplikacijos). Dažniausiai pasireiškia sporadiškai (kartais galima nustatyti paveldimą motinos liniją). Susijęs su 3 klinikiniais sindromais: Pearson, Sporadinė lėtinė progresuojanti išorinė oftalmoplegija (Chronic Progressive External Ophthalmoplegia, CPEO), Kearns-Sayre sindromas.

2. Taškinės mtDNR mutacijos. Nuo 1988 m. identifiukuota daugiau nei 150 patogeninių taškinių mutacijų. Dauguma susirgimų paveldima motinos linija. Nurodomi 4 svarbiausi klinikiniai encefalomiopatiniai sindromai: MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke / mitochondrinė encefalomiopatija, laktacidozė, insultą primenantys epizodai), MERRF (miokloninė epilepsija, Ragged Red Fibers), NARP (neuropatija, ataksija, *retinitis pigmentosa*), LHON (Leber's, Hereditary, Optic, Neuropathy / Lėberio paveldima regos neuropatija).

Dėl branduolio DNR defektų sąlygojamos ligos paveldimos pagal Mendelio dėsnius. Jas galima suskirstyti į 2 grupes:

1. Branduolio DNR genų, koduojančių kvėpavimo grandinės baltymus, mutacijos (mtDNR koduoja tik 13 kvėpavimo grandinės baltymų iš 80). Dauguma mutacijų ir su jomis susijusių susirgimų dar tyrimų stadijoje. Žinomi: autosominiu recesyviniu būdu paveldimas Leigh sindromas, kofermento Q deficito sąlygoti sindromai (tikslios mutacijos dar nenustatytos).

2. Tarpgenominių ryšių defektai. mtDNR funkcionavimas ir replikacija priklauso nuo daugelio veiksnių, koduojamų branduolio DNR. Todėl branduolio DNR defektai gali sukelti kiekybinius ar kokybinius mtDNR pakitimus. Tai autosominiu recesyviniu ar autosominiu dominantiniu būdu paveldimos PEO (su įvairiais kitais simptomais ir požymiais), kurių metu nustatomos daugybinės mtDNR delecijos ir MNGIE (mioneurogastrointestinalinė encefalopatija).

Galimos ir kitos mitochondrinės susirgimų klasifikacijos: pagal biocheminius pokyčius ir pagal klinikinius simptomus.

1988 m. pirmą kartą mitochondrijų genetiniai defektai buvo susieti su liga, o dabar žinoma daugiau nei 100 mutacijų, susijusių su ligomis, galinčiomis sukelti sunkią negalią ar ankstyvą mirtį. Kartais šių sutrikimų simptomai ligos pradžioje gali būti priskirti vienam organui, tačiau vėliau vystosi komplikacijos, pažeidžiančios daugelį organizmo sistemų ir organų. Šiuo metu nėra efektyvaus mitochondrinė ligų gydymo. Kaip minėta, mtDNR mutacijos pažeidžia organus, kuriems reikia daug energijos ir kurie ypač jautrūs jos netekčiai: centrinės ir periferinės nervų sistemos neuronai, skeleto raumenys, kasos beta ląstelės ir kitos endokrininės liaukos, miokardas, širdies laidžioji sistema, inkstų kanalėlių ląstelės, hepatocitai, virškinamasis traktas. Kiek rečiau pasitaiko hematologiniai ir dermatologiniai požymiai. Reikėtų paminėti, jog daugelis sergančiųjų yra mažo ūgio, nors nėra visiškai aišku, dėl ko taip yra.

Mitochondriniai DNR defektai gali pažeisti beveik visas nervų sistemos vietas, bet kai kurie simptomai yra dažnesni, ypač jų kombinacija. Vienas iš būdingesnių požymių yra išorinė oftalmoplegija, dėl kurios yra ryškiai riboti akių judesiai visomis kryptimis. Kiti dažnesni klinikiniai simptomai: regos nervo atrofija, pigmentinis retinitas, abipusis neurosensorinis kurtumas, vidutinio sunkumo proksimalinė miopatija (ryškus raumenų nykimas ir silpnumas būna retai), asimptominė periferinė neuropatija. Taip pat pasireiškia poūmė encefalopatija, traukuliai, demencija, smegenėlinė ataksija. Pasikartojantys insultą primenantys epizodai, migrenos tipo galvos skausmai – tai būdingi MELAS sindromo simptomai.

Dėl endokrininės sistemos pažeidimo vystosi cukrinis diabetas, hipoparatiroidizmas, hipotiroidizmas, aprašytas ir augimo hormono trūkumas mitochondriopatijų metu. Tiek moterys, tiek vyrai, sergantys šiomis ligomis, gali būti nevaisingi. Iš kitų organizmo sistemų ir organų pažeidimo galima išskirti šiuos: kardiomiopatija (dilatacinė ar hipertrofinė), širdies ritmo ir laidumo sutrikimai, miego apnėja, disfagija, malabsorbicija, kepenų nepakankamumas, inkstų kanalėlių pažeidimas, Toni-Fanconi-Debre sindromas.

Toliau pateikiama lentelė su dažniau pasitaikančiais sindromais ir jų klinicine išraiška. Dažniausiai sindromų pavadinimai sudaryti iš pirmųjų raidžių pagrindinių klinikinių simptomų.

Įtarus mitochondrinę miopatiją, paciento tyrimas pradedamas nuo anamnezės ir klinikinio tyrimo. Toliau turėtų būti atlikti *kraujo tyrimai*: kreatinfosfokinazė – normali arba vos padidėjusi, padidėję laktatai (ryškesnis laktatų padidėjimas randamas po fizinio krūvio, esant infekcijai ar po alkoholio vartojimo). *Likvoro tyrimas*: padidėjęs baltymo (> 1 g/l) ir laktatų kiekis (net jei kraujo laktatų kiekis normalus).

*EKG, elektroneuromiografija, EEG, audiometrija, oftalmoskopija*. Diagnozei nustatyti reikia atlikti *specifinius tyrimus*: kraujo DNR tyrimas, raumens biopsija. Pastarosios metu atliekamas 1) histocheminis tyrimas: a) nustatomos RRF – visų mitochondrinė ligų požymis: tiriant Go-

Lentelė.

Sindromas	Dažniausia mtDNR mutacija	Klinika	Ragged red fibers	Laktatacidozė
<b>CPEO</b>	Heteroplazminės delecijos ar taškinė mutacija 3243 nukleotide	Prasideda paauglystėje ar esant suaugusiojo amžiaus, būdinga lėtai progresuojanti išorinė oftalmoplegija: akių raumenų paralyžius, ptozė, raumenų silpnumas ir nuovargis.	–*	–*
<b>Kearns-Sayre sindromas</b>	Heteroplazminės delecijos ar taškinė mutacija 3243 nukleotide	Pradžia – iki 20 metų, būdinga išorinė oftalmoplegija, ptozė, pigmentinis retinitas, miopatiya: lėtai progresuojantis raumenų silpnumas (90%), proksimalinis > distalinis, disfagija, polineuropatiya (10%), kurtumas (95%), ataksija (90%), demencija (iki 85%), įvairi širdies patologija, endokrinopatijos.	–/+	–*
<b>MERRF</b>	Taškinė mutacija 8344 nukleotide	Pradžia vėlyvojoje paauglystėje ar esant suaugusiojo amžiaus, mioklonijos (60%), epilepsija (45%), smegenėlinė ataksija, demencija, regos nervo atrofija (20%), polineuropatiya (20%), kurtumas (40%), miopatiya, mažas ūgis (10%).	+	+/-
<b>NARP</b>	Taškinė mutacija 8993 nukleotide	Pradžia kūdikystėje ar vaikystėje, būdinga sensorinė neuropatiya, smegenėlinė ataksija, pigmentinis retinitas, demencija, traukuliai.	–	+
<b>LHON</b>	Taškinė mutacija 3460, 4160 ar 11778 nukleotiduose	Pradžia – apie 30 metus, būdingas neskusmingas regėjimo aštrumo mažėjimas viena akimi, paskui ir kita, pradžioje randama regos nervo disko mikroangiopatiya, pseudoedema, kraujagyslių vingiuotumas, vėliau regos nervo disko atrofija, taip pat būna širdies laidumo sutrikimai, spastinė distonija.	–	–
<b>MNGIE</b>	Įvairios taškinės mutacijos	Pradžia pirmaisiais gyvenimo metais, būdingas periodinis vėmimas, ptozė, oftalmoplegija, pigmentinė retinopatiya, sensorialinis kurtumas, traukuliai, kognityvinių funkcijų regresija, mažas ūgis.	+	–
<b>MELAS</b>	80% atvejų taškinė mutacija 3243 nukleotide	Pradžia nuo 2–40 metų, pasikartojantys insultą primenantys epizodai, tai skiriamasis šio sindromo simptomas, migreną primenantis galvos skausmas (90%), klausos blogėjimas (25%), traukuliai (85%), demencija (50–60%), žievinis aklumas ar hemianopsija, kiti sisteminiai požymiai: pigmentinė retinopatiya (10–40%), kardiomiopatiya, mažas ūgis, diabetas, miopatiya (būdingas proksimalinis, simetrinis raumenų silpnumas), ptozė, išorinė oftalmoplegija, polineuropatiya dažnesnė kartu esant ir miopatiyai.	+	+
<b>Leigh's sindromas</b>	Taškinė mutacija 8993 nukleotide	Pradžia pirmaisiais gyvenimo metais, būdinga hipotonija, epizodinis vėmimas, ataksija, choreoatetozė, hiperventiliacija, encefalopatiya, spastiškumas, klausos blogėjimas, distonija, regėjimo aštrumo blogėjimas, dažna subklinikinė periferinė neuropatiya, liga greitai progresuoja, miršta antraisiais gyvenimo metais.	–	+

\*Literatūroje duomenys skiriasi.

mori trichrominiu būdu dažytus raumenų biopsijos preparatus, matomos „susivėlusios“ raudonos skaidulos („ragged red fibers“) – tai raumenų skaidulos, turinčios nenormalius mitochondrijų telkinius po sarkolema, b) citochromo C oksidazei (COX) neigiamos skaidulos; 2) biocheminis tyrimas: kvėpavimo grandinės fermentų kompleksų aktyvumo nustatymas; 3) molekulinis genetinis raumenų DNR tyrimas.

Patvirtinto efektyvaus gydymo nėra. Kofermento Q bei vitaminų (C, K, B grupės, E) skyrimas kartais duoda teigiamą (nors neilgalaišką) efektą. Rekomenduojama vengti: daug angliavandenių turinčio maisto, badavimo, didelio fizinio krūvio. Būtina anksti ir efektyviai mažinti temperatūrą karščiuojant. Neskirti vaistų, slopinančių kvėpavimo grandinės metabolinius procesus: valproatų, barbituratų, tetraciklinų, chloramfenikolio.

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

45 metų ligonė N. A. VUL Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje buvo gydoma nuo 2005 m. rugsėjo 28 d. iki spalio 13 d.

Atvykusi ligonė skundėsi sutrikusia pusiausvyra, koordinacija, sumažėjusia kojų jėga, dėl ko buvo sunku lipti laiptais, pablogėjusia atmintimi, padidėjusiu jautrumu, nemiga. Pasak ligonės, liga prasidėjo prieš penkerius metus, po tėvo mirties. Tuo metu patyrė didelį stresą, todėl, jos manymu, ir atsirado minėti simptomai. Ligonės vyras teigė, kad žmona serga apie 10 metų, būklė blogėja palaipsniui: ji tampa lėtesnė, vangesnė, sukaustyta, blogėja atmintis, tačiau tai netrukdo susitvarkyti kasdieninėje veikloje. Kadangi būklė negerėjo, kreipėsi į PSPC, buvo ambulatoriškai atlikta galvos smegenų kompiuterinė tomografija. Esant neaiškiai diagnozei, nukreipta atlikti tyrimus į VUL SK.

Apžiūrint objektyviai oda ir matomos gleivinės švarios, AKS 140/100 mmHg, širdies veikla aiški, aritmiška. Plaučiuose vezikulinis alsavimas, karkalų neišklausoma, pilvas palpuojant minkštas, neskausmingas. Neurologiškai: sąmoninga, kontaktiška, encefalopatiška, abipusė ptozė, vokų plyšiai asimetriški, dešinysis vokų plyšys platesnis nei kairysis, nesuka akių į viršų, yra tik minimalūs horizontalūs akių judesiai, vyzdžių reakcija į šviesą yra, kiek seklesnė kairioji n/l raukšlė, liežuvis vidurio linijoje, eina ataksinė, sausgysliniai refl. s=d, žemi, patologinių refleksų nėra. Nežymiai padidėjęs ekstrapiramidinio tipo raumenų tonusas plaštakose, aksialinio tonuso padidėjimas, stebima nedidelė pečių juostos raumenų atrofija (daugiau kairiosios pusės), kairės kojos raumenų atrofija. Koordinacinius mėginimus atlieka patenkinamai. Jutimo sutrikimų nenurodo, meninginių simptomų nėra. Galūnių apraksija.

Besigydamas skyriuje skirtas simptominis gydymas: antihipertenziniais vaistais (enalaprilium), aspirinu.

## Atlikti tyrimai

Bendras hematologinis ir biocheminis kraujo (kreatininas, AST(GOT), ALT(GTP), gamaGT, kreatinfosfokinazė (KFK), gliukozė, elektrolitai), šlapimo tyrimai be esminių pakeitimų.

Likvoras skaidrus, bespalvis, biocheminis likvoro tyrimas be pakeitimų.

Laktatas (mmol/L) – 2,2, po fizinio krūvio – 9,4 (norma 0,63–2,44 mmol/L).

*EKG*: SSD 71 k/min. Prieširdžių virpėjimas, smulkia-bangė forma. Hiso pluošto kairės kojos priekinio fascikulo blokada ir Hiso pluošto dešinės kojos dalinė blokada. Kairiojo skilvelio hipertrofija (pagal Gertsch). Nežymiai sutrikusi repoliarizacija anteroseptalinėje sienelėje.

*Ekstrakranijinių kraujagyslių spalvinė sonografija*: bendrosios miego arterijos „intimos medijos“ sluoksnio storis normalus abipus. Ekstrakranijinių miego arterijų stenozė nerasta. Kairiosios slankstelinės arterijos hipoplazija (normos variantas).

*Galvos smegenų MRT*: galvos smegenyse tilto srityje, periventrikuliariai T2, *dark fluid* hiperintensinio signalo neaiškių ribų zonos. Šoniniai skilveliai labai praplėsti, kairiojo skilvelio priekinis ragas deformuotas. HI – 62 mm. III skilvelis prasiplėtęs – 9 mm, IV skilvelis – 13 mm. Subarachnoidiniai tarpai platus. Deš. žandiniame antyje neženkliai sustorėjusi gleivinė. Išvada: išreikšti atrofiniai pokyčiai galvos smegenyse. Kraujagyslinė leukoencefalomaliacija.

*Elektroneuromiografinis tyrimas*: kojų ir rankų motoriniai ir sensoriniai nervai normalūs. Tirtuose raumenyse spontaninio aktyvumo nėra, motoriniai veikimo vieneto potencialai – n. y.

Tyrimo išvada: duomenų, patvirtinančių polineuropatiją, miopatiją, neuronopatiją, nėra.

*Audiograma*: abiejų ausų garsų suvokiančios sistemos pakenkimas. Abiejų ausų neurosensorinis prikurtimas.

*EEG*: būdravimo EEG registruojami bendriniai bioelektrinio žievės aktyvumo pakeitimai žemo galvos smegenų reaktyvumo fone be tarpusutulinės asimetrijos.

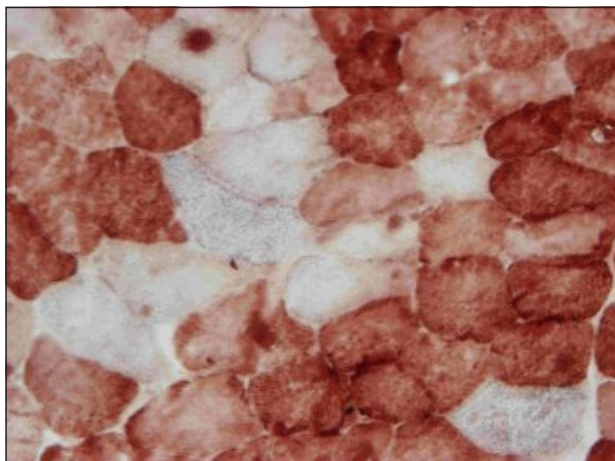
*MMSE*: 23–24 balai.

*Okulisto k-ja*: regos nervo diskai blyškūs, riboti, degeneraciniai konusai aplinkui, labai siauros arterijos ir venos. Centre ir periferijoje įvairios formos pigmentiniai židiniai. Išvada: abiejų regos nervų diskų subatrofija, centrinė ir periferinė abiejų akių chorioretalinė degeneracija.

*Kardiologo k-ja*: koronarinė širdies liga su ritmo ir laidumo sutrikimais. Lėtinis prieširdžių virpėjimas, normosistolija. DHPK blokada.

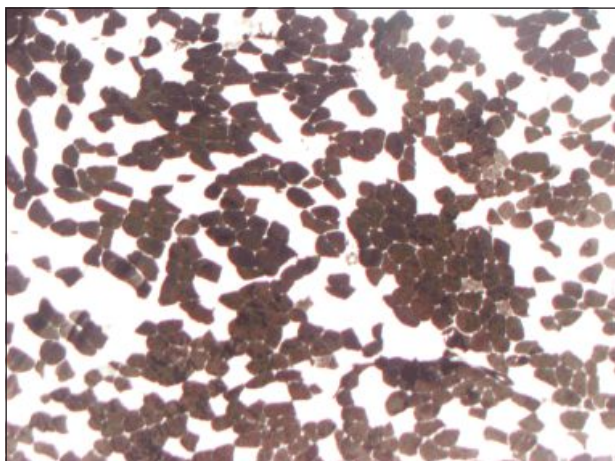
*Genetiko k-ja*: paimta kraujo DNR tyrimui atlikti.

Įtariant mitochondrinę miopatiją atlikta *m. deltoideus dex.* raumens biopsija (1–3 pav.).



1 pav. COX-SDH  $\times 100$ : citochromo oksidazės (COX) ir sukcinato dehidrogenazės (SDH) pasiskirstymas skersaruožio raumens bioplate.

Miocitų skersiniame pjūvyje ruda spalva paryškinta mitochondrijų citochromo oksidazė. Sukcinato dehidrogenazės paryškimas melsva spalva pasirinktas kaip foninis, patikimai paryškiantis miocitus, neturinčius citochromo oksidazės (apie 40% COX neigiamų miocitų šioje nuotraukoje). Tai specifinis pirminės mitochondriopatijos nustatymo metodas.



2 pav. ATP I  $\times 25$ : minimalus I tipo miocitų grupavimas.

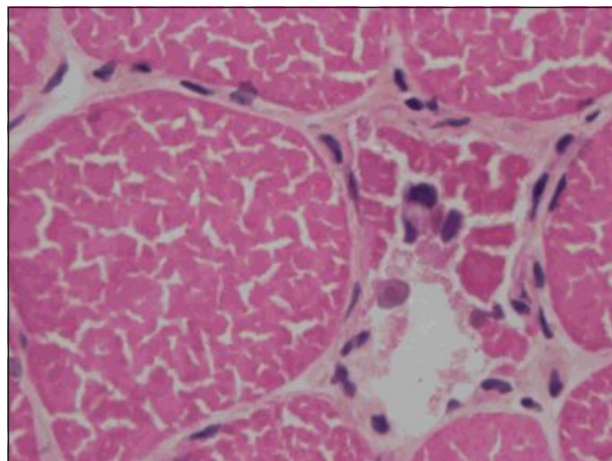
Adenozino trifosfazės (ATP) paryškimas ruda spalva I tipo miocituose: nežymus rudai paryškintų I tipo miocitų grupavimas (16–20 gretimai besidėstančių skaidulų) dėl galimo miocitų šakojimosi po buvusios segmentinės nekrozės. Miocitų grupavimas yra nespecifinė patologinė reakcija.

Galutinė išvada: pirminė mitochondrinė miopatija.

Suformuluota *diagnozė*: **mitochondrinė miopatija su encefalopatija.**

## APTARIMAS

Kaip matyti iš ligonės N. A. klinikinio atvejo aprašymo, pirmieji klinikiniai simptomai išsivystė prieš 5–10 metų, o gal ir dar anksčiau, tiesiog jie buvo nepastebėti ir nuolat lėtai progresavo. Dominuojanti simptomatika: išorinė oftalmoplegija (nėra vertikaliųjų akių judesių, stebimi tik mini-



3 pav. HE  $\times 400$ : židininė miocitų nekrozė.

Skersaruožio raumens bioplate pjuvuiose rastas miocitas su nekrozės požymiais: suirusia sarkolema, makrofagų invazija. Pavienių miocitų nekrozė yra nespecifinė reakcija į pataloginį veiksnių (išemiją, denervaciją, toksinus), gali būti sutinkama ir normaliam skersaruožiam raumenyje.

malūs horizontalūs akių judesiai), abipusė ptozė, kognityviniai sutrikimai (demencija), nedidelis kojų raumenų silpnumas, nežymios pečių juostos (daugiau kairiosios pusės) ir kairiosios kojos raumenų atrofijos leido įtarti mitochondrinę patologiją.

Ligonei jau ambulatoriškai buvo atlikta galvos smegenų KT, kurioje stebėti atrofiniai smegenų pakitimai, židinių tankio pokyčių nerasta, o skyriuje atlikus galvos smegenų MRT, rasti baltosios smegenų medžiagos pakitimai periventrikulariai, tilto srityje.

45 m. ligonės amžius, tai, kad susirgo prieš dešimt, o gal ir daugiau metų, nepakitusi kraujo KFK, padidėję kraujo laktatai neprieštaravo šiai diagnozei. Laktatų koncentracija tirta be fizinio krūvio ir po veloergometrijos. Literatūros duomenimis, normali laktatų koncentracija prieš ir po fizinio krūvio nepaneigia diagnozės, nes net ir sveikų žmonių kraujyje po krūvio stebimas laktatų padidėjimas. Be to, nėra sveikų žmonių ir sergančiųjų palyginamųjų duomenų, koks laktatų padidėjimas po fizinio krūvio leistinas, o koks jau būtų patologija.

Atlikti kiti tyrimai ir pateiktos konsultantų išvados: auskultaciniu būdu, elektrokardiografiškai nustatytas prieširdžių virpėjimas, Hiso pluošto kairės kojos priekinio fascikulo blokada ir Hiso pluošto dešinės kojos dalinė blokada, kairiojo skilvelio hipertrofija (pagal Gertsch), užrašyta audiograma patvirtino abiejų ausų neurosensorinį prikurtimą, akių dugno tyrimo metu rasta abiejų regos nervų diskų subatrofija, centrinė ir periferinė abiejų akių chorioretinalinė degeneracija tik dar labiau sustiprino mūsų įtarimą apie mitochondrinę miopatiją.

Atlikus *m. deltoideus* biopsiją, buvo patvirtinta mitochondrinė miopatija. Jos metu nebuvo rasta tipišku „ragged red fibers“, tačiau kitas specifinis pirminės mitochondriopatijos nustatymo metodas yra citochromo C oksidazės (COX) neigiamos skaidulos, kas ir buvo rasta šiuo atveju.

Nustačius mitochondriopatijoms būdingus neurologinius požymius, juos galima sugrupuoti į 4 dideles grupes: (1) ataksija, traukuliai ir mioklonijos būdingi MERF sindromui, (2) migrenos tipo galvos skausmai, pasikartojantys insultą primenantys epizodai, prieš tai buvę traukulių priepuoliai būdingi MELAS sindromui, (3) oftalmoplegija, pigmentinis retinitas ir polineuropatija su regos nervo atrofija (Leber tipas) ar su kurtumu (Kearns-Sayre s.), (4) lėtai progresuojanti miopatija. Kartu gali būti demencija, laktatinė acidozė, ptozė, mažas ūgis, pigmentinė tinklainės degeneracija, širdies laidumo sutrikimai ir kt. Ligonės skundus, objektyviojo tyrimo duomenimis, atliktus laboratorinius ir instrumentinius tyrimus buvo sunku priskirti kažkuriam vienam sindromui, kadangi nebuvo visų būdingų simptomų, atitinkančių vieną ar kitą sindromą. Todėl buvo suformuluota diagnozė: mitochondrinė miopatija su encefalopatija.

Gauta:  
2006 02 20

Priimta spaudai:  
2006 03 15

#### Literatūra

1. Budrys V. Klinikinė neurologija. Vilnius, 2003.
2. Andreu AL. Mitochondrial Disorders in the Era of the Human Genome. 8<sup>th</sup> EFNS Congress, 2004 09.
3. Adams and Vectors Principles of Neurology. Victor M, Ropper AH, eds. 8<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005.
4. Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial medicine 1997; 90(11): 657–67.
5. Pestronk A. Neuromuscular Disease Center. St. Louis, MO: Washington University School of medicine 2005; www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html
6. Prasad A, Prasad C. Ataxia with identified genetic and biochemical defects. 2005.
7. Mandava P, Kent TA. Metabolic disease and stroke: MELAS. 2006.
8. Posner E, Basu A, Turnbull DM. Kearns-Sayre syndrome. 2002.
9. Carpenter S, Karpati G. Pathology of skeletal muscle. 2001.

**J. Kuzmickienė, G. Kaubrys, D. Petroška, A. Utkus**

#### **MORPHOLOGICALLY PROVEN CASE OF MITOCHONDRIAL MYOPATHY WITH ENCEPHALOPATHY**

##### **Summary**

Mitochondrial encephalomyopathies are genetically and phenotypically heterogeneous group of disorders caused by structural and functional abnormalities in mitochondria. These disorders can have clinical features of weakness, ophtalmoplegia, exercise intolerance, hearing loss, seizures, ataxia, short stature, dementia, neuropathy or strokes.

Case report refers to 45-year-old female patient from Vilnius University Hospital Santariškių klinikos Dpt. of Neurology who complained of lack of coordination, weakness in the legs, memory deficits, sleeplessness. After thorough examination mitochondrial myopathy with encephalopathy was diagnosed. Clinical features, characteristic laboratory evaluations, and muscle biopsy histological pictures of the patient are presented in the article.

**Keywords:** mitochondrial myopathy, mitochondria, mitochondrial DNA (mtDNA), ophtalmoplegia, “ragged red fibers”, encephalopathy, lactate.