

---

# Leigh sindromas: mitochondrinė liga dėl piruvato dehidrogenazės trūkumo, literatūros apžvalga ir atvejo aprašymas

---

**R. Samaitienė\***

**B. Tumienė\*\***

**D. Palionis\*\*\***

**J. Grikinienė\***

**N. Valevičienė\*\*\***

**J. Songailienė\*\***

**D. Petroška\*\*\*\***

**V. Kučinskas\*\***

*\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika; Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Pediatrijos centras*

*\*\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra; Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centras*

*\*\*\*Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Radiologijos ir branduolinės medicinos centras*

*\*\*\*\*Valstybinis patologijos centras*

**Santrauka.** Leigh sindromas, taip pat vadinamas poūme nekrotizuojančia encefalopatija – viena iš dažniausių mitochondrinų ligų, pasireiškianti ankstyvame amžiuje. Tai – neurodegeneracinė liga, kuriai būdingi židiniai abipusiai simetriški smegenų pažeidimai, dažniausiai pamato branduoliuose, gumbure, smegenų kamiene, kuriems magnetinio rezonanso tyrimuose būdingas pakitęs, T2 hiperintensinis signalas. Didžiąjai daliai pacientų pasireiškia centrinės ir periferinės nervų sistemos pažeidimo simptomai, kartais pasitaiko dismorfinių požymių, širdies (kardiomiopatija), gastrointestinalinių (viduriavimas, pankreatitas), inkstų pažeidimo simptomų. Neurologinio pažeidimo klinikinis spektras platus: nuo sunkios naujagimystėje mirtinos ligos iki subtilių klinikinių simptomų. Dažniausiai stebimas psichomotorinio vystymosi atsilikimas, traukuliai, ataksija, optinio nervo atrofija, distonija, kvėpavimo sutrikimai, polineuropatija ir miopatija. Šio sindromo priežastis – genetiniai mitochondrijų baltymus koduojančių genų pažeidimai, nustatomi iki 50% pacientų. Straipsnyje aptariami Leigh sindromo diagnostikos, klinikos, gydymo ypatumai, taip pat aprašomas klinikinis Leigh sindromo atvejis. Liga prasidėjo pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, pasireiškė raidos sutrikimu, infantiliniiais spazmais, miopatija, rijimo ir kvėpavimo nepakankamumu. Magnetinio rezonanso tyrimuose rastas būdingas pakitęs, T2 hiperintensinis signalas. Miocituose ir odos fibroblastuose nustatytas piruvato dehidrogenazės (PDH) trūkumas. Piruvato dehidrogenazės trūkumo diagnozę patvirtino ir molekulinis genetinis *PDHA1* geno tyrimas: nustatyta anksčiau pacientams aprašyta pakaita (p.Arg378His) 11 šio geno egzone.

Aprašoma ligos eiga, taikyta terapija ketogenine dieta ir jos efektyvumas.

**Raktažodžiai:** Leigh sindromas, infantiliniai spazmai, vaikai, mitochondrinė liga, piruvato dehidrogenazės trūkumas.

Neurologijos seminarai 2010; 14(45): 156–166

---

## IVADAS

Leigh sindromas (taip pat vadinamas poūme nekrotizuojančia encefalopatija) – tai neurodegeneracinė liga, kuriai būdingi židiniai abipusiai simetriški smegenų pažeidimai, dažniausiai pamato branduoliuose, gumbure, smegenų kamiene. Šį sindromą pirmą kartą 1951 metais aprašė Denis Leigh, anglų neurologas ir psichiatras, remdamasis histopatologiniais smegenų autopsijos radiniais; šiuo metu sindromo diagnostika dažniausiai remiasi neurovizualinio smegenų tyrimo duomenimis. Didžiąjai daliai pacientų pasireiškia centrinės ir periferinės nervų sistemos (CNS ir

PNS) pažeidimo simptomai, kartais pasitaiko dismorfinių požymių, širdies (kardiomiopatija), gastrointestinalinių (viduriavimas, pankreatitas), inkstų pažeidimo simptomų. Neurologinio pažeidimo klinikinis spektras platus: nuo sunkios naujagimystėje mirtinos ligos iki subtilių klinikinių simptomų. Dažniausiai stebimas psichomotorinio vystymosi atsilikimas, traukuliai, ataksija, optinio nervo atrofija, distonija ir kiti smegenų kamieno bei pamato branduolių pažeidimo simptomai, kvėpavimo sutrikimų, sąmonės sutrikimų ir metabolinės acidozės su laktato acidoze epizodai, polineuropatija ir miopatija. Šio sindromo priežastis – genetiniai mitochondrijų baltymus koduojančių genų pažeidimai, nustatomi iki 50% pacientų [1, 2]. Leigh sindromas pasižymi ypatingu genetiniu heterogeniškumu [1–3]: aprašomos kelios dešimtys mtDNR mutacijų, dažniausiai – mitochondrijų adenozintrifosfatazės (ATPazės) 6 gene, taip pat mutacijos keliose dešimtyse branduolio genų, dažniausios – *SURF1*, *SDH*, I komplekso subvienetų genuose. Vieno iš piruvato dehidrogenazės subvienetų ge-

---

### Adresas:

Rūta Samaitienė

Vilniaus universiteto vaikų ligoninė

Santariškių g. 4, LT-08406 Vilnius

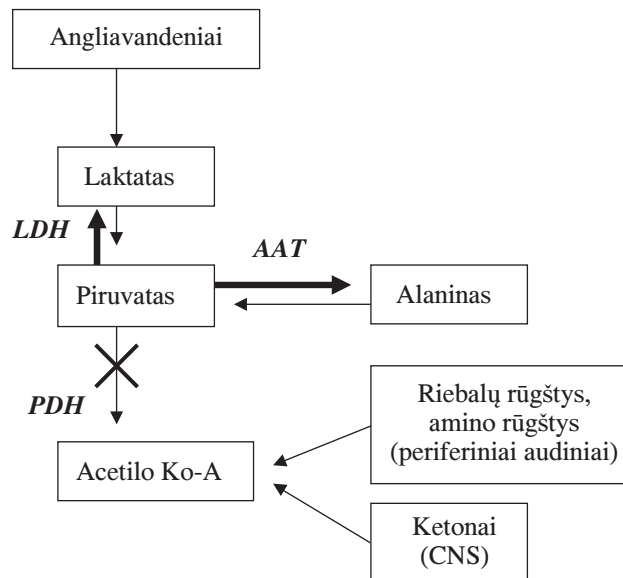
Tel. (8 5) 272 0485, mob. (8 685) 66 587

El. paštas: samaitiene@yahoo.com

nų mutacija, kaip Leigh sindromo priežastis, pirmą kartą aprašyta 1994 metais prof. Lindos De Meirleir [4]. Apskaičiuota, kad vidutinis Leigh sindromo dažnumas – 1 iš 40 000 naujagimių [5], dažniausiai asmenys šia liga serga kūdikystėje ar ankstyvoje vaikystėje, retai – paaugliai ir suaugusieji, taigi, ši liga – viena iš dažniausių mitochondrinių ligų ankstyvame amžiuje [1].

Piruvato dehidrogenazė – tai mitochondrijų matrikse esantis multimerinis fermentų kompleksas, kurio trys katalitinius subvienetus, E1, E2 ir E3, koduoja keturi branduolio genai, taip pat nustatyti du reguliaciniai subvienetai – E1 kinazė ir E1 fosfatazė, bei reguliacinis E3 sujungiantis baltymas. Fermento aktyvumui svarbūs ir du kofermentai – tiaminas ir lipoinė rūgštis. Šis fermentas – vienas iš svarbiausių energijos apykaitoje dalyvaujančių fermentų, sujungiantis glikolizę su Krebso ciklu ir oksidacinio fosforilavimo grandine (1 pav.). Fermento svarbą rodo ir tai, kad jo aktyvumas randamas visose organizmo ląstelėse [6]. Kai piruvato dehidrogenazės aktyvumas sumažėjęs, piruvatas kaupiasi. Laktato dehidrogenazė susikaupusį piruvatą verčia laktatu, o alanino transaminazė – alaninu, todėl šių metabolitų koncentracijos taip pat padidėja. Angliavandeniai iš energetiniu požiūriu efektyvaus oksidacinio fosforilavimo kelio nukreipiami į anaerobinį kelią, todėl ryškiai sumažėja pasigaminančio ATP (adenozintrifosfato) kiekis. Taigi, esant PDH trūkumui, stebimas energijos trūkumas ląstelėse ir pasireiškia metabolinė acidozė su laktato acidoze. Daugelis audinių energijai gaminti gali panaudoti ne tik angliavandenius, bet ir kitus energijos šaltinius, tokius kaip riebalų rūgštys ar amino rūgštys. Tačiau nervinis audinys yra ypač reiklus energijai ir ypač priklausomas nuo gliukozės, kaip energijos šaltinio, todėl PDH trūkumo atveju pirmiausia pasireiškia CNS ir PNS pažeidimo požymiai [2]. Kai kurios smegenų struktūros ypač jautrios energijos trūkumui embriologiniu laikotarpiu, tai paaiškina struktūrinių smegenų defektų pasireišimą kai kuriems pacientams.

Dažniausiai pacientams su piruvato dehidrogenazės trūkumu nustatomos mutacijos X chromosomoje esančiame *PDHA1* gene [6]. *PDHA1* genas – tai Xp22.1 chromosominėje srityje esantis genas, turintis 11 egzonus. Vyriskos lyties individai turi vieną X chromosomą (hemizigotinė būklė), todėl jiems ligos kliniškinis sunkumas daugiausia priklauso nuo liekamojo PDH komplekso aktyvumo. Moteriškos lyties individai turi dvi X chromosomas, kiekvienoje ląstelėje viena iš jų yra neaktyvios būsenos, todėl moteriškos lyties pacientams kliniškinis ligos sunkumas priklauso ne tik nuo liekamojo fermento aktyvumo, bet ir nuo X chromosomos inaktyvacijos pobūdžio. Kai kuriais atvejais moteriškos lyties asmenys gali būti tik ligos nešiotojais, kai molekuliniais genetiniais metodais nustatoma *PDHA1* geno mutacija vienoje iš X chromosomų, tačiau suminis fermento aktyvumas yra pakankamas, kad ligos simptomai nepasireikštų. Tokios moterys gali perduoti mutaciją palikuonims, kurie gali sirgti [7]. Dažniausiai X chromosomos inaktyvacijos pobūdis yra atsitiktinis, tačiau kartais stebimas inaktyvacijos nuokrypis ir daugumoje ląstelių būna neaktyvi kuri nors viena iš dviejų X chro-



1 pav. Piruvato dehidrogenazės trūkumo patogenezės schema. Dėl piruvato dehidrogenazės trūkumo besikaupiantis substratas piruvatas fermentų laktato dehidrogenazės ir alanino aminotransferazės verčiamas laktatu ir alaninu, atitinkamai. Sumažėja pasigaminančio acetilo Ko-A kiekis.

PDH – piruvato dehidrogenazė; LDH – laktato dehidrogenazė; AAT – alanino aminotransferazė, acetilo-KoA – acetilo kofermentas A.

mosomų. Taip pat yra skirtinga abiejų lyčių pacientų genetinė struktūra: taškinės mutacijos dažniau randamos vyriskos lyties pacientams, ypač R72, R263 ir R378 padėtyse, o insercijos ir delecijos – moteriškos lyties pacientams [6]. Tai paaiškinama mutacijų patogeniškumu: insercijos ir delecijos paprastai stipriau sutrikdo ar net visiškai panaikina fermento funkciją, o taškinės mutacijos funkciją sutrikdo tik iš dalies, nustatomas mažesnis ar didesnis liekamasis fermento aktyvumas. Mutacijos, kurios visiškai panaikina PDH komplekso aktyvumą, vyriskos lyties pacientams nenustatomos; manoma, kad šios mutacijos vyriskos lyties asmenims yra nesuderinamos su gyvybe ir toks vaisius žūsta dar iki gimimo. Dažniausiai mutacijos atsiranda *de novo*, tik 25% atvejų mutacijos buvo nustatytos motinoms [6] ir neaprašytas atvejais, kai mutacija paveldėta iš tėvo.

Geno paveldėjimas su X chromosoma lemia lyčių skirtumus kliniškiniame ligos pasireišime. Kaip jau minėta, vyriskos lyties asmenims paprastai stebimos mažiau fermento funkciją sutrikdančios mutacijos, dažnai liekamasis fermento aktyvumas yra santykinai didelis (kai kuriais atvejais siekia net 50% normalaus aktyvumo [8, 9]), tačiau, kadangi vyriskos lyties asmenys turi tik vieną X chromosomą, pažeidžiamos visos organizmo ląstelės, ypač CNS ir PNS, stebima laktato acidozė ir neurologiniai simptomai. Jei moteriškos lyties pacientams nustatomos ryškiai ar visiškai PDH funkciją sutrikdančios mutacijos, energijos trūkumas CNS ląstelėse su inaktyvuota sveikąja X chromosoma pasireiškia dar embriologiniu laikotarpiu ir stebimos struktūrinės smegenų ydos [8, 9]. Šios ydos lemia ir neurologinius šių pacienčių simptomus. Ląstelės, kuriose veikli sveikoji X chromosoma geba metabolizuoti pažeis-

tose ląstelėse susikaupusį ir išskirtą laktatą (todėl dažniausiai šioms pacientėms laktato acidozės nėra ar ji minimali), tačiau negali pagaminti energijos (ATP) pažeistoms ląstelėms. Jei moteriškos lyties pacientams nustatomos mažai fermento funkciją sutrikdančios mutacijos, stebimi nesunkūs ir dažnai epizodiniai neurologiniai simptomai arba toks asmuo gali būti kliniškai sveikas mutacijos nešiotojas.

PDH komplekso trūkumo klinikiniai simptomai ir požymiai dažnai primena kitų mitochondrinių encefalopatijų požymius, išskyrus tai, kad piruvato dehidrogenazės trūkumas dažniausiai pasireiškia izoliuotu CNS ir PNS pažeidimu ir retai – kitų sistemų (širdies, kepenų, endokrininės sistemos ir kt.) pažeidimais. Klinikinis spektras platus: nuo mirtinos encefalopatijos su ryškia laktatacidoze naujagimystėje, progresuojančių neurologinių simptomų, iki epizodinės ataksijos su normaliu psichomotoriniu vystymusi [10]. Dažnai stebimas psichomotorinio vystymosi atsilikimas, augimo atsilikimas, raumenų hipotonija, traukuliai, kvėpavimo sutrikimai, ataksija, smegenų struktūrinės anomalijos. Leigh sindromas dažniau pasireiškia vyriškos lyties asmenims.

## LEIGH SINDROMO DIAGNOSTIKA

Klinikinė Leigh sindromo diagnostika remiasi Rahman 1996 m. [5] aprašytais diagnostiniais kriterijais:

- progresuojanti neurologinė liga su motorinės ar pažintinės raidos atsilikimu;
- požymiai, simptomai, atitinkantys smegenų kamieno ir (ar) pamato branduolių degeneraciją;
- padidinta laktato koncentracija kraujyje ir (ar) likvoro;
- vienas ar daugiau požymių iš išvardintų:
  - » Leigh sindromui būdingi pakitimai neurovizualiniuose tyrimuose;
  - » tipiniai neuropatologiniai pakitimai: dauginiai židiniai simetriniai nekrotiniai židiniai pamato branduoliuose, tarpinių smegenų gumbure, smegenų kamiene, dantytame branduolyje ir optiniuose nervuose. Histologiškai pažeidimai atrodo spongiforminiai ir apibūdinami demielinizacija, glijoze ir kraujagysline proliferacija. Gali būti neuronų žuvinimas, bet tipiniais atvejais neuronai yra santykinai nepažeisti;
  - » tipiniai neuropatologiniai pakitimai tą pačią ligą turinčiam sibsui.

Kaip ir kitų mitochondrinių ligų atveju, Leigh sindromo etiologinė diagnostika dažnai yra sudėtinga ir daugiapakopė. Kadangi nėra vieno tyrimo, padedančio tiksliai ir patikimai diagnozuoti mitochondrines ligas, diagnostikos procese atliekami įvairūs invazyvūs ir neinvazyvūs tyrimai, labai svarbus ir tinkamas anamnezės ir genealoginių duomenų surinkimas, taip pat klinikinis paciento ištyrimas ir funkciniai mėginiai [2, 3, 11]. Šeimos genealogija gali atskleisti ligos paveldėjimo būdą (informatyvi genealogija): jei liga paveldima motinos linija, stebimas mitochondrinis paveldėjimas ir tiriama mtDNR; jei liga paveldima

su X chromosoma susijusiu būdu, mutacijų ieškoma *PDHA1* gene; jei autosominiu recesyviniu būdu – mutacijos gali būti nustatytos daugelyje branduolio genų, svarbių mitochondrijų funkcijai. Anamnezė gali atskleisti ypač mitochondrinėms ligoms būdingą „laiptinį“ ligos eigos pobūdį, kai interkurentinės infekcijos, operacijos ar kitoks katabolinis stresas sukelia ūmų klinikinį pablogėjimą, tuo tarpu kompensuotos energijos apykaitos periodais stebima santykinai statiška ligos eiga.

## BIOCHEMINIAI IR BIOCHEMINIAI GENETINIAI TYRIMAI

Naudingiausias rutininis biocheminis tyrimas įvairių mitochondrinių ligų diagnostikoje – laktato koncentracijos matavimas kraujo serume [3, 12]. Deja, šis tyrimas pasižymi mažu specifiskumu ir nepakankamu jautrumu, laktato koncentracijos padidėjimas stebimas, esant daugeliui patologiškų būklių (pvz., audinių hipoksija, plaučių ligos, kraujotakos sutrikimai, traukuliai [13]), taip pat dėl tokių kraujo paėmimo technikos klaidų, kaip kraujo ėmimas iš timpa užveržtos galūnės, kraujo ėmimas iš besipriešinančio procedūrai vaiko ir pan.). Kai kuriais atvejais naudingas laktato koncentracijos matavimas likvoro, ypač kai dominuojantys CNS pažeidimo simptomai, tokiais atvejais laktato koncentracija paciento kraujo mėginiuose gali būti normali ar tik nedaug padidėjusi [3].

Besikaupiantis laktatas virsta piruvatu ir alaninu (1 pav.), todėl sergančiųjų mitochondrinėmis ligomis organizmo skysčiuose dažnai randama padidėjusi piruvato ir alanino koncentracija. Mitochondrinių ligų diferencinei diagnostikai svarbus laktato ir piruvato santykis (L/P) organizmo skysčiuose ( $n < 25$ ): kvėpavimo grandinės defektų atveju šis santykis bus labai padidėjęs ( $L/P > 30$ ), o piruvato apykaitos defektų – normalus ar net sumažėjęs [14]. Pacientų šlapime taip pat gali būti randama padidėjusi Krebso ciklo metabolitų koncentracija. Šie metabolitai nustatomi, atliekant specifinius biocheminius genetinius tyrimus [2, 12].

Kai kuriais PDH trūkumo atvejais gali būti nustatoma normali laktato koncentracija organizmo skysčiuose, ypač tas būdinga moteriškos lyties pacientams su *PDHA1* geno mutacijomis [9]. Tokiais atvejais labai svarbūs funkciniai mėginiai. Gliukozės mėginys padeda įvertinti angliavandenių apykaitą organizme prieš valgį ir pavalgius [2]. Mitochondriopatijoms būdingas ryškus laktatų ir alanino koncentracijos padidėjimas kraujo plazmoje po valgio.

## HISTOPATOLOGINIAI, IMUNOHISTOCHEMINIAI, BIOCHEMINIAI BIOPTATŲ TYRIMAI

Pacientų su mitochondrinėmis ligomis skeleto raumenų biopstatų histologinio ir imunohistocheminio tyrimo rezultatai gali būti normalūs, gali atskleisti nespecifinius pakiti-

mus arba ryškius, mitochondrinėms ligoms būdingus pakitimus [15, 16]. Nespecifiniai pakitimai – tai padidėję raumenų skaidulų dydžio skirtumai, lipidų ar glikogeno sandaupos, miofibrilių atrofija ar hipertrofija, I ar II tipo skaidulų atrofija ir kt. Elektroniniu mikroskopu stebima mitochondrijų proliferacija po sarkolema ar miofibrilių viduje, taip pat pakitusios formos bei struktūros mitochondrijos ir kristaliniai mitochondrijų intarpai [16]. Kai kurioms mitochondrinėms ligoms ypač būdingos apdriskusios raudonosios raumenų skaidulos (stebimos biopstatą nudažius Gomori trichromo dažų) Leigh sindromu sergantiems pacientams randamos retai [1].

Riebalinė raumenų infiltracija – dažnai skeleto raumenų biopstate stebimas pakitimas, esant mitochondrinėms miopatijoms, taip pat ir Leigh sindromui [1]. Šis pakitimas gali būti stebimas ir atliekant neinvazinį skeleto raumenų (pvz., šlaunies) magnetinio rezonanso tomografinį tyrimą. Abiejų šių tyrimų rezultatai koreliuoja [17].

Specifinė mitochondrijų ligų diagnostika remiasi specifiniais imunohistocheminiais ir biocheminiais genetiniais šviežio arba, esant labai žemai temperatūrai (-80 °C), užšaldyto skeleto raumens biopstatu tyrimais. Dažant specifiniais imunohistocheminiais metodais, sergančiųjų mitochondrinėmis ligomis raumenų biopstatuose galima stebėti skaidulas, kuriose trūksta mitochondrijų fermentų – IV kvėpavimo grandinės komplekso fermento citochromo c oksidazės (COX) ar II kvėpavimo grandinės komplekso fermento sukcinato dehidrogenazės (SDH). Dar specifiskesni tyrimai – tai kvėpavimo grandinės fermentų ir piruvato dehidrogenazės komplekso aktyvumo matavimas sergančiųjų audiniuose, paprastai skeleto raumenų ir (ar) odos biopstatuose [18]. Nors mitochondrijų kvėpavimo grandinės kompleksų fermentų aktyvumo sumažėjimas yra vienas iš pagrindinių mitochondrijų ligų diagnozės kriterijų [19], sergantiesiems Leigh sindromu šie pakitimai antriniai ir stebimi tik 50% atvejų [1].

Moteriškos lyties pacientams su PDH komplekso trūkumu dėl *PDH1* geno mutacijų specifiniai audinių biopstatų biocheminiai tyrimai gali būti neinformatyvūs (rezultatai gali atitikti normą), kadangi moteriškos lyties individai turi ir nepažeistą *PDH1* geno kopiją. Tokiais atvejais ypač svarbus molekulinis genetinis šio geno tyrimas.

## MOLEKULINIAI GENETINIAI TYRIMAI IR PRENATALINĖ DIAGNOSTIKA

Leigh sindromas pasižymi ypatingu genetiniu heterogeniškumu [1–3]: aprašomos kelios dešimtys mtDNR mutacijų, dažniausiai – mitochondrijų ATPazės 6 gene, taip pat mutacijos keliuose dešimtyse branduolio genų, dažniausiai – *SURF1*, *SDH*, I komplekso subvienetų genuose. Žmogaus mitochondrijų genomo duomenų bazėje MITOMAP (<http://www.mitomap.org>) galima rasti išsamų mitochondrinės ligos sukeliančių mtDNR ir branduo-

lio genų mutacijų sąrašą. Tačiau net ir išsamūs molekuliniai genetiniai tyrimai šiuo metu tikslią etiologinę diagnozę leidžia nustatyti tik iki 50% pacientų su Leigh sindromu [20].

Piruvato dehidrogenazė – tai mitochondrijų matrikse esantis multimerinis fermentų kompleksas. Dažniausiai nustatomos mutacijos *PDH1* gene, esančiame Xp22.1 chromosominėje srityje. Trys pasikartojančios pakaitos R72, R263 ir R378 padėtyse sudaro nemažą dalį patologinių alelių [6].

Jei probandui yra nustatyta patologinė mutacija *PDH1* gene, šeimoje galima taikyti prenatalinę diagnostiką, tiriant iš choriono biopsijos ar amniocitų išskirtą DNR. Tokiais atvejais molekulinis genetinis tyrimas yra greitas ir nesudėtingas. Prenatalinė diagnostika rekomenduojama net ir tais atvejais, kai nustatoma, kad probando motina nėra *PDH1* geno mutacijų nešiojoja, kadangi galimas germinalinis mozaicizmas, kai dalis lytinių ląstelių turi *PDH1* geno mutacijas, o kraujo ląstelės, tiriamos nustatant nešiojojo statusą, – neturi. Gautų rezultatų interpretacija nesudėtinga, jei nustatoma, kad vaisius yra vyriškos lyties (dėl hemizigotinės būklės vaisius arba sirgs, arba bus sveikas), arba tais atvejais, kai moteriškos lyties vaisiui mutacijos *PDH1* gene nenustatomos (vaisius bus sveikas). Tais atvejais, kai moteriškos lyties vaisiui nustatoma *PDH1* geno mutacija vienoje iš X chromosomų, klinikinės išraiškos numatyti praktiškai neįmanoma, kadangi ligos išraiška moteriškos lyties asmenims priklauso ne tik nuo liekamojo fermento aktyvumo, bet ir nuo X chromosomos inaktyvacijos pobūdžio.

## NEUROVIZUALINIAI TYRIMAI

Smegenų branduolinio magnetinio rezonanso tyrimai labai svarbūs Leigh sindromo ir kitų mitochondrijų ligų diagnostikoje. Smegenų branduolinio magnetinio rezonanso tomografiniai tyrimai suteikia informacijos apie struktūrinius smegenų pažeidimus, kurie Leigh sindromo atveju yra klinikinis diagnostinis kriterijus, o protonų magnetinio rezonanso spektroskopiniai tyrimai ( $H^1$ -MRS) parodo metabolinius smegenų audinio pakitimus *in vivo*. Pastarasis tyrimas gali pakeisti invazinį laktato ir alanino koncentracijos likvoro tyrimą, taip pat gali būti taikomas ne tik diagnostikai, bet ir paciento klinicinei būklei gydymo eigoje stebėti [11, 21, 22].

Pagrindiniai neuroradiologiniai Leigh sindromo požymiai yra abipusiai simetriniai, T2 įvairaus signalo lygio ir apimties hiperintensiniai pakitimai pamato branduoliuose, juodojoje smegenų medžiagoje (*substantia nigra*) ir smegenų kamieno branduoliuose, retkarčiais baltojoje smegenų medžiagoje ar stuburo smegenyse [23, 24]. T1 režimu signalas įprastai būna hipointensinis, T2\_tirm – hiperintensinis. DWI režimu matomi signalo pokyčiai, susiję su aktyvia nekroze. Nekroziniai pakitimai gali būti lydimi demielinizacijos, kraujagyslių proliferacijos ir gliozės. Pamato branduoliai dažniausiai pažeidžia-

mi anksčiausiai, vėliau pakitimai stebimi ir smegenų kamiene – pradinuose ligos etapuose viršutinėje jo dalyje, o vėliau gali progresuoti kaudaliai. Smegenų kamieno apatinės dalies vizualiai matomi pakitimai rodo pažengusią ligos eigą, galimi kvėpavimo sutrikimai ir staigi mirtis. Pažeidimų pobūdis primena *Wernicke* encefalopatiją, įgytą mitochondriopatiją dėl tiamino stokos [23, 24]. Kartais gali būti matomi atipiniai neurovizualiniai pakitimai, pvz., difuzinė supratentorinė leukodistrofija, unifokalinis arba multifokaliniai smegenų infarktai, difuzinė arba fokalinė leukodistrofija, taip pat predominuojanti smegenėlių atrofija. Leigh sindromo atveju ultragarsu galima kartais vizualizuoti hiperechogeniškas giliąsias pilkosios medžiagos struktūras. Mažiau naudingas galvos kompiuterinės tomografijos tyrimas, tačiau šis tyrimas gali atskleisti kalcifikatus požievio branduoliuose, kurie dažniau randami suaugusiems pacientams ar paaugliams su pažengusia liga [25]. KT gali būti be matomų pokyčių, tad pirmo pasirinkimo tyrimas yra magnetinis rezonansas (MR). MR yra labai jautrus tyrimas pakitimams vizualizuoti Leigh sindromo atveju, tačiau matomus pokyčius reikia derinti su klinika ir diferencijuoti su kitais galimais dismetaboliniiais pakitimais, hipoksija ir kt. Kontrastinės medžiagos kaupimo pažeidimo zonose įprastai nestebima. Dažniausiai smegenų  $H^1$ -MRS stebimi pakitimai – tai N-acetilo aspartato (NAA) signalo sumažėjimas, rodantis neuronų skaičiaus ir (ar) funkcijos praradimą, ir laktatų bei alanino signalų sustiprėjimas [21, 24], rodantis mitochondrinėms ligoms specifinius metabolinius pakitimus smegenų audinyje.

Pacientams su piruvato dehidrogenazės trūkumu, ypač moteriškos lyties su *PDHA1* geno mutacijomis, gali būti stebimos ir įgimtos struktūrinės smegenų ydos, dažniausiai – dalinė ar pilna *corpus callosum* agenezė, kortikospinalinių laidų aplazija su pailgųjų smegenų piramidžių agenezė, apatinių alyvų dalių (*pars inferior olivae*) neuronų migracijos defektai, taip pat tokie neuronų migracijos defektai, kaip mikrogirija ir pachigirija, smegenų žievėje [23]. Lyginant su kitomis mitochondrinėmis ligomis, struktūrinės smegenų ydos išskirtinai būdingos piruvato dehidrogenazės ir fumarazės defektams; tai rodo ypatingą šių fermentų svarbą energijos apykaitai jau pačiuose ankstyviausiuose smegenų vystymosi etapuose.

## KITI TYRIMAI

Elektroneuromiografinis tyrimas dažnai parodo demielinizuojančios neuropatijos kartu su miopatijai būdingais pakitimais vaizdą [16].

Elektroencefalografinis tyrimas gali rodyti normalius rezultatus net pacientams su kliniškai išreikštais traukuliais. Pacientams su kūdikių spazmais dažnai stebimas hip-saritmijos vaizdas, taip pat pacientams su mitochondriopatijomis dažnai pasitaiko pikas-banga kompleksų iškrovis [11].

## GYDYMAS

Remiantis piruvato dehidrogenazės trūkumo patogeninės mechanizmais (1 pav.), pacientai su šio fermento trūkumu turėtų būti tinkamai kandidatais gydyti ketogenine dieta. Šios ligos atveju angliavandenių, kaip energijos šaltinio, panaudojimas yra labai ribotas, smegenyse gliukozė yra svarbiausias energijos šaltinis, tačiau jos gali panaudoti ketonus ne tik kaip alternatyvų energijos šaltinį, bet ir kaip substratus lipidų ir amino rūgščių sintezei [2, 26]. Studijoje, kurioje buvo vertinamas gydymo ketogenine dieta efektyvumas vaikams su piruvato dehidrogenazės trūkumu Šveicarijoje, Vokietijoje ir Austrijoje, buvo tirta 18 pacientų, visiems rastas klinikinis pagerėjimas [27]. Kituose tyrimuose parodyta, kad gydymo efektyvumas ne visada yra pakankamas, ypač tais atvejais, kai gydymas pradeda vėlai [28].

Aprašyti pacientai, kuriems padėjo gydymas tiaminu gydymosi dozėmis [29–31].

Gydyti dichloro acetatu gali prireikti krizių su metaboline acidoze ir ryškia laktacidoze metu, tačiau ilgalaikis šio preparato vartojimas susijęs su periferinės neuropatijos vystymusi, o žiurkėms aprašytas ir hepatotoksiškumas (hepatitas, kepenų hiperplazijos ir net kepenų karcinomos vystymasis) [32]. Dichloro acetatas yra piruvato analogas ir PDH aktyvatorius, efektyviai padedantis sumažinti metabolinę acidozę ir laktato koncentraciją organizmo skysčiuose.

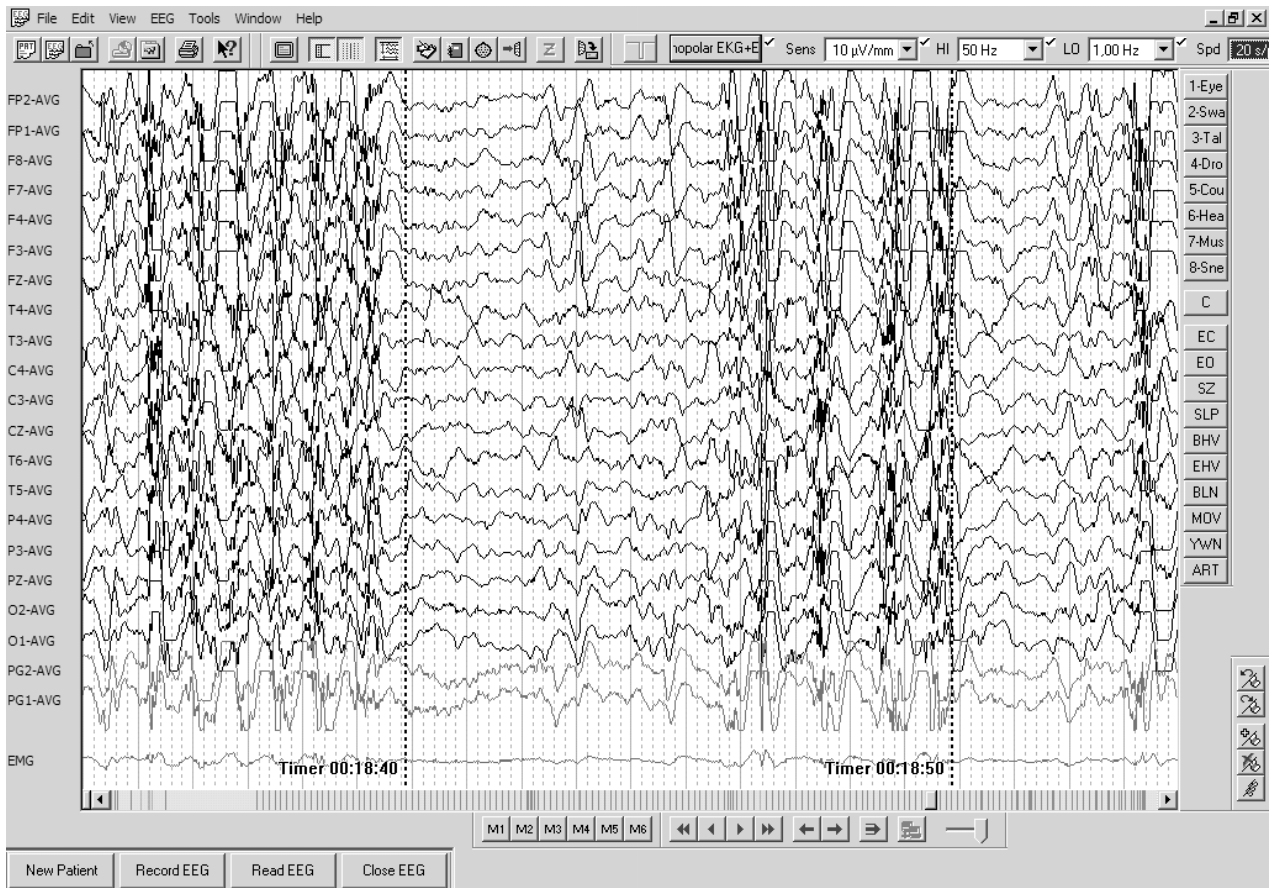
Svarbu ir tai, kad mitochondrių ligų atveju būtina vengti vaistų, kurie gali dar labiau sutrikdyti mitochondrių metabolizmą: tai valproatai, karbamazepinas, kortikosteroidai, acetilsalicilo rūgštis, vietiniai ir bendrieji anestetikai [11]. Aprašyta atveju, kai mitochondrinėmis ligomis sergantiems pacientams su traukuliais skyrus gydymą valproatais, klinikinė būklė ryškiai pablogėjo, o nutraukus gydymą valproatais – per kelias dienas ryškiai pagerėjo [11, 33].

## KLINIKINIS ATVEJIS

2008 m. rugsėjo mėnesį Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje hospitalizuotas 3 mėnesių berniukas.

**Nusiskundimai:** apie mėnesį kartojasi priepuoliai, kurių metu sulenkia ir pakelia rankas, užverčia akis į viršų. Priepuolis trunka iki 2 s., kartojasi serijomis, prasideda pabudimo metu. Atsilieka vaiko raida.

**Ligos ir gyvenimo anamnezė:** Gimė iš pirmo normalaus nėštumo ir gimdymo 41 sav. gestacinio amžiaus, 2920 g svorio, pagal Apgar skalę įvertintas 9–10 b. Po gimimo būklė blogėjo, dejavo, vėliau ryškėjo tachipnėja, netolygus kvėpavimas, bendrame kraujo tyrime buvo rastas leukocitų formulės nuokrypis į kairę, diagnozuotas kvėpavimo sutrikimo sindromas, CNS slopinimo sindromas, įgimta infekcija. Vaikas gydytas išnešiotų naujagimių skyriuje, būklei pagerėjus po 2 savaitių išrašytas namo. Raida vėlavo nuo pirmųjų mėnesių, blogai laikė galvą, buvo žė-

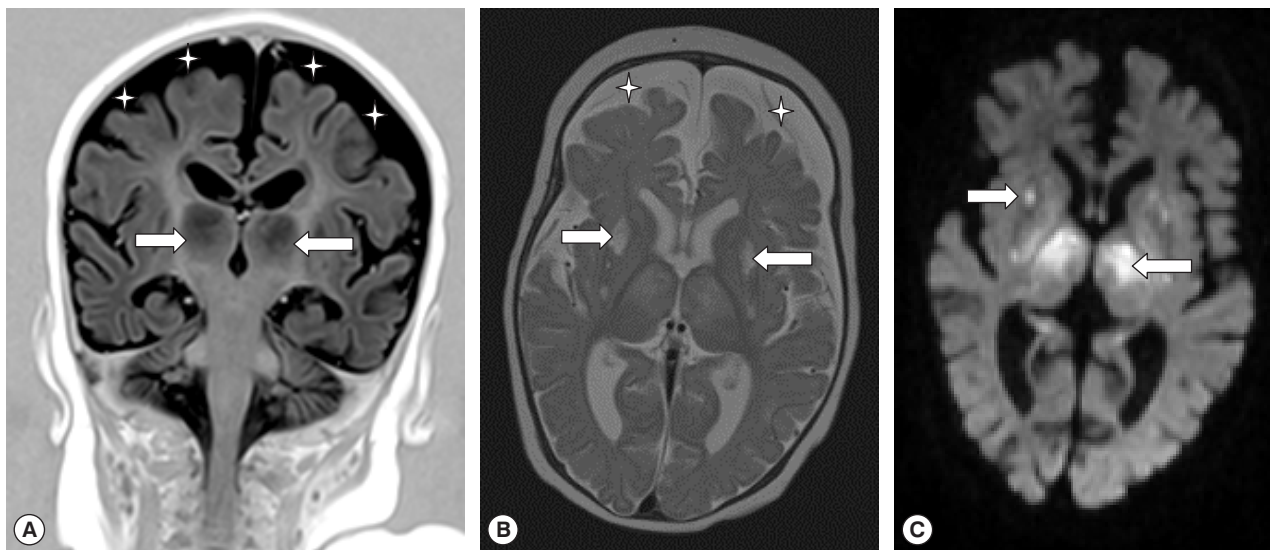


2 pav. Ligonis 3 mėn. amžiaus. EEG matoma hipsaritmija, fenomenas iškrūvis-slopinimas

mas raumenų tonusas. Nuo 2 mėn. amžiaus berniukui pradėjo kartotis toniniai priepuoliai: rankų fleksija ir pakėlimas, akių deviacija į viršų, iki 2 s. trukmės. Iš pradžių priepuoliai buvo pavieniai, vėliau dažnėjo iki keleto per dieną, tapo serijiniai, dažniausiai kartodavosi pabudimo metu. Po

mėnesio tėvai kreipėsi į neurologą dėl atsiliekančios vaiko raidos. Apžiūros metu neurologas pastebėjo priepuolius, kurie įvertinti kaip propulsijos, ir vaikas nukreiptas į stacionarą.

Šeimos anamnezė neapsunkinta.



3 pav. Ligonis 4,5 mėn. amžiaus. Siemens Avanto 1,5 T magnetinio rezonanso aparatas.

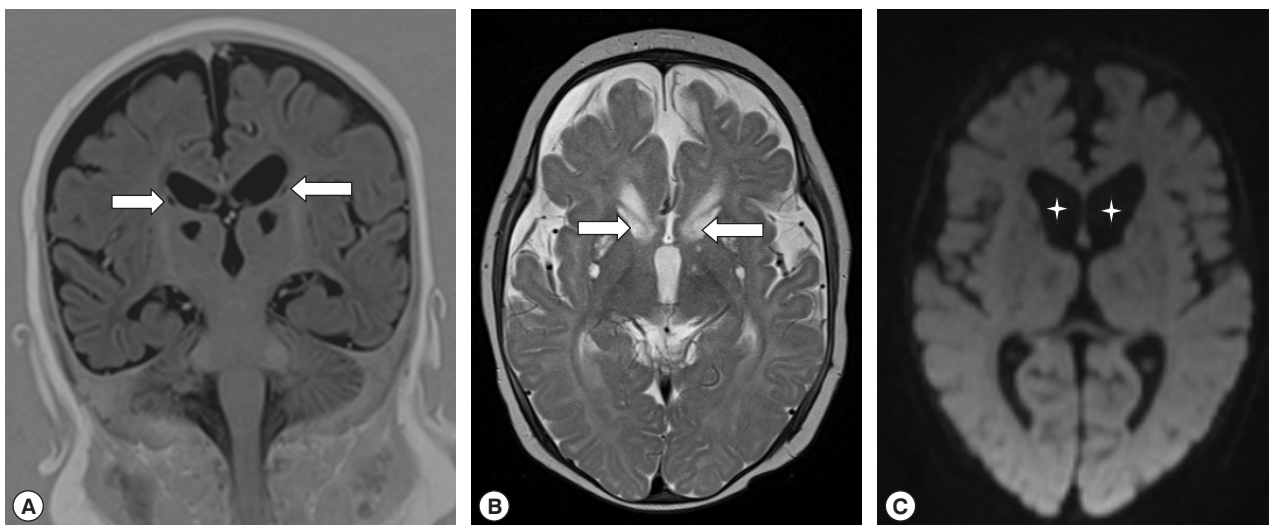
Pamato ir gumburo branduolių nekroziniai pakitimai. (a) Spc\_ir\_ns\_iso seka, koronarinė plokštuma – matomi pakitusio (hipointensinio, likvoro) signalo gumburo branduoliai (rodyklės), išorinė hidrocefalija (žvaigždutės). (b) T2\_tse seka, ašinė plokštuma – pakitusio (hiperintensinio, likvoro) signalo lęšiniai branduoliai abipus (rodyklės), išorinė hidrocefalija (žvaigždutės). (c) DWI režimu pamato ir gumburo branduoliuose matomas hiperintensinis signalas (rodyklės) – aktyvios nekrozės požymiai.



4 pav. Ligonis 7 mėn. amžiaus. EEG matomas lokalus epilepsiforminis aktyvumas dešinėje temporalinėje srityje.

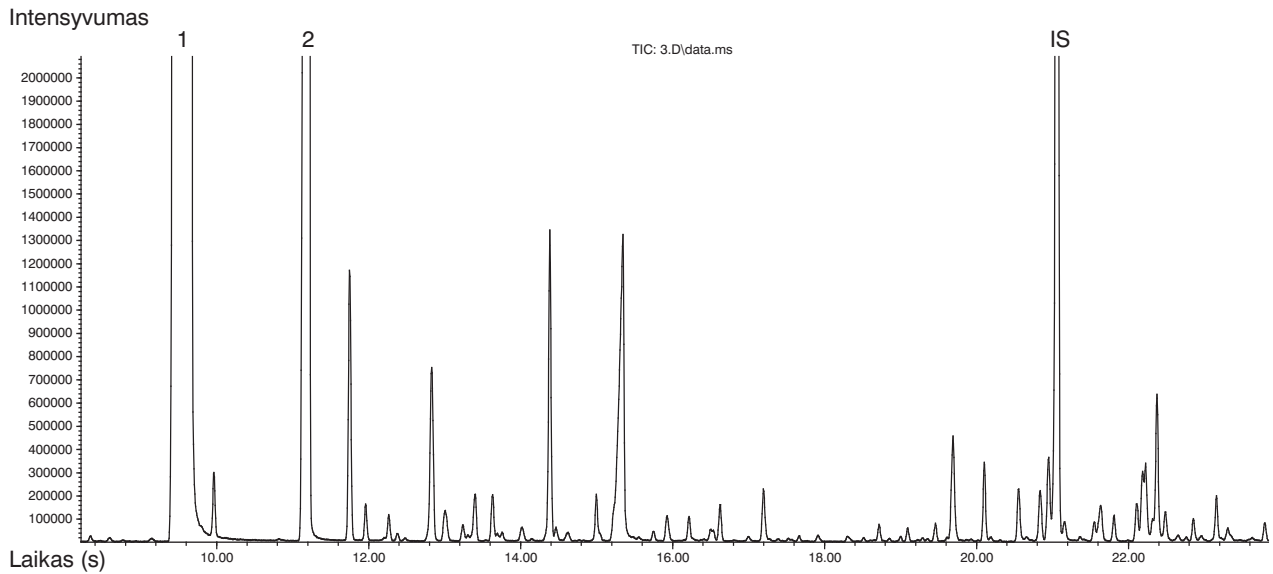
**Ligos eiga ir atlikti tyrimai.** Atvykusio paciento bendra būklė buvo vidutinio sunkumo. Apžiūros metu pastebėti toniniai-fleksiniai propulsiniai spazmai iki 10–16 per dieną, serijomis. Rasta difuzinė hipotonija, sumažėjęs raumenų turgoras, neišgaunami sausgyslių ir antkaulio refleksai, vaikas turėjo labai mažai aktyvių judesių, gulėjo „varlės“ pozoje. Stebėtas ryškus raidos atsi-

likimas: nelaikė galvos, gulėdamas ant pilvo galvos nekėlė, nebuvo rankų suvedimo, kojų atramos, žvilgsnio fiksiacijos, objekto sekimo. Vertinta galvinių nervų veikla: vyzdžiai buvo vidutiniai, reagavo į šviesą, rijimas nesutrikęs. Naujagimystės refleksai – neišgaunami. Širdies, kepenų, kitų vidaus organų funkcijos tyrimų rodikliai buvo normalūs.



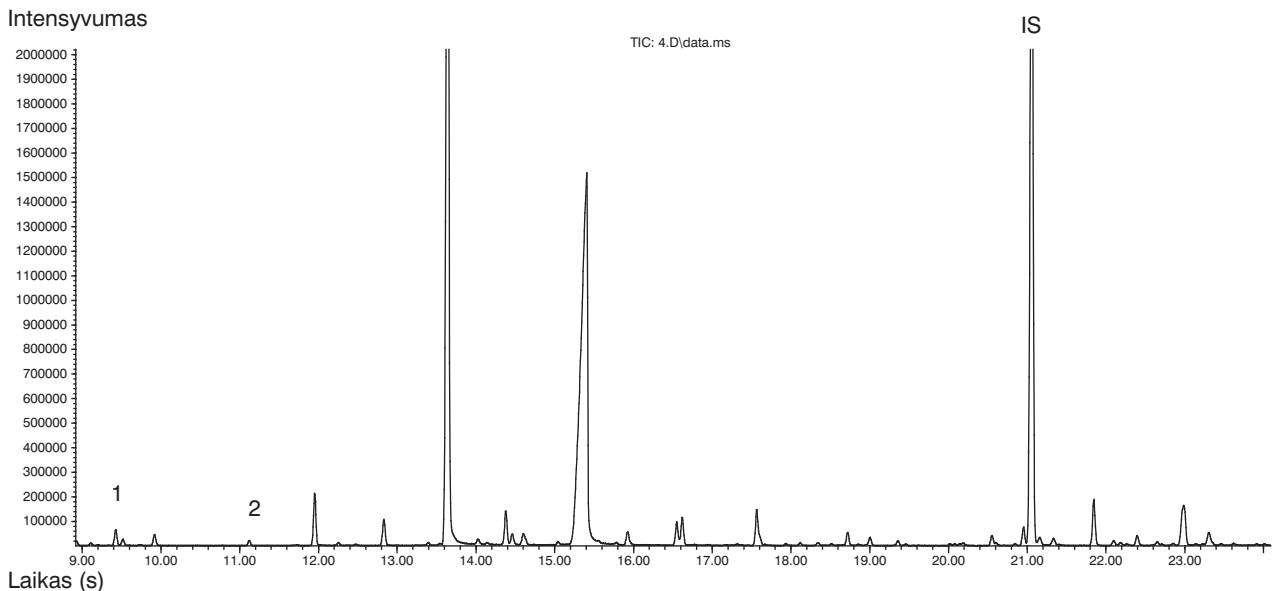
5 pav. Ligonis 8 mėn. amžiaus. Siemens Avanto 1,5 T magnetinio rezonanso aparatas.

Dinamikoje demarkavosi gumburo branduolių pakitimai, progresuoja pakitimai pamato branduoliuose – (a) ir (b) naujai matomas abipusis uodeguotų branduolių pažeidimas, tačiau DWI režimu (c) dinamikoje nebestebimi aktyvios nekrozės požymiai (DWI signalas – hipointensinis, ADC – hiperintensinis), dinamikoje matomi vidinės hidrocefalijos požymiai (žvaigždutės).



6 pav. 10 mėn amžiaus paciento, sergančio piruvato dehidrogenazės stoka, šlapimo organinių rūgščių chromatograma:

1 – laktatas, 2 – piruvatas, IS – vidinis standartas. Šlapimo organinių rūgščių analizė atlikta dujų chromatografijos masių spektrometrijos metodu.



7 pav. Sveiko 10 mėn. amžiaus vaiko šlapimo organinių rūgščių chromatograma:

1 – laktatas, 2 – piruvatas, IS – vidinis standartas. Šlapimo organinių rūgščių analizė atlikta dujų chromatografijos masių spektrometrijos metodu.

Visų simptomų kompleksas – neurologiškai dominuojantis raidos sutrikimas, fleksiniai propulsiniai spazmai, elektroencefalogramoje (EEG) randami pakitimai, būdingi iškrūvis-slopinimas fenomenui (hipsaritmijos variantas) (2 pav.) – vertinta kaip simptominės epilepsijos, *West*'o sindromo išraiška. Buvo skirta gydyti Vit B6 150–300 mg/d, tačiau priepuoliai išliko. Pridėtas valproinės rūgšties preparatas (dozė palaipsniui didinta iki 18 mg/kg/p) – be efekto. Skirtas gydymo kursas adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) 20 TV/d. Priepuoliai išnyko po 8 dienų. Visas gydymo AKTH kursas buvo 5 savaitės su palaipsniui retinimu. Pacientas išrašytas namo ir nukreiptas genetiniam ištyrimui tikslinant epilepsijos etiologiją.

**Tolesnė ligos eiga:** epilepsijos priepuoliai nesikartojo, tačiau nebuvo raidos progreso, išliko difuziškai žemas raumenų tonusas, arefleksija, vaikas labai mažai judėjo. Per mėnesį palaipsniui sutriko rijimas – pradėjo springti rydama skysčius. 4 mėnesių amžiuje buvo pakartotinai hospitalizuotas į VUVL. Rentgenologiškai ir kliniškai buvo nustatyta aspiracinė pneumonija. Pakartojus tyrimus, kraujyje buvo randama pastovi laktato acidozė, kuri svyravo nuo 6 iki 12,1 mmol/l (n 0,63–2,44). Genetiko atliktuose tyrimuose buvo nustatyta hiperalaninemija: 2183 mkmol/l (n < 495), labai ryškus laktato ir piruvato koncentracijų padidėjimas šlapime (6, 7 pav.). Stebėtas laktato ir alanino koncentracijų padidėjimas po valgio (prieš valgį – 6 mmol/l laktato ir 1406 mikromol/l alanino, po valgio –



12 mmol/l laktato ir 1733 mikromol/l alanino). Galvos MRT buvo nustatyta simetrinė pamato branduolių degeneracija (3 pav.).

Esantys simptomai, būdingi multisisteminei patologijai – miopatija, CNS pakenkimas (epilepsija, atsilikusi raida, smegenų kamieno pažeidimo simptomatika, pakitimai MRT: bazinių ganglijų degeneracija) ir laktatacidozė su hiperalaninemija – leido diagnozuoti mitochondriopatiją: Leigh sindromą.

Buvo nutrauktas gydymas valproatais, nes natrio valproatas ir barbitūratai inhibuojančiai veikia mitochondrijų kvėpavimo grandinę [11, 33].

Vaikui periodiškai buvo stebimas būklės blogėjimas: paryškėdavo laktato acidozė, labai pablogėdavo bendra būklė, tapdavo labai vangus, periodiškai buvo gydomas Intensyvios terapijos skyriuje. Penkių mėnesių amžiuje vėl ryškėjo rijimo sutrikimai, sutriko kvėpavimas, taikyta dirbtinė plaučių ventilacija, suformuota tracheostoma. Taikyta infuzinė terapija, betamimetikai, antibakterinis gydymas. Po savaitės hemodinamika stabilizavosi, kvėpavimo nepakankamumas palaipsniui regresavo, vaikas pradėjo kvėpuoti pats, pamažu mažėjo sekrecija kvėpavimo takuose, išimta tracheostoma. Penkių mėnesių amžiuje genetiniam tyrimui paimta raumenų biopsija. Raumens biopsijos tyrime miocitų pakitimų nerasta, mitochondrijų pakitimų, glikoproteinų kaupimo požymių nerasta, miocituose stebimos difuziškai gausios lipidų globulės. Raumenų preparatas buvo išsiųstas į Nyderlandus, St. Radboud universiteto Mitochondrijų ligų diagnostikos laboratoriją: mitochondrijų I-IV kompleksų aktyvumas buvo normalus, o piruvato dehidrogenazės (PDH) komplekso – sumažėjęs, įtartas (PDH) komplekso trūkumas, rekomenduota diagnozė patvirtinti, atlikus PDH komplekso aktyvumo tyrimus odos fibroblastuose.

Po 4 savaičių pacientas vėl buvo perkeltas į Neurologijos skyrių. Bendra būklė stabilizavosi, pradėtas maitinti sutirštintu maistu. Gydyti buvo skirta simptominė terapija: kofermentas Q10, vitaminai: tiaminas, piridoksinas, cianokobalamidas bei 8% natrio bikarbonato tirpalas acidozės korekcijai. Po 3–4 savaičių palaipsniui pradėjo gerėti vaiko raida, pradėjo daugėti aktyvių judesių, raidos įgūdžiai pasiekė 3 mėn. amžiaus vaiko įgūdžius. Maitinant sutirštintu maistu, išnyko springimas. Tačiau išliko hipotonija, arefleksija ir pastovi laktatacidozė kraujyje, laktatai svyravo 5–8 mmol/l. EEG, atliktoje 7 mėn. amžiuje, neregistruojama hipsaritmija, bet išliko lokalus epilepsiforminis aktyvumas dešinėje temporalinėje ir okcipitalinėje srityse (4 pav.). 8 mėnesių amžiuje pakartotas smegenų magnetinio rezonanso tyrimas išryškino palaipsniui progresuojančius pakitimus pamato branduoliuose, tačiau nestebėti aktyvios nekrozės požymiai (5 pav.). 10 mėnesių amžiuje pacientui atsinaujino epilepsijos priepuoliai – fleksiniai propulsiniai spazmai, EEG vėl išryškėjo hipsaritmija. Neurologinės apžiūros metu buvo rasta išliekanti arefleksija, hipotonija, raidos atsilikimas. Gydyti buvo skirtas 3 dienų pulsterapijos AKTH 20 TV/d kursas ir Vigabatrinu 250 mg 2 k/d. Priepuolių remisija pasiekta po 4 dienų.

Atlikta odos biopsija piruvato dehidrogenazės komplekso aktyvumui tirti odos fibroblastuose. Tyrimas buvo atliktas Nyderlanduose. Gautas atsakymas: PDH komplekso aktyvumas – 0,6 mU/U CS (norma – 9,6–36 mU/U CS). Tyrimas patvirtino PDH komplekso deficitą. Briuselio Laisvojo universiteto Paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų laboratorijoje atliktas molekulinis genetinis PDHA1 tyrimas, nustatyta pakaita 11 egzone p.Arg378His, anksčiau aprašyta pacientams.

Įvertinus visus duomenis, nustatyta galutinė etiologinė diagnozė: piruvato dehidrogenazės deficitas: mitochondriopatija, Leigh sindromas.

Nuo 1 m. 1 mėn. amžiaus pacientas buvo pradėtas gydyti ketogenine dieta (riebalų: baltymų, angliavandenių santykis 4 : 1, 2 kartus per dieną, skiriant specialų maisto mišinį *Ketocal*), tęstas tiaminas 500–2000 mg/d. Pacientui pritaikius ketogeninę dietą, būklė labai pagerėjo: kraujyje normalizavosi laktatų kiekis, atsirado vangūs saugysliniai refleksai, nustojo springti – nebereikėjo tirštinti maisto, buvo stebimas nuosaikus raidos progresas. Raidos tyrimas DISC (*Diagnostic Inventory for Screening Children*) metodika 1 m. 1 mėn. amžiuje: vidutiniai procentiniai atskirų raidos sričių indeksai: motorikos – 34,6%, kalbos – 34,8%, atminties (dėmesio) – 26,9%, socialinės raidos – 30,8%. Paciento tėvai taip pat pastebėjo ryškų bendros vaiko būklės ir aktyvumo pagerėjimą.

**Dabartinė paciento (1 m. 8 mėn.) būklė:** raida atsilieka, stambiosios motorikos įgūdžiai vystosi netolygiai, atitinka 5–7 mėn. amžių (stambiosios motorikos raidos koeficientas – apie 35%). Raumenų tonusas žemas, saugyslių refleksai neišgaunami. Interkurentinių susirgimų metu – susirgus ūmia virusine infekcija – būklė pablogėja: tampa vangus, nustoja valgyti, pradeda springti, išryškėja saikinga laktato acidozė (laktatų padidėjimas – iki 3 mmol/l). Epilepsijos priepuoliai nesikartoja nuo 10 mėn. amžiaus. Pacientas nuotat gydomas vigabatrinu 500 mg/p. EEG normalizavosi pagrindinis aktyvumas (registruojamos teta 7 Hz bangos), išlieka lokalus epilepsinis aktyvumas (pikas-banga kompleksų iškrovos) abipus parieto-okcipitalinių sričių projekcijose.

## DISKUSIJA

Leigh sindromo klinikiniai požymiai gali būti labai įvairūs, todėl diagnostika yra sudėtinga (nėra specifinių šio sutrikimo požymių, laktato padidėjimas serume ar likvoro nėra randamas pastoviai). Dažnai šią diagnozę galima įtarti tik įvertinus multisisteminę klinikinę patologiją ir pokyčius magnetinio rezonanso tyrime.

Aprašomo paciento klinikiniai ligos simptomai buvo būdingi multisisteminei patologijai – miopatija, CNS pakenkimas (epilepsija, atsilikusi raida, smegenų kamieno pažeidimo simptomatika). Stebėta „laidinė“, mitochondriopatijoms būdinga ligos eiga: lėtas klinikinų simptomų progresavimas su staigiais pablogėjimais. Atlikus biocheminius tyrimus, rasta laktato acidozė su hiperalaninemija;

šlapimo organinių rūgščių tyrime stebėti labai intensyvūs laktato ir piruvato pikai; rasti simetriniai pamato ir gumburo branduolių nekroziniai pakitimai magnetinio rezonanso tyrime. Remiantis 1996 m. aprašytais diagnostiniais kriterijais, diagnozuota mitochondriopatija: Leigh sindromas.

Įtarus mitochondrinę ligą, toliau etiologinę diagnozę buvo nustatoma etapais. Atlikus histopatologinius ir imunohistocheminius tyrimus raumens bioplate, buvo rasti nespecifiniai pakitimai – miocituose stebimos difuziškai gausios lipidų globulės. Kaip minėta (žiūr. skyrelį Histopatologiniai, imunohistocheminiai, biocheminiai bioplatų tyrimai), lipidų sancaupos miocituose gali būti nespecifinis mitochondrijų funkcijų sutrikimo rodiklis. Įvertinus klinikinį duomenis ir atliktų tyrimų rezultatus, nuspręsta taikyti specifiškesnę mitochondrijų kvėpavimo grandinės ir piruvato dehidrogenazės fermentų aktyvumo tyrimą: mitochondrijų I–IV kompleksų aktyvumas buvo normalus, o piruvato dehidrogenazės (PDH) komplekso – labai sumažėjęs. PDH komplekso aktyvumo sumažėjimas patvirtintas ir odos bioplate.

Šeimos genealogijos duomenys nebuvo informatyvūs (probandas šeimoje – vienintelis vaikas, kitų sergančiųjų nėra), tačiau kadangi *PDHA1* geno mutacijos dažniausiai lemia piruvato dehidrogenazės trūkumą pacientams [6], nuspręsta atlikti šio geno molekulinį genetinį tyrimą. Nustatyta viena iš dažniausių pacientams randamų pakaitų *PDHA1* gene, todėl molekulinio genetinio tyrimo rezultatai nekėlė abejonių ir leido suformuluoti galutinę etiologinę diagnozę: piruvato dehidrogenazės trūkumas: mitochondriopatija, Leigh sindromas. Kadangi probandui yra nustatyta patologinė mutacija *PDHA1* gene, šeimoje galima taikyti prenatalinę diagnostiką, tiriant iš choriono biopsijos ar amniocitų išskirtą DNR.

Nustačius etiologinę diagnozę, pacientui sėkmingai pritaikytas patogeneziniais ligos mechanizmais pagrįstas gydymas – ketogeninė dieta ir tiaminas gydymosiomis dozėmis. Gydant pacientus su mitochondrinėmis ligomis, labai svarbu neskirti pacientui tokių vaistų, kurie sutrikdo mitochondrijų funkcijas. Remiantis tuo, pacientui buvo nutrauktas gydymas valproine rūgštimi – mitochondrijų funkcijas trikdančiu preparatu. Ypač veiksmingas buvo gydymas ketogenine dieta: pastebimai pagerėjo bendra paciento būklė, vaikas nustojo springti, atsirado nepastoviai išgaunami vangūs sausgysliniai refleksai, stebimas lėtas raidos progresavimas. Vis dėlto, kaip ir būdinga mitochondrinėms ligoms, išlieka simptomų pablogėjimo epizodų, susijusių su interkurentine liga.

Gauta:  
2010 05 10

Priimta spaudai:  
2010 06 16

## Literatūra

1. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol* 2008; 39(4): 223–35.
2. Robinson BH. Lactic acidemia (disorders of pyruvate carboxylase, pyruvate dehydrogenase). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and mo-*

3. *lecular bases of inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill, 1995; 1479–99.
4. Dimauro S, Tay S, Mancuso M. Mitochondrial encephalomyopathies: diagnostic approach. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1011: 217–31.
5. De Meirleir L, Lissens W, Benelli C, Ponsot G, Desguerre I, Marsac C, Rodriguez D, Saudubray JM, Poggi F, Liebaers I. Aberrant splicing of exon 6 in the pyruvate dehydrogenase-E1 alpha mRNA linked to a silent mutation in a large family with Leigh's encephalomyelopathy. *Pediatr Res* 1994; 36: 707–12.
6. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, Christodoulou J, Thorburn DR. Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996; 39: 343–51.
7. Lissens W, De Meirleir L, Seneca S, Liebaers I, Brown GK, Brown RM, Ito M, Naito E, Kuroda Y, Kerr DS, Wexler ID, Patel MS, Robinson BH, Seyda A. Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase (E1) alpha subunit gene (*PDHA1*) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum Mutat* 2000; 15(3): 209–19.
8. Tulinius M, Darin N, Wiklund LM, Holmberg E, Eriksson JE, Lissens W, De Meirleir L, Holme E. A family with pyruvate dehydrogenase complex deficiency due to a novel C>T substitution at nucleotide position 407 in exon 4 of the X-linked Epsilon1alpha gene. *Eur J Pediatr* 2005; 16.
9. Dahl HH. Pyruvate dehydrogenase E1 alpha deficiency: males and females differ yet again. *Am J Hum Genet* 1995; 56(3): 553–7.
10. Willemsen M, Rodenburg RJ, Teszas A, van den Heuvel L, Kosztolanyi G, Morava E. Females with *PDHA1* gene mutations: a diagnostic challenge. *Mitochondrion* 2006; 6(3): 155–9.
11. Mellick G, Price L, Boyle R. Late-onset presentation of pyruvate dehydrogenase deficiency. *Mov Disord* 2004; 19(6): 727–9.
12. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(4): 217–38.
13. Dougherty FE. Metabolic testing in mitochondrial disease. *Semin Neurol* 2001; 21(3): 303–8.
14. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(Suppl 17): S15–9.
15. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum*. Milupa GmbH, Germany, 2004.
16. Siciliano G, Volpi L, Piazza S, Ricci G, Mancuso M, Murri L. Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 2007; 27(1–3): 53–67.
17. Sladky JT. Histopathological features of peripheral nerve and muscle in mitochondrial disease. *Semin Neurol* 2001; 21(3): 293–301.
18. Olsen DB, Langkilde AR, Ørngreen MC, Rostrup E, Schwartz M, Vissing J. Muscle structural changes in mitochondrial myopathy relate to genotype. *J Neurol* 2003; 250(11): 1328–34.
19. Schwab MA, Kölker S, van den Heuvel LP, Sauer S, Wolf NI, Rating D, Hoffmann GF, Smeitink JA, Okun JG. Optimized spectrophotometric assay for the completely activated pyruvate dehydrogenase complex in fibroblasts. *Clin Chem* 2005; 51(1): 151–60.
20. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, Smeitink JA. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology* 2006; 67(10): 1823–6.

20. Makino M, Horai S, Goto Y, Nonaka I. Mitochondrial DNA mutations in Leigh syndrome and their phylogenetic implications. *J Hum Genet* 2000; 45(2): 69–75.
21. Rubio-Gozalbo ME, Heerschap A, Trijbels JM, De Meirleir L, Thijssen HO, Smeitink JA. Proton MR spectroscopy in a child with pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Magn Reson Imaging* 1999; 17(6): 939–44.
22. José da Rocha A, Túlio Braga F, Carlos Martins Maia A Jr, Jorge da Silva C, Toyama C, Pereira Pinto Gama H, Kok F, Rodrigues Gomes H. Lactate detection by MRS in mitochondrial encephalopathy: optimization of technical parameters. *J Neuroimaging* 2008; 18(1): 1–8.
23. Brown GK. Congenital brain malformations in mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(3): 393–401.
24. Bianchi MC, Sgandurra G, Tosetti M, Battini R, Cioni G. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci Rep* 2007; 27(1-3): 69–85.
25. Finsterer J, Kopsa W. Basal Ganglia calcification in mitochondrial disorders. *Metab Brain Dis* 2005; 20(3): 219–26.
26. Morris AA. Cerebral ketone body metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(2): 109–21.
27. Klepper J, Leiendecker B, Tiemann E, Baumeister FA. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003. *Klin Padiatr* 2004; 216(5): 277–85.
28. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, Cederbaum SD, Patel MS, Kerr DS. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49(6): 1655–61.
29. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Ogawa Y, Kuroda Y. Diagnosis and molecular analysis of three male patients with thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Neurol Sci* 2002; 201(1–2): 33–7.
30. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Kuroda Y. Thiamine-responsive lactic acidemia: role of pyruvate dehydrogenase complex. *Eur J Pediatr* 1998; 157(8): 648–52.
31. Naito E, Ito M, Yokota I, Saijo T, Matsuda J, Ogawa Y, Kitamura S, Takada E, Horii Y, Kuroda Y. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency in two patients caused by a point mutation (F205L and L216F) within the thiamine pyrophosphate binding region. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1588(1): 79–84.
32. Stacpoole PW, Kurtz TL, Han Z, Langae T. Role of dichloroacetate in the treatment of genetic mitochondrial diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(13–14): 1478–87.
33. Schiff M, Miné M, Brivet M, Marsac C, Elmaleh-Bergés M, Evrard P, Ogier de Baulny H. Leigh's disease due to a new mutation in the PDHX gene. *Ann Neurol* 2006; 59(4): 709–14.

R. Samaitienė, B. Tumienė, D. Palionis, J. Grikinienė,  
N. Valevičienė, J. Songailienė, D. Petroška, V. Kučinskas

#### LEIGH SYNDROME: MITOCHONDRIAL DISEASE DUE TO PYRUVATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY, LITERATURE SURVEY AND CASE REPORT

##### Summary

Leigh syndrome or subacute necrotizing encephalomyelopathy is one of the most common mitochondrial diseases in childhood. It is a progressive neurodegenerative disease with focal symmetric brain lesions mainly in the basal ganglia, thalamus, and brainstem which appear as hyperintense lesions on T2-weighted MRI. Presenting symptoms are mainly those of central or peripheral nervous system, sometimes patients have dysmorphic features, cardiomyopathy signs, gastrointestinal, and kidney signs. The spectrum of neurological symptoms is wide from severe infantile disease to subtle clinical manifestations. Psychomotor delay, seizures, ataxia, optic atrophy, dystonia, respiratory insufficiency, polyneuropathy, and myopathy are the most frequent. Mutations in the genes encoding mitochondrial proteins are responsible for this syndrome, molecular genetic analyses confirm the diagnosis in almost 50% of Leigh syndrome patients. Clinical presentation, diagnostics and treatment issues are discussed in the article, also a case of Leigh syndrome is presented. The disease revealed itself during the first months of age with psychomotor delay, infantile spasms, myopathy, swallowing problems and respiratory failure. Hyperintense lesions on T2-weighted head MRI were found. Activity of pyruvate dehydrogenase complex activity was found to be decreased in myocytes and skin fibroblasts. Diagnosis of pyruvate dehydrogenase deficiency was further confirmed by molecular genetic analysis of *PDHA1* gene: a missense mutation (p.Arg378His) was found in the 11<sup>th</sup> exon of this gene. The disease course and applied treatment with ketogenic diet as well as efficacy of this treatment is presented.

**Keywords:** Leigh syndrome, infantile spasms, children, mitochondrial disease, pyruvate dehydrogenase deficiency.