

Klinikiniai atvejai

Mitochondrinės DNR delecijos sindromas: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

K. Šablauskas*

J. Songailienė**

E. Preikšaitienė**

D. Petroška***

A. Utkus**

**Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

****Valstybinis patologijos centras*

Santrauka. Mitochondrinės DNR delecijos sindromas pasireiškia dėl didelio mitochondrinės DNR (mtDNR) fragmento praradimo, sutrikdančio mitochondrijų funkciją. Sindromas siejamas su keliomis persidengiančiomis klinikinėmis išraiškomis: Kearns-Sayre sindromu, Pearson sindromu, progresuojančia išorine oftalmoplegija, rečiau – Leigh sindromu. Šiame straipsnyje aprašomas pacientas, kuriam pasireiškė abiejų vokų ptozė, fizinio krūvio netoleravimas ir sumažėjusi kūno masė. Klinikinė mitochondriopatijos diagnostika nustatyta atlirkus raumens biopsijos histopatologinį tyrimą. Molekuliniai genetiniai metodai patvirtintas mitochondrinės DNR delecijos sindromas. Vadovaujantis klinikiniais požymiais, pacientui nustatyta mitochondrinės DNR delecijos sindromo progresuojančios išorinės oftalmoplegijos forma. Šio sindromo diagnostikai ir pacientų sveikatos priežiūrai svarbus įvairių gydytojų specialistų komandinis darbas.

Raktažodžiai: mitochondriopatijos, mitochondrinės DNR delecijos sindromas, progresuanti išorinė oftalmoplegija.

Neurologijos seminarai 2016; 20(67): 48–52

IVADAS

Mitochondrinės ligos, dar vadinamos mitochondriopatijomis, – tai grupė ligu, pasireiškiančią dėl sutrikusios mitochondrijų veiklos. Mitochondrijos sukuria didžiąją dalį organizmui reikalingos energijos, taigi šių ligų metu vyksta ląstelių pažeidimas arba žutis dėl nepakankamo jų aprūpinimo energetiniai ištekliai. Mitochondrijų funkcijų sutrikimai pažeidžia organus ir organų sistemas, pasižymintas dideliu energijos poreikiu: CNS, širdies ir griaučių raumenis, tinklainę, inkstus [1]. Taip pat galimi vidinės ausies, kasos, hipofizės pažeidimai. Mitochondrių ligų klinikinė eiga yra progresuojanti, o klinikiniai požymiai dažnai būna persidengiantys ir gali keistis, progresuojant ligai, arba likti stabilūs ištisu dešimtmeečius. Simptomų progresavimą gali provokuoti veiksnių, lemiantys padidėjusius organizmo energetinius poreikius, tokie kaip fizinis krūvis, karščiavimas. Mitochondriopatių klinikiniai požymiai gali iš-

ryškėti bet kuriuo gyvenimo tarpsniu tiek vaikystėje, tiek vyresnio amžiaus žmonėms. Dažniausiai jie pasireiškia simptomų kompleksu, sudarančiu sindromą, pavyzdžiu, mitochondrinės encefalomiopatijos su laktatacidoze ir insultą primenančiais epizodais (MELAS) atveju. Tačiau galimas izoliuotas vieno organo funkcijos sutrikimas, pavyzdžiui, nesindrominis mitochondrinis prikurtimas ar kurtumas. Klinikiniai požymiai ir simptomai, kai pirmiausia reikėtų įtarti mitochondriopatią, pateikt 1 lentelėje.

Mitochondriopatioms būdinga nepastovi raiška. Netgi tą pačią mutaciją turintiems šeimos nariams ligos pasireiskimas gali būti skirtinas, pavyzdžiu, dažniausia taškinė mtDNR mutacija m.2343A>G gali pasireikšti MELAS sindromu [2], iš motinos paveldėtu diabetu ir kurtumu (MIDD) [3] arba MELAS/MERRF (miokloninės epilepsijos su „apdriskuomis“ raudonosiomis skaidulomis) persidengimo sindromu [4]. Tai nulemia keletas priežascių. Pirmiausia, dalijantis ląstelėms, mitochondrijų pasiskirstymas dukterinėse ląstelėse būna atsitiktinis, todėl galimas skirtinas su patologija susijusių mitochondrijų migravimas į audinius embrioetalinio laikotarpio metu. Antra, mtDNR mutacijoms dažnai būdinga heteroplazmija – ląstelėje yra tam tikras procentas mutaciją turinčių mitochondrijų. Jei tam tikros mtDNR mutacijos heteroplazmijos lygis žemas, normalių mitochondrijų veikla kompensuoja

Adresas:

Karolis Šablauskas

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

Tel. (+370 677) 07 580, el. paštas k.sablauskas@gmail.com

1 lentelė. Svarbiausi klinikiniai mitochondrinių ligų požymiai

Organas ar organų sistema	Klinikiniai požymiai
CNS	Encefalopatija, ataksija, epilepsija, į insultą panašūs epizodai , migrena, koordinacijos sutrikimas, vystymosi atsilikimas
Jutimo organai	Klausos sutrikimas, tinklainės degeneracija, optinio nervo atrofija, oftalmoplegija
Širdis	Disautonomija, kardiomiopatija
Kepenys	Kepenų nepakankamumas
Griaūčių raumenys	Raumenų silpnumas, fizinio krūvio netoleravimas, periferinė neuropatija

Mitochondrinė liga turėtų būti įtariama, jei:

- 1) daugiau nei 3 organų sistemos, išvardintos 1 lentelėje, yra pažeistos;
- 2) pagal šeimos anamnezę paveldimumas pagal motinos liniją;
- 3) stebimi 1 ar daugiau simptomų, paryškintų 1 lentelėje;
- 4) stebimi 2 ar daugiau simptomų, išvardintų 1 lentelėje.

defektą. Ligos požymiai pasireiškia, kai pasiekiamas heteroplazmijos lygis, kuris nepatenkina laštelių energetinių poreikių, – vadinamas „slenksčio efektas“ [5].

Raumenų sistema yra reikli energijai, todėl jos pažeidimas, esant mitochondriopatijoms, yra dažnas. Išskiriama atskira grupė ligų, vadinamų mitochondrinėmis miopatijomis, kurių metu yra išreikštas raumenų veiklos sutrikimas. Tačiau galimi ir kitų sistemų pažeidimai. Prie dažniausių mitochondrinių miopatių priskiriami MELAS, MERRF, Kearns-Sayre sindromas ir progresuojanti išorinė oftalmoplegija. Šiai ligų grupei būdingas raumenų silpnumas, fizinio krūvio netoleravimas, vokų ptozė, oftalmoplegija, širdies nepakankamumas ir ritmo sutrikimai.

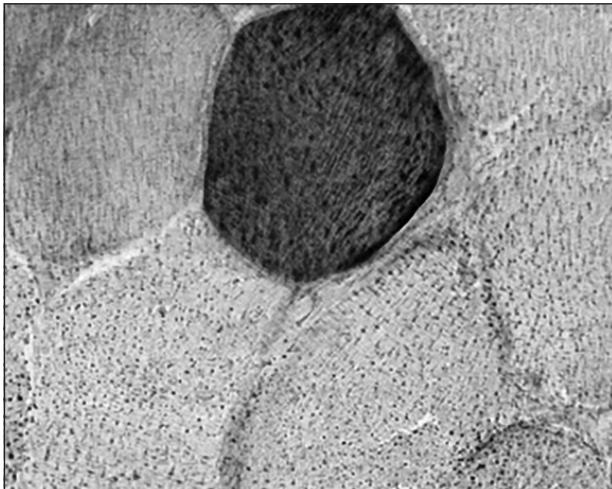
ATVEJO APRAŠYMAS

Probandas, gimęs iš pirmo nekomplikuoto nėštumo. Svoris gimus – 4000 g (75–90 procentilė), ūgis – 54 cm (75–90 procentilė). Probando psichomotorinė raida atitinko amžiaus normas. Pacientas pažymi nuo vaikystės turėjės prastą apetitą. Paauglystėje užsiémė aktyvia fizine veikla. 15 metų amžiuje, išryškėjus abipusei viršutinių vokų ptozei, buvo įtarta miastenija, tačiau tyrimais diagnozė nepatvirtinta. 16 metų amžiaus pacientui atlikta abiejų akių viršutinių vokų plastika. Nuo 22 metų dirbo sunkų fizinį darbą, jautė didelį nuovargį. 23 metų amžiuje pasireiškė ūminiai ligos simptomai – pykinimas, vėmimas, per parą sukarščiavo, progresavo bendras silpnumas. Įtariant autoimuninę patologiją, hospitalizuotas į reumatologijos skyrių. Nustatyta padidėjusi kreatinkinazės koncentracija kraujyje ($> 1600 \text{ IU/L}$). Atlikus elektroneuromiografijos tyrimą, aptiktai miopatioms būdingi pakitimai. Diagnozei patikslinti atlikta raumens biopsija, imunohistochemiškai stebėtas mitochondriopatijoms būdingas pakitimas – citochromo oksidazės trūkumas apie 40 % miocitų (pav.). Gydytojo genetiko konsultuotas 25 metų amžiuje, objektyvaus vertinimo duomenimis, paciento ūgis – 182 cm, svoris – 49,5 kg, KMI – 14,9 (nepakankamas kūno svoris), viršutinių vokų dalinė ptozė. Atlikti biocheminiai tyrimai mitochondrinei patologijai patikslinti. Paciento rytinio šlapimo mėginyje organinių rūgščių tyrimu dujų chromatogra-

fijos – masių spektrometrijos metodu laktatų nenustatyta, tačiau plazmoje laktato koncentracija buvo 7,08 mmol/l ir 7,13 mmol/l pakartojuos tyrimą (norma – 0,62–2,44 mmol/l; inkstų laktatų reabsorbcijos slenkstis yra apie 5–6 mmol/l). Šis nesutapimas paskatino atliliki šlapimo, surinkto po minimalaus fizinio krūvio, organinių rūgščių tyrimą, kuriuo nustatyti laktato pikai. Kitų mitochondriopatijoms būdingų pokyčių nestebėta. Kiekybiniu aminorūgščių krajuo plazmoje tyrimu didelio efektyvumo skysčių chromatografijos metodu patologinių aminorūgščių koncentracijų kraujuo plazmoje pakitimų nenustatyta. Iš raumens bioptato išskirtos DNR molekuliniu genetiniu tyrimu nustatyta didelės apimties mtDNR fragmento delecija, patvirtinanti mitochondrinės DNR delecijos sindromo diagnozę.

ATVEJO APTARIMAS

Apaščiomu atveju klinikinė išraiška ir tyrimų rezultatai atitinka įprastos progresuojančios išorinės oftalmoplegijos fenotipą. Mitochondrijų pažeidimas stebimas tik



Pav. Paciento raumens biopsijos tyrimas, nudažytas kombinuotu COX ir SDH dažymo metodu. Nuotraukoje matomi COX neigiami (šviesūs) miocitai ir viena normali (tamši) raumenų skaidula.

skersaruožiuose raumenyse, pasireiškė pagrindiniai klininiai požymiai: abiejų vokų ptozė, nuovargis po fiziino krūvio. Atlirkus laboratorinius tyrimus, nustatyta padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje ir šlapime po minimalaus fizinio krūvio, tačiau laktatų koncentraciją rytiame šlapime buvo normali. Tai rodo, kad laktato koncentracija padidėja net ir nuo nedidelės fizinės veiklos: éjimo, apsirengimo ir kt. Kreatinkinazės padidėjimas serume stebimas esant aktyviam raumens pažeidimui, pavyzdžiui, rabdomiolizés [6], aktyvios fizinės veiklos [7] arba mitochondrijų išsekimo sindromo metu [8].

LITERATŪROS APŽVALGA

Mitochondrinės DNR delecijos sindromas

Mitochondrinės DNR delecijos sindromą lemia didelės apimties mtDNR fragmento (apie 1–10 kb) praradimas. Sindromas siejamas su keliais persidengiančiais fenotipais: Kearns-Sayre sindromu, Pearson sindromu, progresuojančia išorine oftalmoplegija, rečiau – Leigh sindromu [9–11]. Kearns-Sayre sindromas diagnozuojamas esant simptomų triadai: ligos pradžia – iki 20 metų amžiaus, pigmentinė retinopatija ir progresuojanti išorinė oftalmoplegija; ir bent vienam iš papildomų požymių: širdies laidumo blokada, didelė balytimo koncentracija smegenų skystyje ($> 1 \text{ g/l}$) arba smegenelių ataksija. Šio sindromo metu taip pat gali pasireikšti galūnių silpnumas, klausos nusilpimas, demencija, cukrinis diabetas, augimo hormono trūkumas ir hipoparatiroidizmas. Pearson sindromas kūdikystėje pasireiškia sideroblastine anemija ir egzokrinine kasos disfunkcija, dažniausiai lemiančia ankstyvą mirtį. Pacientams, išgyvenantiems aneminę krizę, vėliau vystosi Kearns-Sayre sindromo požymiai [12, 13]. Leigh sindromui būdingi pažeidimai pamato branduoliuose ir smegenų kainiene, tačiau tai yra reta mtDNR delecijos išraiška. Dažniau ši sindromą lemia taškinės branduolio DNR arba mtDNR mutacijos.

Progresuojanti išorinė oftalmoplegija

Progresuojanti išorinė oftalmoplegija yra lengviausia klinikinė mitochondrinės DNR delecijos sindromo forma. Vidutinis simptomų pasireiškimo amžius – 23 metai [14]. Pirmasis požymis paprastai yra vokų ptozė, kuri maždaug pusei pacientų pasireiškia asimetriškai. Vėliau vystosi progresuojantis akies judinamųjų raumenų paralyžius (oftalmoplegija), sutrinka ir vertikalus, ir horizontalus žvilgsnis, galimas įvairaus sunkumo proksimalinių galūnių dalių silpnumas. OMIM duomenų bazėje progresuojanti išorinė oftalmoplegija nėra išskiriama kaip atskiras nozologinis vienetas dėl mitochondrinės DNR delecijos sindromams būdingų persidengiančių fenotipų ir dažnų tarpinių pasireiškimų. Sergant progresuojančia išorine oftalmoplegija ir esant delecijoms

skersaruožiuose raumenyse bei kitose struktūrose, stebimi požymiai, labiau būdingi Kearns-Sayre sindromui (tokie kaip širdies laidžiosios sistemos sutrikimai, ataksija, žemas ūgis, kurtumas), tačiau nepakankami Kearns-Sayre sindromo diagnozei pagrįsti. Šie tarpiniai pasireiškimai vadinami „progresuojančios išorinės oftalmoplegijos plius“ arba „nepilnu Kearns-Sayre“ sindromu [11, 15].

Paveldėjimas

Galimas įvairus progresuojančios išorinės oftalmoplegijos paveldėjimas. Ligą lemiančios mutacijos gali būti tiek mtDNR genuose (pvz., *MT-TL1* genas), tiek branduolio DNR. *POLG*, *SLC25A4* ir kitų branduolio DNR genų mutacijos paveldimos pagal Mendelio dėsnius, dažniau autosominiu dominantiniu būdu. Mitochondrinės DNR genų mutacijos perduodamos moterišką liniją, kadangi tik kiaušialaščių, o ne spermatozoidų mitochondrijos patenka į žigotą. Mitochondrinės DNR delecijos sindromo pasireiškimas dažniausiai būna sporadinis. Literatūros duomenimis, rizika sergančiai motinai perduoti ligą vaikui yra apie 4 %, pakartotinė rizika kitiems palikuonims praktiskai neegzistuoja [16].

Diferencinė diagnostika

Pagrindinė patologija, su kuria diferencijuojama progresuojanti išorinė oftalmoplegija, yra miastenija (*myasthenia gravis*). Tokie miastenijos simptomai, kaip diplopija ir simptomatinis svyravimas, nebūdingi progresuojančiai išorinei oftalmoplegijai ir padeda atskirti šias patologijas. Patikslinant diferencinė diagnostika galima atlirkus raumens biopsijos tyrimą. Įtariamu mitochondropatių histocheminiams ivertinimui raumens biopsijose reikšmingiausiai yra dviejų fermentų tyrimai – citochromo oksidazės (COX) ir sukcinilo dehidrogenazės (SDH). Miofibrilėse su kritiniu mitochondrijų DNR mutacijų kiekiu, pažeidžiančiu tRNIR, mitochondrijos visiškai netenka COX. SDH koduojamų ląstelių branduoliuose trūksta daug rečiau nei COX. Raumenų biopsijos tyrime COX ir SDH reagentai dažnai yra naudojami kartu, žymint skirtingomis spalvomis (pav.): COX žyminti ruda spalva išnyksta, esant šio fermento trūkumui, ir lieka SDH žyminti mėlyna spalva. COX trūkumas kartais gali būti stebimas pavieniuose vyresnio amžiaus ar sergančių kitomis raumenų ligomis žmonių miocituose, ir turi būti vertinamas kaip antrinai pokyčiai. Pirminis COX trūkumas matomas didelėje miocitu dalyje, tačiau histocheminis ivertinimas néra specifinis skirtingoms mitochondrijų ligoms, todėl reikalinga tolimesnė genetinė diferencinė diagnostika.

Gydymas ir priežiūra

Mitochondriopatių gydymas paprastai yra simptominis. Svarbios reguliarios gydytojo neurologo konsultacijos, vertinant akių judinamujų raumenų veiklą dėl galimo of-

2 lentelė. Rekomendacijos ilgalaikei sveikatos priežiūrai

Reguliarios bendro-sios praktikos gydytojo konsultacijos	Vertinama benda būklė, KMI, klinikinių požymių pasireiškimo dinamika. Atliekamas bendras krauso tyrimas (nesuteikia tiesioginių duomenų apie mitochondrinę ligą, tačiau yra svarbus diferencinei diagnostikai), bendras šlapimo tyrimas, gliukozės koncentracijos kraujyje nustatymas, užrašoma ir vertinama EKG.
Gydytojų specialistų konsultacijos	Pagal vyraujančią patologiją pacientas konsultuojamas gydytojų specialistų: neurologo, oftalmologo, kardiologo, otorinolaringologo, endokrinologo, nefrologo, reabilitologo ir kitų. Svarbi gydytojo genetiko konsultacija diagnozei patvirtinti molekuliniai genetiniai metodais ir genetiniams konsultavimui.
Mitybos režimas	Pacientams rekomenduojama vengti badavimo, racione turėtų būti pakankamas kiekis baltymų, vitaminų ir mineralinių medžiagų, patariama vengti produktų, turinčių didelį kiekį angliavandeniu.
Fizinis krūvis	Vengti sunkaus fizinio krūvio dėl galimos laktatacidozės. Pasireiškus ūminei laktatacidozei, gydoma natrio bikarbonatu ir peritonine dialize.
Karščiavimas	Vengti aukštos temperatūros, karščiuojant mažinti temperatūrą nesteroidiniai vaistais nuo uždegimo.
Rūkymas	Mitochondriopatijomis serganties pacientams draudžiama rūkyti.
Vaistų vartojimas	Vengti vaistų, toksiškai veikiančių mitochondrijas, vartojimo, t. y. valproatą, statinų , kai kurių antibiotikų (tetraciklino, chloramfenikolio, aminoglikozidų), metformino . Tam tikrų vaistų nauda yra didesnė nei potencialus poveikis mitochondrijoms, pvz., nesteroidinių vaistų nuo uždegimo temperatūrai mažinti arba inhalaciinių anestetikų (izoflurano, sevoflurano) prieš atliekant operacijas.

talmoplegijos progresavimo. Taip pat svarbu reguliarai atliliki EKG dėl širdies veiklos sutrikimo rizikos. Tikslinės oftalmologo ir otorinolaringologo konsultacijos dėl mitochondriopatioms būdingo regos ir klausos sutrikimo. Indikuotina dietologo konsultacija mitybos režimui sudaryti. Farmakologinio mitochondriopatių gydymo galimybės yra ribotos. Siūlomos įvairios gydymo schemas, skiriant tokius preparatus kaip kofermentas Q10, riboflavinas, vitaminai C ir E, L-karnitinės, L-kreatinas, L-argininas, liporūgštis, B vitaminų kompleksai, tačiau šių preparatų veiksmingumas nėra pakankamai pagrįstas tyrimų duomenimis. Bendros rekomendacijos ilgalaikei sveikatos priežiūrai mitochondriopatių atveju pateiktos 2 lentelėje.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant galima teigti, kad mitochondrinės ligos – grupė retų ligų, galinčių pasireikšti įvairių sistemų pažeidiimu, iš kurių dažniausiai yra CNS ir raumenų sistemų veiklos sutrikimai. Mitochondrinės delecijos sindromo progresuojančios išorinės oftalmoplegijos formos fenotipui yra būdinga progresuojantis akies judinamųjų raumenų paralyžius, akų viršutinių vokų ptozė ir įvairaus sunkumo proksimalinių galūnių dalių silpnumas. Sindromo diagnostikai ir pacientų sveikatos priežiūrai svarbus įvairių gydytojų specialistų komandinis darbas.

Literatūra

- Rose MR. Mitochondrial myopathies: genetic mechanisms. Arch Neurol 1998; 55(1): 17–24.
- Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. Nature 1990; 348(6302): 651–3.
- van den Ouwendijk JM, Lemkes HH, Ruitenberg W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. Nat Genet 1992; 1(5): 368–71.
- Deschauer M, Müller T, Wieser T, Schulte-Mattler W, Kornhuber M, Zierz S. Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. Arch Neurol 2001; 58(11): 1885–8.
- Wallace DC. Mitotic segregation of mitochondrial DNAs in human cell hybrids and expression of chloramphenicol resistance. Somat Cell Mol Genet 1986; 12(1): 41–9.
- Vanholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol 2000; 11(8): 1553–61.
- Clarkson PM, Nosaka K, Braun B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. Med Sci Sports Exerc 1992; 24(5): 512–20.
- Spinazzola A, Zeviani M. Disorders of nuclear-mitochondrial intergenomic signaling. Gene 2005; 354: 162–8.
- Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 331(6158): 717–9.
- Rotig A, Colonna M, Bonnefont JP, et al. Mitochondrial DNA deletion in Pearson's marrow/pancreas syndrome. Lancet 1989; 1(8643): 902–3.
- Moraes CT, Dimauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. N Engl J Med 1989; 320(20): 1293–9.
- McShane MA, Hammans SR, Sweeney M, et al. Pearson syndrome and mitochondrial encephalomyopathy in a patient with a deletion of mtDNA. Am J Hum Genet 1991; 48(1): 39–42.
- Nørby S, Lestienne P, Nelson I, et al. Juvenile Kearns-Sayre syndrome initially misdiagnosed as a psychosomatic disorder. J Med Genet 1994; 31(1): 45–50.
- López-Gallardo E, López-Pérez MJ, Montoya J, Ruiz-Pesini E. CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion. Mitochondrion 2009; 9(5): 314–7.
- Berenberg RA, Pellock JM, Dimauro S, et al. Lumping or splitting? “Ophthalmoplegia-plus” or Kearns-Sayre syndrome? Ann Neurol 1977; 1(1): 37–54.
- Chinnery PF, Dimauro S, Shanske S, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. Lancet 2004; 364(9434): 592–6.

**K. Šablauskas, J. Songailienė, E. Preikšaitienė, D. Petroška,
A. Utkus**

**MITOCHONDRIAL DNA DELETION SYNDROME:
CLINICAL REPORT AND REVIEW OF THE
LITERATURE**

Summary

Mitochondrial DNA deletion syndrome is a disease caused by deletion of a large mitochondrial DNA (mtDNA) fragment and consequently impaired mitochondrial function. The syndrome is associated with a few overlapping phenotypes: Kearns-Sayre syndrome, Pearson syndrome, progressing external ophthalmoplegia,

and less frequently with Leigh syndrome. Here, we describe a patient with bilateral ptosis, physical activity intolerance and decreased body mass. Diagnosis was made by muscle biopsy histopathological examination and molecular genetic testing. The patient was confirmed to have a progressive external ophthalmoplegia form of mitochondrial DNA deletion syndrome. Close collaboration of the team of specialists is essential for the early and accurate diagnosis of the syndrome and management of the patients.

Keywords: mitochondriopathies, mitochondrial DNA deletion syndrome, progressive external ophthalmoplegia.

Gauta:
2015 11 19

Priimta spaudai:
2015 12 10