

Mitochondriálne syndrómy s poškodením nervového systému

MUDr. František Cibulčík, PhD.

Neurologická klinika LF SZU a UN Bratislava Ružinov

Ochorenia s postihnutím nervového systému spôsobeným poruchou funkcie mitochondrií zahŕňajú pestrú paletu typov dedičnosti, poškodenia jednotlivých častí nervového systému v kombinácii s prejavmi dysfunkcie iných systémov s vysokými nárokmi na energetické zásobenie. Prístup k členeniu mitochondriálnych ochorení môže vychádzať primárne z klinického obrazu, z typu biochemického poškodenia alebo typu genetického poškodenia. V našej práci opisujeme syndrómové mitochondriálne ochorenia – ochorenia, ktorých fenotypická prezentácia tvorí ucelený syndróm. Diagnostika týchto ochorení, okrem zohľadnenia anamnézy a klinického obrazu, spočíva jednak v genetickom objasnení prítomného defektu, jednak v zistení zmien na mikroskopickej a biochemickej úrovni. V súčasnosti nie je v drvivej väčšine týchto ochorení možná účinná kauzálna liečba. Ich správna diagnostika však dáva predpoklad na uplatnenie účinnej liečby, ktorej perspektíva sa črtá v blízkej budúcnosti.

Kľúčové slová: mitochondrie, encefalomyopatie, dýchací reťazec, maternálna dedičnosť.

Mitochondrial syndromes with nervous system damage

Diseases with nervous system involvement caused by impaired mitochondrial function include a wide range of types of inheritance, damage to individual parts of the nervous system in combination with manifestations of dysfunction of other systems with high demands for energy supply. The approach to classifying mitochondrial disease can be primarily based on the clinical presentation, the type of biochemical damage, or the type of genetic damage. The paper describes mitochondrial disease syndromes, i.e. diseases whose phenotypic presentation forms a coherent syndrome. Diagnosing these diseases, in addition to taking into account the history and clinical presentation, involves genetic elucidation of the present defect as well as identification of changes at a microscopic and biochemical level. Currently, no effective causal therapy is available in the vast majority of these conditions. Correct diagnosis, however, creates the precondition for the use of effective treatment the perspective of which is in sight in the near future.

Key words: mitochondria, encephalomyopathy, respiratory chain, maternal inheritance.

Neurol. prax 2013; 14(6): 287–291

Zoznam skratiek

AHD – Alpers-Huttenlocherova choroba
 BAEP – kmeňové sluchové evokované potenciály
 COX – cytochróm c oxidáza
 CSL – cerebrospinálny likvor
 FA – Friedreichova ataxia
 KSS – Syndróm Kearns-Sayre
 LHON – Leberova hereditárna optická neuropatia
 LS – Leighov syndróm
 MDS – syndróm viacročetnej deplécie mtDNK
 MELAS – mitochondriálna encefalomyopatia, laktátová acidóza a „stroke like“ epizódy
 MEMSA – syndróm myoklonickej epilepsie, myopatie a senzitivnej ataxie
 MERRF – myoklonická epilepsia a „ragged red fibers“ syndróm
 MIRAS – syndróm mitochondriálnej autozómovo recesívnej ataxie
 MNGIE – mitochondriálna neuro-gastrointestinálna encefalomyopatia
 MSL – viacročetná systémová lipomatóza
 Mt DNK – mitochondriálna deoxyribonukleová kyselina
 NADH TR – nikotínamid-adenín dinukleotid-tetrazólium reduktáza

NARP – neuropatia, ataxia, retinitis pigmentosa
 NMR – nukleárna magnetická rezonancia
 POLG – mitochondriálna DNK polymeráza gama
 SANDO – syndróm senzitivnej ataktickej neuropatie, dyzartrie a oftalmoplégie
 SDH – sukcinát dehydrogenáza
 VEP – zrkové evokované potenciály

Úvod

Poruchy funkcie mitochondrií sú čoraz častejšie spájané s obrazmi poškodenia nervového systému. Stretávame sa s nimi pri vysvetľovaní patogenézy degeneratívnych či imunitne podmienených neurologických ochorení, ako sú napríklad Parkinsonova choroba či sclerosis multiplex. Presnejšie definované sú hereditárne mitochondriálne ochorenia spojené s poruchou jednotlivých systémov podieľajúcich sa na metabolických funkciách mitochondrií. Fenotypicky sa prejavujú najčastejšie kombinovaným obrazom poškodenia funkcie tkanív s vysokými nárokmi na spotrebu energie (nervový systém, endokrinný systém, srdce, oči, uši, gastrointestinálny trakt, pečeň, svaly, obličky, kostná dreň a koža). Centrálny nervový systém patrí so svalmi

k najčastejšie postihnutým lokalitám (Finsterer, 2006). Sú známe viaceré prístupy ku klasifikácii hereditárnych mitochondriálnych ochorení, vychádzajúce z klinického obrazu, typu biochemickej poruchy alebo typu genetického poškodenia. V našej práci sa budeme venovať mitochondriálnym ochoreniam s fenotypickým prejavom typickej kombinácie príznakov tvoriacej definovaný syndróm.

Mitochondrie, ich funkcia a genetika

Mitochondrie ako bunkové organely sú tradične známe svojou úlohou v oxidatívnej fosforylácii. Úloha mitochondrií v metabolizme je však oveľa širšia, zasahujú do metabolizmu aminokyselín, organických kyselín, mastných kyselín, porfyrínov, purínov a pyrimidínov. Výrobou energetických zdrojov ovplyvňujú funkciu všetkých tkanív, proces starnutia a priebeh bunkovej apoptózy.

Mitochondriálna genetika má v porovnaní s klasickou nukleárnou viacero zvláštností. Ľudská mitochondriálna deoxyribonukleová kyselina (mtDNK) je kruhový minichromozóm obsahujúci 37 génov. V jednej mitochondrii sa

nachádza 2 – 10 jeho kópií (mitochondrie sú polyploidné). V každej bunke sa nachádzajú stovky mitochondrií a tisíce kópií mtDNK, u nezmutovaného jedinca sú všetky kópie identické (homoplazmia). mtDNK sa dedí takmer vždy od matky (maternálny typ dedičnosti), pravdepodobnosť vzniku mutácií je 10-krát väčšia ako pri nukleárnej DNK. Tento jav spôsobuje, že sa v jednej bunke a orgáne môžu pomerne často vyskytovať súčasne nemutované („wild type“) a mutované mtDNK – jav nazývaný ako heteroplazmia. Heteroplazmia je ďalej zvyčajne náhodnou distribúciou mtDNK do dcérskych buniek. V jednotlivých generáciách je podiel mutovanej mtDNK v bunkách variabilný, čomu zodpovedajú i fenotypické prejavy. Fenotyp často závisí od dosiahnutia či prekročenia hranice zastúpenia mutovanej mtDNK, ktorú už prítomnosť nemutovanej nedokáže kompenzovať (prahový efekt).

Okrem mtDNK hrajú vo vývoji mitochondriálnych syndrómov rolu aj jadrové gény, ktoré delíme do štyroch podskupín: gény kódujúce štrukturálne komponenty respiračného reťazca, gény kódujúce faktory s účasťou v tvorbe komplexov respiračného reťazca, gény zodpovedné za stabilitu mtDNK a gény s úlohou v mitochondriálnej biogenéze. Vo všeobecnosti platí, že korelácia fenotypu s genotypom je pri mitochondriálnych syndrómoch s poruchou nukleárnej DNK slabá.

Mitochondriálne syndrómy s poškodením centrálného nervového syndrómu

Tabuľka 1 znázorňuje zastúpenie prejavov poškodenia nervového systému pri najčastejších mitochondriálnych syndrómoch.

Mitochondriálna encefalomyopatia, laktátová acidóza a „stroke like“ epizódy (MELAS)

je najčastejšia mitochondriálna encefalomyopatia, väčšinou spôsobená bodovou mutáciou mtDNK (Sproule, 2008). Prevalencia nosičov mutácie m.3243A>G, najčastejšie spájanej s fenotypom MELAS, je odhadovaná na 60/100 000 obyvateľov. Typickým prejavom MELAS sú takzvané „stroke like“ epizódy, prejavujúce sa vznikom parciálne reverzibilnej amnézie, hemiparézy, hemianopsie, neglektu či kortikálnej slepoty, sprevádzané bolesťami hlavy, nauzeou alebo vracaním. Epizódy sa opakujú, zanechávajú reziduálne neurologické poškodenie. Sprievodná laktacidóza, spôsobená zmenou metabolizmu pyruvátu pri poškodení oxidatívnej fosforylácie, koreluje so závažnosťou neurologického poškodenia. Ostatné zriedkavejšie príznaky poškodenia nervového systému sú spomenuté v tabuľke č. 1, z iných príznakov bývajú prítomné diabetes, dilatčná myokardiopatia, myopatia, lipómy, zlyhanie obličiek a poruchy vzrastu. Bývajú prítomné aj pestré kožné zmeny od difúzných erytémov po vitiligo. Typickým nálezom pri vyšetrení mozgu zobrazovacími metodikami (CT, NMR) sú známky ložiskového poškodenia kortexu a bielej hmoty, ktoré nekorešpondujú s typickými vasculárnymi teritóriami (Žigrai, 2007).

Myoklonická epilepsia a „ragged red fibers“ syndróm (MERRF)

sa väčšinou začína v detstve alebo ranej dospelosti fotosenzitívnymi generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi, myopatiou s ptózou a oftalmoparézou, cerebelárnou ataxiou, demenciou či hluchotou (Mc Farland, 2002). Myoklonické záchvaty vznikajú samostatne alebo sprevádzajú záchvaty generalizované. Syndróm je spôsobený poruchou mitochondriálnej alebo nukleárnej DNK, najčastej-

šie bodovými mutáciami alebo viacpočetnými deléciami. Z laboratórnych vyšetrení je typický nález „ragged red“ svalových vlákien (typicky sa farbiace červené vlákna „potrhaného“ vzhľadu) pri vyšetrení biopsie svalu s použitím špecifického farbenia (Gomoriho trichróm). Klinický priebeh kolíše od miernych príznakov po progresívne život skracujúce vážne poškodenie.

Mitochondriálna neuro-gastrointestinálna encefalomyopatia (MNGIE)

je autozómovo recesívne dedičné multisystémové ochorenie vznikajúce do 30. roku života ako komplex gastrointestinálnych príznakov (epizodická nauzea, vracanie, gastroparéza, progresívna pseudoobštrukcia čriev, poruchy motility ezofágu a žalúdka, hnačky), ktoré vedú k malabsorpcii a úmrtiu vo veku okolo 40 rokov (Garone, 2011). Okrem gastrointestinálnych príznakov bývajú prítomné známky myopatie s externou oftalmoplégiou, optická neuropatia, periférna neuropatia a leukoencefalopatia so splyvavým charakterom ložísk v mozgu. Ochorenie je spôsobené mutáciou génu 22q12-qter, kódujúceho tymidínfosforylázu. Tymidínfosforyláza je cytosolový enzým, ktorý katalyzuje fosforyláciu tymidínu na tymín a deoxyribóza-1- fosfát, potrebné pre reguláciu dostupnosti tymidínu pre syntézu DNK. Pri MNGIE je aktivita tymidínfosforylázy významne znížená, čo vedie k zníženým hladinám tymidínu a deoxyuridínu v sére a vzniku delécií, bodových mutácií mtDNK.

Leighov syndróm (LS), známy aj ako subakútna nekrotizujúca encefalopatia, je syndróm vznikajúci najmä v detstve, často s letálnou prognózou. Prejavuje sa psychomotorickou retardáciou, poruchami vedomia, kmeňovými a extrapyramídovými príznakmi, spomaleným psychomotorickým vývojom, hypotóniou, po-

Tabuľka 1. Prehľad neurologických prejavov najčastejších mitochondriálnych syndrómov (spracované podľa Finsterer, 2006)

	MELAS	MERRF	MNGIE	LS	LHON	KSS	NARP	FA	MSL	MDS
Psychiatrické príznaky	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
Neuropsychologické príznaky	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+
Stroke like epizódy	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Migréna	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Epilepsia	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
Extrapyramídové syndrómy	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-
Spasticita	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-
Ataxia	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
Svalová hypotónia	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Hypopituitarizmus	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Dysartria	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+
Dysfágia	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-
Nystagmus	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+

Tabuľka 2. „Red flags“ pri mitochondriálnych ochoreniach (spracované podľa Parikh, 2010)

Príznak	Nález	Syndróm
„stroke like“ epizódy	Ložiskové poškodenie CNS nerešpektujúce cieвне teritória	MELAS
	Bilaterálne poškodenie sivej hmoty v hlbokých štruktúrach mozgu	LS
Encefalopatia – hepatopatia	Epilepsia s následnou hepatopatiou často po valproáte	AHD
Kognitívny deficit	Kognitívne poruchy v mladšom veku	Viaceré syndrómy
Epilepsia partialis continua, myoklonus, status epilepticus	Myoklonická epilepsia	
Epilepsia partialis continua		
Refraktérne epilepsie	MERRF, MELAS	
Non syndrómovo pri POLG1 mutáciách		
Ataxia	Ataxia s alebo bez cerebelárnej degenerácie	FA, SANDO, MNGIE,
Neurooftalmologické príznaky	Atrofia n. opticus, progredujúca externá oftalmoplégia, pigmentová degenerácia retiny	KSS, chronická progresívna externá oftalmoplégia
Porucha sluchu s včasným vznikom	Typicky v detstve vznikajúca senzineuronálna porucha sluchu	Maternálne dedičný diabetes s hluchotou

ruchami stravovania, ataxiou, dystóniou, laktációdózou a respiračnou insuficienciou. Z príznakov poškodenia iných systémov býva hypertrofic-ká kardiomyopatia, hepatopatia a degenerácia renálnych tubulárnych buniek (Parikh, 2011). Typickým nálezom na zobrazovacích meto-dikách sú bilaterálne hyperintenzívne zmeny sivej hmoty difúzne s maximom v bazálnych gangliách, kde bývajú i kalcifikácie. Geneticky ide o heterogénnu jednotku spôsobovanú mu-táciami mtDNK aj nukleárnej DNK.

Leberova hereditárna optická neuropatia (LHON) je najčastejšia príčina maternálne de-dičnej slepoty u inak zdravých mužov. Je charak-terizovaná postupnou stratou vízu so začiatkom v neskorej adolescencii. V niektorých prípadoch býva opisované sprievodné postihnutie mozočka vo forme viacpočetných roztrúsených poškodení bielej hmoty podobných léziám pri sclerosis mul-tiplex (Lev, 2002). Zriedkavo sa pridružuje chorea, demencia, poruchy srdcového rytmu, hypertro-fická myokardiopatia. Ochorenie je spôsobené homoplazmickými bodovými mutáciami mtDNK, len 50% mužov a 10% žien nesúcich primárnu mutáciu však má poruchu zraku. Uvažuje sa preto aj o účasti iných, doteraz neobjasnených faktorov pri vývoji klinického fenotypu.

Syndróm Kearns – Sayre (KSS) je charak-terizovaný pred 20. rokom života vznikajúcou progresívnou externou oftalmoplégiou (pri ne-skoršom začiatku môže byť jediným príznakom), pigmentovou degeneráciou retiny, poškode-ním bielej hmoty mozgu, cerebelárnou atrofiou s vývojom ataxie, poruchami srdcového rytmu a hyperproteinorachiou. Neskôr sa rozvíja pro-ximálna myopatia, metabolické a endokrinné poruchy so zlou prognózou – pacienti zriedkavo prežívajú viac ako 30 rokov.

Friedreichova ataxia (FA) je autozómovo prevažne recesívne dedičná choroba klinicky

charakterizovaná vývojom cerebelárnej ataxie, spasticity, pyramídových prejavov a hypertrofic-kou myokardiopatiou. Je najčastejšie diagnostiko-vanou hereditárnou ataxiou, je u nej prítomný ob-raz degenerácie neurónov v gangliách zadných koreňov miechových a v neskoršom priebehu sa vyvíja aj obraz pes cavus so skoliózou a diabetom. V 96% prípadov je spôsobená expanziou GAA tri-pletov v intróne 1 génu pre frataxín na chromo-zóme 9q13. Frataxín je mitochondriálny proteín s funkciami pri tvorbe RNK a kontrole obratu železa v mitochondriách. Jeho nedostatok ovplyvňuje mitochondriálne funkcie na viace-rych úrovniach, najmä formou zníženia funkcie respiračného reťazca (Schapira, 2002).

Viacpočetná systémová lipomatóza (mul-tiple systemic lipomatosis – MSL) sa prejavuje viacpočetnými lipómami najmä v oblasti šije, ramien a trupu. 30% pacientov má aj patolo-gické zmeny v CNS – atrofiu mozočka, ataxiu, hyperreflexiu alebo poškodenie pyramídovej dráhy (Castro-Gago, 2003).

Alpers – Huttenlocherova choroba (AHD) je ochorenie charakterizované kombináciou neurologických prejavov (hypotónia, refraktérna epilepsia, poškodenie zraku, psychomotorická retardácia, atrofia mozgu) s hepatopatiou a lak-tacidózou. Začína sa väčšinou náhlým objave-ním sa refraktérnych epileptických záchvatov, často po vírusovom ochorení alebo vyčerpaní. Refraktérnosť záchvatov vedie často k terapii valproátom, ktorá vedie k rýchlej hepatálnej insuficiencii s encefalopatiou (McFarland, 2008). Ochorenie je najčastejšie spôsobené mutáciou nukleárnej DNK v géne pre POLG1 (mitochon-driálna DNK polymeráza gama 1).

Syndróm deplécie mtDNK (MDS) je klinicky a geneticky heterogénna jednotka, charakteri-zovaná kombinovaným poškodením pečene, svalu, obličiek a mozgového tkaniva. Geneticky

je tento autozómovo recesívne dedičný syn-dróm charakterizovaný redukciiou počtu mtDNK kópií v mitochondrii (deplécia), ktorá môže byť spôsobená mutáciou génu pre tymidín kinázu v jadrovej DNK (s klinickým prejavom myopatií s často fatálnym priebehom), alebo génu pre dezoxiguanozín kinázu v jadrovej DNK (s kli-nickým prejavom mikrocefalie, zlyhania pečene, hypotónie, nystagmu). Fenotypicky sa však tento syndróm môže prejavovať širokým spektrom obra-zov – ťažká encefalopatia, externá oftalmoplégia, izolovaná myopatia, MNGIE alebo senzitivná neuropatia s ataxiou.

Zo zriedkavejších mitochondriálnych syn-drómov s prejavmi poškodenia CNS je nutné ešte spomenúť Wolframov syndróm (diabetes insipidus, psychiatrické abnormality a hypopi-tuitarizmus), syndróm NARP (neuropatia, ata-xia, retinitis pigmentosa), skupinu syndrómov spôsobených mutáciou génu POLG (syndróm juvenilnej spinocerebelárnej ataxie s epilepsiou, syndróm mitochondriálnej autozómovo recesív-nej ataxie – MIRAS, syndróm myoklonickej epi-lepsie, myopatie a senzitivnej ataxie – MEMSA) a syndróm senzitivnej ataktickej neuropatie, dyzartrie a oftalmoplégie – SANDO.

Diagnostika

Vzhľadom na zložitý spôsob dedičnosti a veľké spektrum možností postihnutia tkanív nervového systému i mimonervového systé-mu je prístup k diagnostike mitochondriálnych ochorení komplikovaný.

Niektorí autori (Parikh, 2010) definovali skupiny typických príznakov pre syndrómové mitochondriálne ochorenia, nazývajúc ich ako „red flags“ – výstražné znamenia. Ich prehľad uvádza tabuľka č. 2. V prípade príznakov typic-kých pre syndrómovú formu mitochondriál-neho ochorenia je kľúčovým diagnostickým

postupom analýza mtDNK alebo nukleárnej DNK (podľa typu dedičnosti). V prípade výskytu príznakov bez usporiadania vo forme typického syndrómu alebo neúspechu genetickej diagnostiky sa odporúča postupovať s vyšetreniami v krokoch – začíname anamnézou a klinickým vyšetrením, následne vyšetrením krvi, moču a cerebrospinálneho likvoru (CSL). Pokračujeme elektrofyziológickými a zobrazovacími metodikami, v prípade obrazu encefalomyopatie svalovou biopsiou (Kissler, 2010).

Pri odoberaní anamnézy dôležitými časťami sú anamnéza rodinná (s pátraním po prípadnom type dedičnosti podľa rozloženia postihnutia v rodokmeni) a objektívna (mnohé príznaky samotný chorý bagatelizuje alebo si ich nepamätá). Pri biochemickom vyšetrení krvi sa zameriavame na vyšetrenie hladiny laktátu a pyruvátu v pokoji a po záťaži a na vyšetrenie hladiny hormónov. Častým nálezom býva zvýšená hladina laktátu v pokoji s výrazným zvýšením po námahe (Cibulčík, 1994), u niektorých býva znížená hladina rastového hormónu (KSS). Pri vyšetrení CSL býva hyperproteinorachia (MELAS, KSS), niekedy je preukázateľná oligoklonálna skladba proteínov likvoru (predpokladá sa reakcia imunitného systému na mutované proteíny). Zvýšená hladina laktátu a pyruvátu v likvore je častý nález pri širokom spektre mitochondriálnych ochorení, najčastejšie pri MELAS a LS.

Pri CT vyšetrení mozgu bola u pacientov s mitochondriálnymi ochoreniami opísaná široká škála patologických nálezov – atrofia difúzna alebo fokálna v oblasti kortexu a cerebela, uni – alebo bilaterálne kalcifikácie v oblasti bazálnych ganglií (MELAS) a cerebela, edém, bilaterálna striatálna nekróza, malformácie ako polymikrogýria a podobne. Pri NMR vyšetrení mozgu najčastejšie opisovaným nálezom sú ložiská hyperintenzívneho signálu v T2 vážení, nachádzajúce sa v bielej hmote. Ložiská môžu byť splyvavé (často nerešpektujúce cievne teritória) alebo drobné, nachádzame ich v rôznych lokalitách. Typické sú najmä cystoidné ložiská v zmenenej bielej hmote, postihnutie supra- a infratentoriálnej bielej hmoty alebo kombinácia leukoencefalopatie s bilaterálnym poškodením bazálnych ganglií. Rozsah ložísk býva často prekvapujúco veľký pri relatívne skromnom klinickom náleze, pričom často bývajú morfológickým ekvivalentom „stroke like“ epizód. Pri využití MR spektroskopie zisťujeme u pacientov s mitochondriálnymi ochoreniami zvýšený laktátový podiel, často predchádzajúci vznik hyperintenzívnych ložísk.

Z elektrofyziológických vyšetrovacích metód elektroencefalografické vyšetrenie pomáha

spresniť charakter epileptických záchvatov, nálezy však nie sú nijako špecifické pre jednotlivý typ mitochondriálneho poškodenia. Výnimkou je AHD, kde nachádzame pomalé vlny s vysokou amplitúdou, na ktoré nasadajú nad zadnými oblasťami nízko amplitúdové skupiny hrotov.

Pomerne častý je patologický nález pri vyšetrení zrakových evokovaných potenciálov (VEP) – predĺžené latencie P100 bývajú zistiteľné i pri chýbaní morfológických abnormalít či výraznej klinickej patológie. Kmeňové sluchové evokované potenciály (BAEP) pomáhajú objektivizovať prítomnosť poškodenia sluchu.

Pri elektromyografickom vyšetrení pacientov s prejavmi neuropatie zisťujeme nález axonálnej senzomotorickej neuropatie. Zaujímavosťou v tejto oblasti je pomerne nedávno zistená skutočnosť, že jedna z foriem hereditárnej neuropatie (Charcot Marie Tooth typ 2A) je spôsobená mutáciou nukleárneho génu pre mitofuzín 2, ktorý reguluje fúziu mitochondrií a ich kotvenie na endoplazmatické retikulum.

Vyšetrenie aktivity enzýmov dýchacieho reťazca v tkanivových vzorkách môže pomôcť usmerniť molekulárne genetické testovanie. Dôležitý je pri tom výber tkaniva, pretože krv je pre nízky záchyt mutácií pri heteroplazmii málo vhodná. V špecifických prípadoch, ako je predpokladaná prítomnosť m.3243A>G mutácie (MELAS, maternálne dedičný diabetes s hluchotou), môžeme u postihnutej osoby alebo príbuzenstva použiť vyšetrenie močového sedimentu. Vo všeobecnosti však najčastejšie používame na vyšetrenie tkanivo svalu, menej pečene (hepatocerebrálne poškodenie).

Pri histologickom vyšetrení svalovej biopsie svetelným mikroskopom farbením na nikotínamid-adenín dinukleotid -tetrazólium reduktažu (NADH – TR) a sukcinát dehydrogenázu (SDH) zobrazíme mitochondrie, ktoré pri mitochondriálnych ochoreniach často nadmerne proliferujú v priestoroch pod sarkolemou. Tieto miesta ich agregácie sú dobre viditeľné pri farbení Gomoriho trichrómom, kde sa ukazuje obraz „ragged red“ vlákien. Sekvenčné farbenie na cytochróm c oxidázu (COX) a SDH umožňujú identifikovať vlákna s poruchou aktivity COX. V elektrónovom mikroskope môžeme identifikovať zväčšené mitochondrie s poruchou orientácie křst a prítomnosťou „parakryštalických“ inklúzií. Morfológické kritériá však majú svoje obmedzenia – nie sú vždy charakteristické pre jednotlivé ochorenia, nie sú vždy špecifické pre primárne mitochondriálne ochorenia a nie sú prítomné u všetkých mitochondriálnych ochorení (DiMauro, 1990).

Z odobratej vzorky tkaniva je okrem histologického vyšetrenia možné izolovať mitochondrie a podrobiť ich spektrofotometrickému vyšetreniu s cieľom zistiť enzymatickú aktivitu komplexov dýchacieho reťazca. Zo svalovej biopsie je možná aj kvantifikácia koenzýmu Q10.

Komplexný prehľad možností vyšetrení pri mitochondriálnych ochoreniach v Českej republike prináša webová stránka Laboratória pro studium mitochondriálních poruch Kliniky dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Prahe – <http://mitolab.lf1.cuni.cz/homepage.php?lang=cs&page=schemavysetreni>.

Liečba

Dnes nie je známa žiadna účinná kauzálna liečba mitochondriálnych ochorení, preto sa snažíme o symptomatické ovplyvnenie príznakov. Z **dietetických a substitučných** opatrení bol u niektorých pacientov opísaný pozitívny vplyv ketogénnej diéty. Substitúcia koenzýmu Q10 je čiastočne efektívna pri primárnej deficiencii koenzýmu Q10 a defektoch komplexu II a III, prejavujúcich sa ako maternálne dedičný Leighov syndróm (Parikh, 2009). Sú správy o ojedinelých pozitívnych výsledkoch pri podávaní kreatínu (20 g/deň) alebo vitamínov C a K. Pri liečbe **epileptických záchvatov** sa pri mitochondriálnych ochoreniach vyhýbame valproátu, karbamazepínu a oxkarbamazepínu pre ich potenciálnu hepatotoxicitu a hematologické vedľajšie účinky. Je nutné zdôrazniť, že valproát je striktné kontraindikovaný pri mitochondriálnych ochoreniach s prítomnosťou poruchy transportu karnitínu a pri poruchách beta oxidácie mastných kyselín. Topiramát môže horšiť slabosť pri myopatii. Najlepšie tolerovanými antiepileptikami sú lamotrigín, gabapentín a levetiracetam. Pri ovplyvnení symptomatológie „**stroke like**“ epizód sú opisované pozitívne účinky L arginínu, prednizolónu alebo pohlcovačov voľných radikálov (u nás nedostupný edaravon). Pri epizódach migrény bývajú niekedy účinné triptány, spasticitu môžeme ovplyvniť baklofénom. Naopak, účinok inhibítorov acetylcholinesterázy pri kognitívnom poškodení a levodopy pri parkinsonizme nebýva pri mitochondriálnych ochoreniach jednoznačný. Pacienti s mitochondriálnymi ochoreniami sú citlivejší na účinok nedepolarizujúcich svalových relaxancií, čo je nutné zohľadniť pri anestéze. U pacientov s MNGIE bol opísaný dobrý efekt alogénnej transplantácie kmeňových buniek, procedúra je však spojená s vysokou morbiditou a mortalitou.

Užívanie betablokátorov a inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu môže pri mito-

chondriálnych ochoreniach pôsobiť preventívne na rozvoj myokardiopatie. Podobne včasné podchytenie a cieleňá protetická či chirurgická liečba môžu spomaliť progresiu ortopedických, sluchových a zrakových komplikácií. Komplexná rehabilitačná liečba a správna indikácia užívania pomôcok významne zlepšujú kvalitu života (Kisler, 2010). Perspektívne sa očakávajú výsledky od dnes experimentálnych postupov – genetickej liečby, podpory biogenézy mitochondrií, podpory fúzie organel, modulácie aberantnej homeostázy kalcia, heteroplazmického shiftingu a transferu cytoplazmy (Schon, 2010). Veľmi aktuálnou sa stáva otázka genetickej liečby s využitím kombinácie jadra matky postihnutej mitochondriálnym ochorením s mitochondriami zdravej darykyne, prvé legislatívne kroky spojené s legalizáciou tohto postupu sa odohrávajú v dnešných dňoch vo Veľkej Británii.

Záver

Mitochondriálne ochorenia postihujúce nervový systém sú v reálnej klinickej praxi bez pochyby poddiagnostikovanou skupinou ochorení. Epidemiologické štúdie ukazujú, že výskyt najčastejších z nich zďaleka nie je zriedkavý. Napríklad Leberova optická neuropatia má

udávanú prevalenciu okolo 3,2/100000 obyvateľov, diabetes spôsobený mitochondriálnymi poruchami 60/100000 obyvateľov. Aj keď je fakt, že dnes nemáme k dispozícii účinnú kauzálnu liečbu, znalosti o mitochondriálnych ochoreniach a ich správna diagnostika sú kľúčom k perspektívnemu využitiu nových terapeutických možností možno už v blízkej budúcnosti.

Literatúra

1. Castro-Gago M, Alonso A, Pintos-Martinez E. Multiple systemic lipomatosis associated to polyneuropathy, atrophy of the cerebellum and mitochondrial cytopathy. *Rev Neurol* 2003; 36:1026–9.
2. Cibulčík F, Špalek P, Lisý, L.: Mitochondriálne myopatie s laktacidózou. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1994; 57: 34–36.
3. DiMauro S, Bonilla E, Lombes A, Shanske S, Minetti C, Torraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1990; 8: 483–506.
4. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 217–238.
5. Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011; 134: 3326–3332.
6. Kissler JE, Whittaker RG, McFarland R: Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2010; 52: 422–433.
7. Lev D, Yanoov-Sharav M, Waternberg N. White matter abnormalities in Leber's hereditary optic neuropathy due to the 3460 mitochondrial DNA mutation. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6:121–3.

8. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *Lancet Neurol* 2002; 1: 343–51.
9. McFarland R, Hudson G, Taylor RW. Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG1). *Arch Dis Child* 2008; 93: 151–153.
10. McFarland R, Turnbull DM. Batteries not included: diagnosis and management of mitochondrial disease. *J Int Med* 2009; 265: 210–228.
11. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 414–30.
12. Parikh S. The neurologic manifestation of mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 120–128.
13. Schapira AHV. The „new“ mitochondrial disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 144–9.
14. Schon EA, DiMauro S, Hirano M, Gilekerson RW. Therapeutic prospects for mitochondrial disease. *Trends in Molecular Medicine* 2010; 16: 268–276.
15. Sproule D, Kaufman P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 133–158.
16. Žigrai M, Stanik J, Gašperíková D, Piesecká L, Hrušovský Š, Klimeš I. Syndróm MELAS – literárny prehľad. *Neurológia* 2007; 2 (3): 173–177.

Článok doručen redakci: 1. 7. 2013

Článok prijat k publikaci: 19. 8. 2013

MUDr. František Cibulčík, PhD.

Neurologická klinika LF SZU A UN
Bratislava Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
cibulcik@hotmail.com

