

MITOHONDRIJSKI ENCEFALOMIOPATIJA U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI MULTIPLE SKLEROZE

Mitochondrial Encephalomyopathy in Differential Diagnosis of Sclerosis multiplex

Lorena Radolović¹, Loredana Labinac-Peteh², Ivana Vidović¹, Željana Jotanović³, Juraj Sepčić⁴

¹ Odjel za neurologiju, Opća bolnica Pula, Pula

² Odjela za patologiju, Opća bolnica Pula, Pula

³ Odjel za pedijatriju, Opća bolnica Pula, Pula

⁴ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Summary We present a case of patient with clinical features „scattered” in a space and time, and multiple demyelinating lesions of the central nervous system (CNS), primarily understood as multiple sclerosis (MS). Due to progressive neurological deterioration and the appearance of symptoms outside the CNS along with lactacidemia in effort and the absence of Ig G_{OP} (oligoclonal areas) in the cerebrospinal fluid, we suspected accuracy of diagnosis for MS. Analysis of muscle biopsy showed evident signs of disorders in mitochondrial metabolism, and genetic analysis of DNA defect confirmed the diagnosis of mitochondrial encephalomyopathy.

Keywords: encephalomyopathy, multiple sclerosis, mitochondrial DNA

UVOD

Multipla skleroza (MS) je upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja se javlja u mladim odraslim osoba. Iako prisutnost multifokalnih lezija u bijeloj tvari SŽS-a, metodom magnetne rezonance (MR) ima bitnu ulogu u dijagnozi MS-a, ovaj nalaz nije specifičan samo za MS (1,2). Kod raznih se bolesti na MR-i mozga prikazuju slične lezije. Posebnu pažnju treba obratiti na one bolesnike koji imaju kliničku sliku kompatibilnu s MS i nalaz multiplih lezija bijele tvari na MR prikazu SŽS, uz normalan nalaz cerebrospinalnog likvora (CSL) (3,4). U tim je slučajevima potrebno učiniti dodatne pretrage radi konačne dijagnoze.

Mitohondrijske encefalomiopatije posljedica su mitohondrijalnog poremećaja, uvjetovanog mutacijom mitohondrijske DNA (mtDNA). Mutirana mtDNA prenosi se iz majčine jajne stanice ili nastaje mutacijom „de novo”. Bolest se manifestira simptomatologijom od strane SŽS, ali i simptomima izvan tog sustava. Prisustvo simptoma poput: anemije, kožnog angiokeratoma, kardiomiopatije, proteinurije i metaboličke acidoze u bolesnika u kojih se sumnja na MS može nas potaknuti na primjenu dodatnih dijagnostičkih metoda, sve do razine genske analize (5,6). Nalaz MR mozga može biti različit, s predilekcijom za masivne lezije slične infarktu, koje su smještene kortikalno te u bazalnim ganglijima, no katkad se nalaze i diseminirane lezije unutar bijele tvari (7,8). Ako je suspektna mitohondrijalna encefalopatija bazirana na kliničkoj slici, familijarnoj anamnezi i nalazu MR SŽS potrebno je izmjeriti razinu laktata i piruvata u serumu i CSL-u. Pozitivan nalaz u serumu i CSL-u zahtjeva dodatno

biopsiju skeletnog mišića uz genetsku analizu te detekciju eventualne mutacije mtDNA, radi isključenja mitohondrijske encefalopatije (9,10).

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica u dobi od 44 godine, obrađivana je zbog progresivnog gubitka ravnoteže i otežanog hoda, bolnih parestezija u nogama, osobito nakon napora, te dizartrije. Heteroanamnestički navode se psihološke promjene „kao da je naglo ostarila”. U neurološkom nalazu zabilježena je cerebralna ataksija, hipomimija, dizartrija, oftalmoplegija, uz desnostranu disimetriju i disidjadohokinezu. Rutinski laboratorijski nalazi bili su uredni. HLA fenotip A1, A2, B22, B44, DR2, DR7, DQ1, DQ2. Hepatitis markeri su također bili uredni. Nalazi seroloških analiza na boreliozu, toksoplazmozu, na HIV i neurotropne viruse bili su negativni. Krioglobulini uredni. Uredne vrijednosti imunoglobulina u serumu. Analiza CSL pokazala je uredan nalaz, uključujući i odsutnost lokalne sinteze IgG i oligoklonalnih područja (Ig G_{OP}-a). Vrijednosti laktata bile su povišene u serumu 3.7 mmol/l (r.v 0.5-2.2 mmol/l) i CSL 3,8 mmol/l (r.v 1-1-2.4 mmol/l). Nakon blažeg fizičkog napora vrijednost u serumu iznosila je 6.2 mmol/l. Trodimenzionalna analiza evociranih moždanih potencijala (EMP) pokazala je disfunkciju desno na razini moždanog debla pri BAER analizi (*Brainstem Auditory Evoked Potential*) uz uredan nalaz vidnih evociranih potencijala (VEP) i SSEP (*Somatosensoryevoked Potential*). EEG je pokazao umjereno usporenu elektrogenezu. CT mozga prikazao je atrofiju malog mozga i rostralnih dijelova mezencefalona, a MR mozga subkortikalno precentralno i lijevo

frontalno demijelinizacijske lezije (sl. 1). Psihologijsko testiranje upućivalo je na sniženje asocijativnog zapamćivanja i vizualne reprodukcije, što ukazuje na organsku leziju. Godinu kasnije u bolesnice se pojavljuju smetnje u pamćenju i gutanju. Klinička slika upućivala je na kroničnu progresivnu degenerativnu bolest živčanog sustava, koja se očitovala cerebelarnom ataksijom, oftalmoplegijom, ekstrapiramidnim sindromom hipertensko-hipokinetskog tipa i postupnim propadanjem viših živčanih funkcija. Obzirom na klinički tijek i vrijednosti laktata u serumu, učinjena je patohistološka analiza m. deltoideusa, koja je pokazala da su pojedina mišićna vlakna hipertrofična, a neka imaju i veći prostor ispunjen granularnim materijalom u području između sarkoleme i sarkomere (sl. 2 i 3). Godinu kasnije bolesnica je ponovno hospitalizirana zbog progresije živčanih ispada i razjašnjavanja diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti. U to vrijeme bolesnica je imala smetnje hoda, oftalmoplegiju, disfagiju i dizatriju. U neurološkom nalazu evidentirano je da nije samostalno pokretna, mišićni refleksi su očuvani, nestabilnost u pokusu po Rombergu; dismetrija desno i kompletna oftalmoplegija. U laboratorijskim nalazima bazalna laktacidemija. CT mozga nije prikazao svježih lezija. EEG nalaz temporalno iritativno promijenjen, a EMNG pokazuje pretežno osjetnu aksonalnu neuropatiju. U biopatu mišića, uz neurogene znakove evidentiraju se i promjene koje su moguće znak mitohondrijalnog dismetabolizma. Genetska studija mitohondrijalne DNA pokazala je, koristeći Southern blot tehniku, prisustvo hibrida. Dokazana je specifična točkasta mutacija A-G na poziciji 3243 mtDNA, što je potvrdilo dijagnozu mitohondrijalne encefalomiopatije.



Slika 1. Sitna oštećenja u bijeloj supstanci lijeve moždane polutke, kompatibilne s demijelinizacijom. Jedna se nalazi u prednjem čeonom području, bočno od čeonog roga, a druga je u precentralnom području subkortikalno.

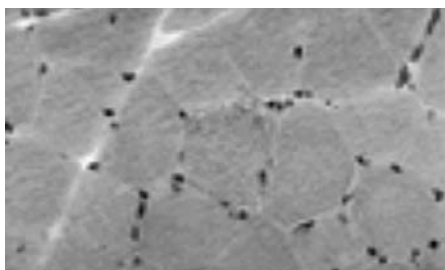
RASPRAVA

Našim prikazom potvrdili smo zapažanje drugih autora kako postoji sličnost u kliničkoj slici, demijelinizacijskim lezijama živčanog sustava, te ponekad pozitivnom nalaz u oligoklonalnih vrpca Ig G (Ig GOP) kod MS i mitohondrijalne encefalomiopatije (12,13,14). Kod naše pacijentice, zbog progresivnog pogoršanja neuroloških ispada, pojave simptoma izvan SŽS uz laktacidemiju u naporu i odsutnost Ig GOP (oli-

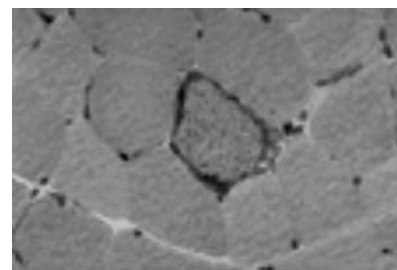
goklonalnih područja) u CSL posumnjali smo u ispravnost dijagnoze MS. Nalaz biopsije mišića, u kojem su evidentirani znakovi mitohondrijskog dismetabolizma i defekt mitohondrijske DNA, što je potvrđeno genskom analizom, potvrdilo su dijagnozu mitohondrijalne encefalomiopatije.

Mnogi poremećaji mitohondrija pogađaju mozak i mišiće u različitim stadijima bolesti (15,16). Mitohondrijalne encefalomiopatije su posljedica poremećaja mitohondrija, što rezultira pojavom simptomatologije vezane uz ispade SŽS, ali i nerazjašnjivim simptomima bolesti izvan tog sustava. Prisutnost anemije, kožnih angiokeratoma, kardiomiopatije, proteinurije i metaboličke acidoze u bolesnika kod kojih se sumnja na MS, treba ukazati na potrebu dodatnih dijagnostičkih metoda: od mjerenja razine laktata i piruvata u serumu i CSL prije i poslije fizičkog napora, sve do genske analize (13). Mitohondrijalne encefalomiopatije izazvane defektom mitohondrijalnog DNA su genetski i fenotipski heterogene grupe poremećaja. Genski defekt utječe na sintezu mitohondrijalnog proteina, a inaktivirana citokrom C oksidaza aktivira apoptozu (13). Walker predlaže sljedeće dijagnostičke kriterije: prisustvo više od 2% crvenkastih, raščupanih vlakna u mišićnoj biopsiji, više od 2% redukcije enzimske aktivnosti citokrom oksidaze i identifikacija DNA poremećaja (mitohondrijalno, nuklearno).

Povećana koncentracija serumskog laktata s abnormalnim porastom nakon tjelesnog napora može biti dobar pokazatelj mitohondrijalne bolesti. Za razliku od toga povišenje laktata samo u mirovanju razmatrano je tek kao mogući indeks poremećaja oksidacijskog metabolizma (12,13,14).



Slika 2. Na standardnom HE preparatu vide se rastrgana vlakana, koja sadrže agregate abnormalnih mitohondrija smještenih ispod sarkoleme i raspršeno unutar pojedinih mišićnih vlakana.



Slika 3. Na preparatu obojenom Mallory trikromnom metodom abnormalni mitohondriji izgledaju kao crvenkasti granulirani depoziti unutar pojedinih mišićnih vlakana.

MR živčanog sustava može pokazati različite abnormalnosti, od kortikalne atrofije do infarktnih lezija, glioze bijele tvari i degeneracije cerebelarne kore (15). Ponekad je te nalaze nemoguće razlikovati od onih kod MS.

Elektronskom mikroskopijom u biopatu mišića mogu se prikazati nepravilnost mitohondrija, s degeneracijom membrana i kristi, a registriraju se ponekad i raščupana crvenkasta vlakna (16,17). U genskoj analizi krvnih stanica, folikula kose najčešće se nalazi A 3243 G mutacija t RNA (Leu) UUK (17,18).

ZAKLJUČAK

Ovim prikazom slučaja htjeli smo doprinijeti boljem razlučivanju bolesti koje najčešće oponašaju MS. Poseban oprez potreban je kod obrade bolesnika s kliničkom slikom kompatibilnom s MS i višestrukim oštećenjima bijele tvari u nalazu MR, uz uredan ili nespecifičan nalaz CSL-a. U tim je slučajevima prije konačne dijagnoze potrebno učiniti dodatne pretrage. Pojava simptoma izvan SŽS-a, porast razine laktata u serumu i CSL-u kod bolesnika u kojih se sumnja na MS, može biti signal za primjenom dodatnih dijagnostičkih metoda od patohistološke analize uzorka mišića sve do genske analize.

Literatura

- Poser CM, Paty DW, Schneinberg L. *New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols*. Ann Neurol 1983, 13: 227-31.
- Sinnige LG, Teeuwissen E, Hew JM, Minderhoud JM. *Correlation Between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Parameters in Multiple Sclerosis*. Acta Neurol Scand 1995, 91: 188-91.
- Fieschi C, Gasperini C, Ristori G et al. *Patients with Clinically Definite Multiple Sclerosis, White Matter Abnormalities on Mri, and Normal Csf: If Not Multiple Sclerosis, What Is It?* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995, 58 (2): 255-6.
- Fieschi C, Gasperini C, Ristori G et al. *Diagnostic Problems in "Clinically Definite" Multiple Sclerosis Patients with Normal CSF and Multiple MRI Abnormalities*. Europ J Neurol 1994, 1: 127-133.
- Argov Z. *Functional Evaluation Techniques in Mitochondrial Disorders*. Eur Neurol 1998, 39: 65-71.
- Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, Watemberg N, Fattal Valevski A, Barash V, Gutman A, Harel S, Lerman Sagie T. *Neurologic Presentations of Mitochondrial Disorders*. J Child Neurol 2000, 15 (1): 44-8.
- Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii A, Katayama K, Kuriyama M. *Vasogenic Edema on MELAS: A Serial Study with Diffusion-Weighted MR Imaging*. Neurology 1999, 53 (9):2182-4.
- Matthews PM, Tampieri D, Berkovic SF et al. *Magnetic Resonance Imaging Shows Specific Abnormalities in the MELAS Syndrome*. Neurology 1991, 41: 1043-6.
- Tanahashi C, Nakayama A, Yoshida M, Ito M, Mori N, Hashizume Y. *MELAS with the Mitochondrial DNA 3243 Point Mutation: A Neuropathological Study*. Acta Neuropathol Berl 2000, 99 (1): 31-8.
- Jacobs HT, Holt IJ. *The np 3243 MELAS Mutation: Damned if you Aminoacylate, Damned if you Don't*. Hum Mol Genet 2000, 9 (4): 463-5.
- Sepčić J, Rudež J, Willheim K, Weiner M. *Suvremena diferencijalna dijagnoza multiple skleroze*, II. hrvatski kongres neurologije. Zagreb, svibanj 14-17. 1997, u: Acta Clinica Croatica 1997; 36 (suppl.): 171-173.
- Bet L, Moggio M, Comi GP, Mariani C, Prella A, Cuccarelli N, Bordoni A, Bresolin N, Scarpini E, Scarlato G. *Multiple Sclerosis and Mitochondrial Myopathy: An Unusual Combination of Diseases*. J Neurol 1994;241:511-6.
- Iniguez C, Arenas J, Montoya J, Mostacero E, Lopez del Val J, Morales F. *Mitochondrial Respiratory Chain Deficiency May Present as Multiple Sclerosis*. Neurologia 1998, 13: 199-203.
- Borner GV, Zeviani M, Tiranti V, Carrara F, Hoffman S, Gerbitz KD, Lochmuller H, Pongratz D, Klopstock T, Melberg A, Holme E, Paabo S. *Decreased Aminoacylation of Mutant t RNA s in MELAS but not in MERRF Patients*. Hum Mol Gen 2000, 9 (4): 467-75.
- Tsuchiya K, Miyazaki H, Akabana H, Yamamoto M, Kondo H, Mizusawa H, Ikeda K. *MELAS With Prominent White Matter Gliosis And Atrophy of the Cerebellar Granular Layer: A Clinical, Genetic, and Pathological Study*. Acta Neuropathol Berl 1999, 97 (5): 520-4.
- Wilichovski E, Ohlenbusch A, Hanefeld F. *Characterization of the Mitochondrial Genome in Childhood Multiple Sclerosis. II. Multiple Sclerosis Without Optic Neuritis and LHON Associated Genes*. Neuropediatrics 1998, 29 (6): 307-12.
- Kalman B, Alder H. *Is the Mitochondrial DNA Involved in Determining Susceptibility to Multiple Sclerosis?* Acta Neurol Scand 1998, 98 (4): 232-7.
- Mahad D, Ziabreva I, Lassman H, Turnbull D. *Mitochondrial Defects in Acute Multiple Sclerosis Lesion*. Brain 2008, 131: 1722-35.
- Bertini E, Damico A. *Mitochondrial Encephalomyopathies and Related Syndromes: Brief Review*. Endocr Dev 2009, 14: 38-52.
- Slee M, Finkemeyer J, Krupa M, et al. *A Novel Mitochondrial DNA Deletion Producing Progressive External Ophthalmoplegia Associated with Multiple Sclerosis*. J Clin Neurosci 2011, 18 (10): 1318-24.

Adresa za dopisivanje:
 dr. sc. **Lorena Radolović-Prenc**, spec. neurologije,
 Odjel za neurologiju
 Opća bolnica Pula, A. Negri 6, 52.100 Pula, Hrvatska,
 tel. 052/376-200, GSM 099/2290-069
 e-mail: lorena.radolovic@net.hr