

Kearns–Sayreův syndrom

MUDr. Ján Latta¹, doc. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.², MUDr. Petr Vojtíšek, CSc.³,
doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.⁴, Ing. Markéta Tesařová, Ph.D.⁴

¹Neurologická klinika, Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

²Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

³Kardiologické oddělení, Pardubická krajská nemocnice, a.s., Pradubice

⁴Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

U ženy středního věku se objevila ptóza s postupným rozvojem asymetrické zevní oftalmoplegie. Později se přidala svalová slabost a únavnost. V diferenciální diagnostice bylo nutno vyloučit poruchu nervosvalového přenosu, endokrinopatii, neuropatii a kmenové syndromy. Při elektromyografickém vyšetření byla prokázána lehká myogenní léze. Ve svalové biopsii byly nalezeny změny svědčící pro mitochondriální poruchu. Následně byly prokázány delece mitochondriální DNA a diagnostikován syndrom Kearns-Sayreův.

Klíčová slova: mitochondriální porucha, oxidativní fosforylace, svalová biopsie, mitochondriální DNA, myopatie, Kearns-Sayreův syndrom.

Kearns-Sayre syndrome

An adult woman developed ptosis with a progredient asymmetric ophthalmoplegia. Muscle weakness and fatigue followed later. In differential diagnostics there was necessary to discern neuromuscular transmission disorder, endocrinopathy, neuropathy or brainstem syndromes. Electromyography disclosed mild myogenic lesion. Changes characterizing a mitochondrial disorder were found in muscle biopsy. Deletions of mitochondrial DNA were detected and Kearns-Sayre syndrome was diagnosed.

Key words: mitochondrial disorder, oxidative phosphorylation, muscle biopsy, mitochondrial DNA, myopathy, Kearns-Sayre syndrome.

Neurol. praxi 2014; 15(2): 102–104

Seznam zkratk

CK – kreatinkináza

EMG – elektromyograf

HK – horní končetina

KSS – Kearns-Sayreův syndrom

MUP – potenciály motorických jednotek

NADH – nikotinamidadenindinukleotid

PEO – progresivní zevní oftalmoplegie

PHK – pravá horní končetina

RRF – ragged-red-fibers

SDH – sukcinát dehydrogenáza

SFEMG – „single fiber“ elektromyografické vyšetření

Úvod

Mitochondriální poruchy se v dospělosti nejčastěji projevují neuromuskulárními příznaky – svalovou slabostí, intolerancí zátěže či rozvojem progresivní zevní oftalmoplegie (PEO). Mezi mitochondriální poruchy patří i Kearns-Sayreův syndrom (KSS). KSS je způsoben delecí mitochondriální DNA a vyskytuje se převážně sporadicky. Byly však nalezeny ojedinělé případy maternálního přenosu delece. KSS je multisystémová porucha, charakterizovaná trias: začátek před 20 lety věku, PEO a pigmentová degenerace sítnice. K těmto třem základním příznakům patří také nejméně jeden z následujících symptomů: srdeční arytmie, hladina bílkovin v likvoru nad 1 g/litr nebo mozečková ataxie (Munnich, 2008).

Stanovit diagnózu mitochondriální poruchy nebývá snadné a rychlé. Vyžaduje efektivní spolupráci mezi specialisty různých oborů (neurolog, kardiolog, patologický anatom, genetik, a nakonec specializované pracoviště v oboru mitochondriálních chorob).

Ve svém kazuistickém sdělení bychom chtěli nejen upozornit na zřídka se vyskytující diagnózu jedné z mitochondriálních cytopatií, ale i zdůraznit nutnost mezioborové spolupráce na různých úrovních.

Třicetiosmiletá aktivní žena byla poslána do naší EMG laboratoře pro progredující ptózu horního víčka vlevo. Ptóza se objevila ve 32 letech, po roce byla provedena korekční operace ptózy, ale po necelých dvou letech se ptóza objevila znovu a od té doby progredovala. V dětském věku chodila do baletu, ale pro opakované úponové bolesti s touto aktivitou musela skončit (celkem 6 operací šlach na HK). Necelé dva roky je léčena pro lehkou tyreopatii (Jodthyrox 2×50 µg týdně) a je sledována pro percepční poruchu sluchu. Je pravačka, pracuje jako vazačka květin. Má dvě zdravé dcery (18 a 12 let). Rodinná anamnéza je negativní.

V posledním roce se přidala únava svalů, stále však ušla 800 metrů a vyšla do 2. patra po schodech bez přidržení. Objevily se bolesti ve stehnech i svaích ramenního pletence. Vadila jí ptóza víčka. V místě bydliště byla sledována kardiologem pro podezření na kardiomyopatii a plicní hypertenzi.

Při neurologickém vyšetření měla nemocná unavený vzhled (obrázek 1) s ptózou víčka vlevo, levý bulbus byl mírně stočen zevně a nedotáhla jej do krajní vertikální polohy nahoru. Přitom udávala diplopii. Šíjové svaly byly přiměřeně silné, odstávaly lopatky při předpažení, byla naznačena hypertrofie svalů paží, lýtek a stehů a horší fixace pánve ve stoje na jedné noze (obrázek 2). Ze dřepu se zvedla pouze s vydatnou dopomocí

Obrázek 1. Asymetrická ptóza, unavený vzhled



Obrázek 2. Instabilita fixace pánve ve stoji na levé noze



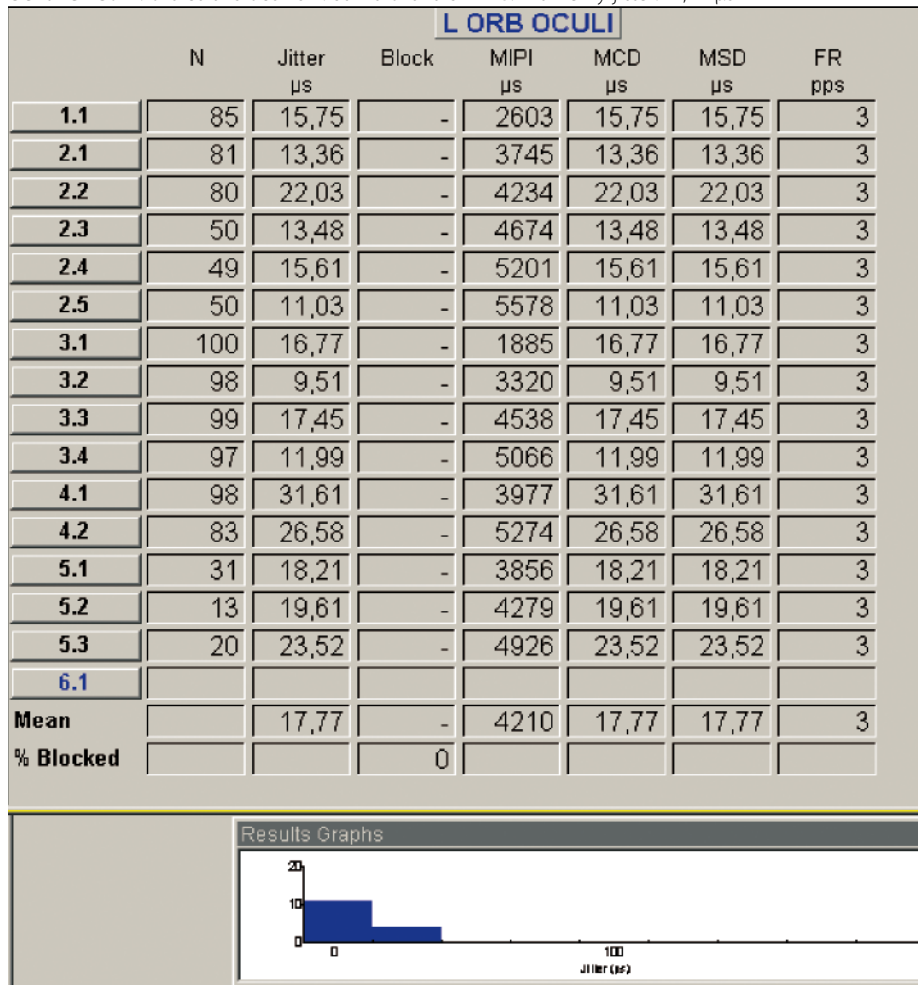
obou horních končetin. Stisk ruky měla vpravo 19 a vlevo 18 kPa.

Dle EMG vyšetření byla prokázána zcela lehká distální senzitivní neuropatie (rychlosti vedení: 43–47 m/s a amplitudy senzitivního nervového akčního potenciálu: 15,1 μ V pro n. medianus a 5,2 μ V pro n. radialis na PHK). Repetitivní stimulace m. trapezius prokázala hraniční nález (reprodukovatelný dekrement amplitudy CMAP do 10,8%), stimulované „single fiber“ elektromyografické vyšetření (SFEMG) z m. orbicularis oculi (3 Hz, registrace koncentrickou elektrodou) bylo v normě (jitter 17,77 μ s, bez blokování) (obrázek 3) a při jehlové EMG byly patrné mírné myogenní změny v m. biceps brachii vlevo (531 μ V, 6,83 ms, 70 % polyfázie).

Kardiologické vyšetření (včetně elektrofyziologického vyšetření a echokardiografie) bylo v normě a nesvědčí pro kardiomyopatii, arytmii a plicní hypertenzi.

V laboratoři byla nalezena vyšší hladina kreatinkinázy (CK) – 5,38 (0,35–3,58 μ kat/l), ALT 0,90 (0,05–0,70 μ kat/l), fT4 a TSH byly v normě. Byly zjištěny nadhraniční hladina volného myoglobinu 69,5 (25–58,0 μ g/l) a laktátu 3,50 (0,60–2,20 mmol/l) v séru, protilátky proti acetylcholinovému receptoru byly negativní. Vyšetření mozkomíšního moku bylo v mezích

Obrázek 3. M. orbicularis oculi sin. Stimulovaná SFEMG. Průměrný jitter: 17,77 μ s



normy (bílkovina 0,328 g/l, bez syntézy imunoglobulinů, vzorec I, normální permeabilita hematoencefalické membrány; laktát nebyl stanoven). Oční vyšetření prokázalo hypermetropii a astigmatismus, na očním pozadí však byl nález v normě. Na MRI mozku se prokázala dvě drobná nespecifická T2 hyperintenzní ložiska frontálně vpravo, nález na orbitách byl v normě včetně signálu okohybných svalů.

Při svalové biopsii (m. biceps brachii vpravo) byl patrný mírný myopatický vzorec změn s fokální subsarkomemickou akumulací reakčního produktu sukcinát dehydrogenázy (SDH), přítomností ragged-red-fibers (RRF) a cytochrom-c-negativních vláken se suspektní mitochondriální poruchou (obrázek 4, 5).

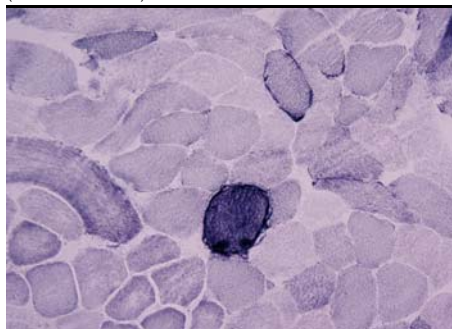
Genetické vyšetření (ze svalu) prokázalo delece v mtDNA o velikosti 3–4 kb (Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, KDDL 1. LF UK a VFN v Praze). Klinické vyšetření v ÚDMP (Ústav dědičných metabolických poruch VFN a 1. LF UK, Praha) potvrdilo primární mitochondriální onemocnění: Kearns-Sayreův syndrom (delece mtDNA, RRF a COX negativní vlákna ve svalové tkáni; myopatický syndrom; zevní oftalmoplegie).

U nemocné se podstatně zhoršuje svalová slabost a únavnost (ujede maximálně 500 metrů), méně ptóza a diplopie. Byla podána žádost o změnu pracovní schopnosti. Nemocná užívá vitamin C (500 mg), vit. E (200 mg), koenzym Q (3 × 30 mg) a L-karnitin (100 mg).

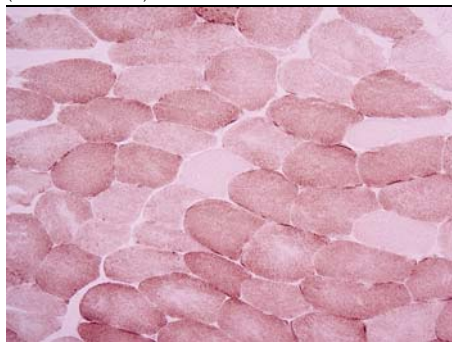
Diskuze

Při výskytu ptózy v mladším věku je podezření na poruchu nervosvalového přenosu na prvním místě. Po vyloučení myastenie pak přichází na řadu celá řada dalších příčin – neuropatie (např. při diabetu, Millerův-Fisherův syndrom), tyreopatie, Hornerův syndrom, kmenové syndromy (včetně roztroušené sklerózy), cévní či zánětlivé poruchy. Je nutno pak zvážit i myogenní etiologii, o které se začne více uvažovat, zejména když se objeví diplopie a svalová slabost a únavnost. Vedle svalových dystrofií (myotonické dystrofie, okulofaryngeální dystrofie) a kongenitálních myopatií se PEO vyskytuje i u mitochondriálních myopatií (Amato et Russel, 2007; Bednařík et al., 2001). V diagnostickém postupu jsme nejprve vyloučili poruchu nervosvalového přenosu (repetitivní stimulace, protilátky pro ACHR, zejména zcela stabilní nález na stimulované SFEMG). Dle EMG a laboratoře byla potvrzena myogenní léze

Obrázek 4. Histochemický průkaz sukcinát dehydrogenázy (SDH) v izopentanem zmraženém svalu prokázal subsarkolemální hromadění reakčního produktu (tj. mitochondrií), maximálně vyjádřený až v obraze „ragged blue fiber“ v centru (odpovídá „ragged red fiber“ v barvení Gömöriho trichromem) (zvětšení 200 x)



Obrázek 5. Histochemický průkaz cytochrom-c-oxidázy (COX) ve svalových vláknech ukázal oslabení až vymizení reakce v některých vláknech (zvětšení 200 x)



(užší a nižší potenciály motorických jednotek (MUP), lehké zvýšení volného myoglobinu i CK v séru). Vzhledem k možnosti multisystémového postižení jsme vyšetřili MRI mozku a kardiolog vyloučil jak kardiomyopatii a arytmiu, tak i původní podezření na plicní hypertenzi. Svalová biopsie potvrdila podezření na mitochondriální poruchu a následné genetické vyšetření a konzultace na specializovaném pracovišti ÚDMP vedla ke konečné diagnóze KSS.

Mitochondrie se podílejí na pochodech zajišťujících buněčnou homeostázu a mají zásadní úlohu v buněčném energetickém metabolismu. Energetické zdroje ve formě glukózy, intracelulárního glykogenu a triglyceridů jsou metabolizovány beta-oxidací mastných kyselin a citrátovým cyklem na CO_2 , redukovaný nikotinamadenin dinukleotid (NADH) a flavinové nukleotidy. Termín „mitochondriální poruchy“ označuje patologické poruchy vzniklé na podkladě deficitu získávání energie – oxidativní fosforylaci (OXPHOS). Přitom u některých nemocných může být klinický fenotyp omezen pouze na zevní oční svaly (PEO), kosterní svaly (izolovaná mitochondriální myopatie), srdce (kardiomyopatie), či se může projevit jako multisystémové onemocnění

(Amato et Russel, 2007; Chinnery et Showbridge, 2010). U naší nemocné jsme prokázali PEO s asymetrickou ptózou v popředí a postupně narůstající myopatii. S ohledem na klinické projevy naší pacientky (PEO, ptóza, myopatie, percepční porucha sluchu, mírná hyperlaktacidurie a RRF a COX negativní vlákna) se domníváme, že se jedná o formu KSS, což je podpořeno výsledky molekulárně-genetických analýz mtDNA ve vzorku svalové biopsie.

V diagnostice mitochondriálních poruch má velký význam klinický náález, laboratorní hodnoty, neurofyziologické vyšetření, zobrazovací vyšetření i bioptické nálezy. Mezi typické klinické nálezy patří PEO, myopatický syndrom, kardiomyopatie, tapetoretinální degenerace sítnice, encefalopatie, stroke-like epizody, poruchy vnitřních orgánů (pankreatu, ledvin, zažívacího systému), projevy acidózy (zvracení, úbytek hmotnosti). Z biochemických ukazatelů se nachází zvýšená hodnota laktátu, někdy vedoucí až k acidóze, a při myogenním nálezu zvýšená hladina svalových enzymů (Zeviani et DiDonato, 2004). V klinickém obraze naší nemocné byla PEO, pak nastupující svalová slabost a únavnost, bolestivé svalové úpony a percepční porucha sluchu. Ačkoliv jsme pátrali po dalších systémových projevech, měla naše pacientka syndrom příznivě neúplně vyjádřený. Neprokázali jsme kardiomyopatii, poruchy rytmu ani retinitis pigmentosa a na MRI byla pouze 2 malá v T2 vážení hyperintenzní ložiska. Byla však zvýšená hodnota laktátu i svalových enzymů (CK, ALT, volný myoglobin) v séru.

Při neurofyziologickém vyšetření je možno prokázat jak různě výrazné myogenní změny, tak i lehkou a převážně senzitivní polyneuropatii. Drobné abnormality nervosvalového přenosu mohou být prokázány při repetitivní stimulaci a zvýšený jitter při SF EMG (Bertorini, 2008; Mancuso et al., 2011). U naší nemocné jsme našli zcela lehkou distální senzitivní neuropatii, při repetitivní stimulaci byl nalezen lehký, ale reprodukovatelný dekrement amplitudy a jehlovou EMG nalezeny mírné myogenní změny MUP.

U dospělých s mitochondriální poruchou se velmi často prokazuje patologický náález při svalové biopsii. Avšak ani normální histopatologický náález svalu nevylučuje mitochondriální chorobu, což platí více u dětí než u dospělých. Nápadným nálezem jsou shluky mitochondrií subsarkolemálně, které se barví červeně při barvení dle Gömöriho a vzniká až vzhled tzv. červených potřáhaných vláken („ragged-red fibers“). Patologická akumulace mitochondrií je zřetelná při průkazu SDH, naopak často bývá

oslabení až úplné vymizení reakce cytochrom c oxidázy ve svalových vláknech (Amato et Russel, 2007; Souček et al., 2011). V bioptickém nálezu z pravého bicepsu naší nemocné byl přítomen mírný myopatický vzorec s fokální subsarkolemální akumulací reakčního produktu SDH, s přítomností RRF a cytochrom-c-negativních vláken.

Závěr

Mitochondriální poruchy se klinicky projevují postupným rozvojem charakteristických syndromů. Vždy je nezbytná rozsáhlá diferenciální diagnostika. Při podezření na mitochondriální poruchu je racionální nejprve provést biochemické vyšetření krve (včetně hladiny laktátu), pak vyšetření v EMG laboratoři (včetně testování nervosvalového přenosu a zhodnocení MUP) a podle nálezu je indikována svalová biopsie. Ta má zásadní význam pro potvrzení mitochondriální poruchy. Pak následuje genetická analýza a vyšetření na specializovaném pracovišti (ÚDMP). Vzhledem k multisystémovému postižení je nezbytné provést vyšetření kardiologické (včetně sonografie a elektrofyziologie), oční a MRI mozku.

Tato práce vznikla za podpory grantu RVO-VFN 64165/2012.

Literatura

1. Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill Medical, 2007.
2. Bednařík J, a kol. Nemoci kosterního svalstva. Triton Praha, 2001.
3. Bertorini TE. Neuromuscular case studies. Butterworth Heinemann Elsevier Philadelphia, 2008.
4. Chinnery PF, Shoubbridge EA. Mitochondrial myopathies. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC (eds). Disorders of voluntary muscle. Cambridge University Press Cambridge, 2010: 363–389.
5. Mancuso M, Piazza S, Volpi L, Orsucci D, Calsolar V, et al. Nerve and muscle involvement in mitochondrial disorders: an electrophysiological study. Neurol Sci 2011; 13(6): 121–124.
6. Munnich A. Poruchy respiračního řetězce. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). Diagnostika a léčba dědičných metabolických poruch. 4. vydání, Triton Praha: 233–246.
7. Souček O, Ješina P, Zeman J, Elleder M, Hůková H, Lukáš Z. Histopatologická diagnostika mitochondriálních myopatií – indikace a přínos svalové biopsie. Ces Slov Neurol N 2011; 74(4): 428–436.
8. Zeviani M, Di Donato S. Mitochondrial disorders. Brain 2004; 127(1): 2153–2172.

Článek doručen redakci: 4. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 21. 2. 2013

MUDr. Ján Latta

Neurologická klinika, Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Průmyslová 395, 532 10 Pardubice
janci82@gmail.com

