

Debreceni Orvostudományi Egyetem Szemklinikája
(igazgató: dr. Alberth Béla egyetemi tanár)
Gyermekeklinikája (igazgató: dr. Karmazsin László
egyetemi tanár) és Központi Kutató Laboratóriuma
(igazgató: dr. Kövér András egyetemi tanár)
közleménye

Opticus atrophia tüneteivel jelentkező mitochondriális myopathia

Jaross Nándor, György Ilona,
Laczkó Jenő

Szerzők anyagcsere-betegség okozta progresszív látásromlásról számolnak be. Az aetiologiát az intracraniális térfoglaló folyamat kizárása után végzett szérum és liquor lactát-pyruvát meghatározás, valamint a m. quadriceps femorisból nyert próba-excisio szövettani vizsgálata bizonyította.

Kulcsszavak: optic atrophia, mitochondrialis myopathia

Optic Atrophy due to Mitochondrial Encephalomyopathy

A cases of a child with progressive visual loss is reported. The cause of his optic atrophy was mitochondrial encephalomyopathy. The diagnosis was discovered on the basis of high concentration of lactic acid and pyruvic acid in blood and cerebrospinal fluid and by muscle biopsy.

Keywords: optic atrophy, mitochondrial encephalomyopathy

A hisztokémiai és az elektronmikroszkópos vizsgálati eljárásnak az izombiopsziás anyagok feldolgozásába való bevezetése után, a '60-as évek elejétől kezdve a veleszületett anyagcsere-betegségek egy újabb csoportjára derült fény. Az e csoportba tartozó betegségek – noha klinikailag és biokémiailag nem alkotnak jól körülhatárolható képet – közös jellemzője, hogy a mitochondriumokban lévő aerobenergia-termelés zavara áll fenn (16, 21, 22). A klinikai kép a kiváltó ok minősége és mértéke szerint változik. A nagy ATP-igényű, az aerobenergia-termelésben jelentős szerepet játszó szervek (agy, retina, vázizom, szívizom) különösen érzékenyen reagálnak az aerobenergia-termelés zavarára, s egyenként vagy együttesen is károsodhatnak (16). A betegség molekuláris és genetikai háttere még nem egyértelműen tisztázott (2, 6, 10, 15).

Közleményünkben felhívjuk a figyelmet a mitochondriális myopathiához társuló, jelen esetünkben egyetlen cerebrális tünet, az opticus atrophia megjelenésére. Egyes szerzők beszámoltak opticus atrophiaival járó macula degenerációról, horizontális nystagmusról (13), kétoldali ophthalmoplegia externáról, blepharospaszmusról (14), melyeket mi esetünkben nem észleltünk. Az egyéb cerebrális tünetek közül megemlíthjük még a járásbizonytalanságot és törzsataxiát (13), a spasticus tetraparesist, a myoclonusos rángásokat (9). Több szerző számol be esetenként sükettségig fokozódó halláscsökkenésről (13, 14, 19).

Esetismertetés

H. R. fiúgyermek 40. terhességi hétre 2950 g súllyal, Apgar 9-es státusban született. Születése után irritabilitást és tremort észleltek, ami perinatális károsodás gyanúját keltette. Első szemészeti vizsgálata 6 hónapos korban történt, altatásban. Ekkor és egy évvel ezt követően is normális státust rögzítettek. 6 éves korától figyeltek fel látásromlására, emögött azonban ismételt vizsgálattal sem találtak szemészeti eltérést.

8 éves korában tanítónője kérésére hozták a klinikára, aki feltételezte, hogy a gyermek korábbi jó iskolai teljesítménye látásromlás miatt csökkent. Az ekkor végzett szemészeti vizsgálat eredménye: Jobb oldalon a papilla temporálisan halványabb, határa éles, széle követhető, nivóban. Az erek aránya és lefutása norm. Centrum és periféria ép. Bal oldalon éles határú, nivóban lévő norm. színű papilla, erek normálisak, retina és macula ép.

Szkiaszkopia:	j. szem:	b. szem:
	+ 2.0 D	+ 2.0 D
	+ 2.0 D	+ 2.0 D

$$\sqrt{+1.5 \text{ D sph} = 0.2-0.25}$$

$$\sqrt{+1.5 \text{ S sph} = 0.2}$$

Koponya-, sella-, Rhese-felvétel, koponya CT neg. Lipoid elpho.: normális.

A szemészeti vizsgálat tehát nem tisztázta a látásromlás okát, ezért gyermekgyógyászati vizsgálatra került sor.

Gyermekegyógyászati státus: közepesen fejlett, alultáplált gyermek. Tudata tiszta, jól kooperál. Az izomzat normotoniás. Csontizület alakilag és funkcionálisan ép. Koponya nagysága és alakja norm. Belső szervek részéről kóros nem észlelhető. Pszichomotoriuma kissé meglassult.

A beteg laboratóriumi értékeit, különös tekintettel a kórkép-nél lényeges lactát és pyruvát szintekre, az I. táblázaton foglaltuk össze. A II. táblázat tartalmazza a beteg családtagjainak szérumlaktátértékét. Mivel a laboratóriumi vizsgálatok lactatacidosisra utaltak, szövetmintát vettünk a m. quadriceps femorisból.

I. táblázat

Betegünk laboratóriumi értékei

	betegünk	norm. értékek
CK	112 U/l	10–80 U/l
szérum laktát	6,2 mmol/l	1,8–4,2 mmol/l
szérum pyruvát	177 mmol/l	140–195 mmol/l
szérum laktát/ pyruvát arány	35,02	12,8–21,5
liquor laktát	4,7 mmol/l	1,2–1,6 mmol/l
liquor pyruvát	126 mmol/l	75–89 mmol/l
liquor laktát/ pyruvát arány	37,3	16–18
Astrup: pH:	7,46	
BE	–1,5	

II. táblázat

Szérumlaktátértékek betegünk családtagjaiban

Apa:	1,0 mmol/l
Anya:	1,0 mmol/l
Fiútestvér:	1,43 mmol/l

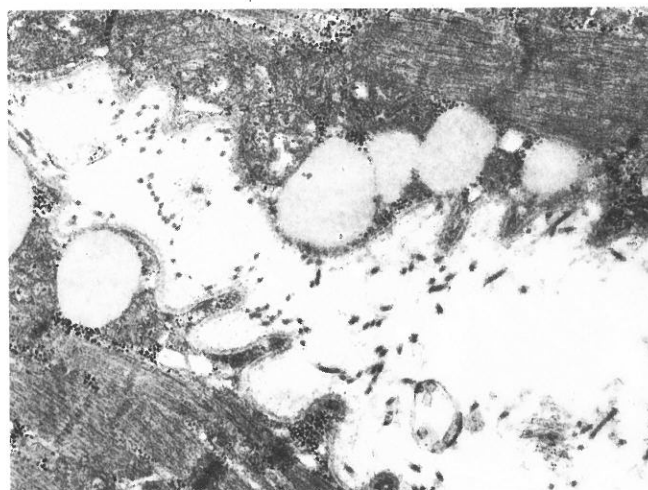
Szöveti vizsgálat

Fénymikroszkóppal nézve, a rostok átmérője enyhén változó. Enzimhisztokémiai vizsgálattal az I. típusú rostok mérsékelt felszaporodása figyelhető meg. Elektronmikroszkóppal rendkívül kevés, de normális szerkezetű mitochondrium, sok lipid vacuola- és nagy glicogentartalom látható (1., 2. és 3. ábra).

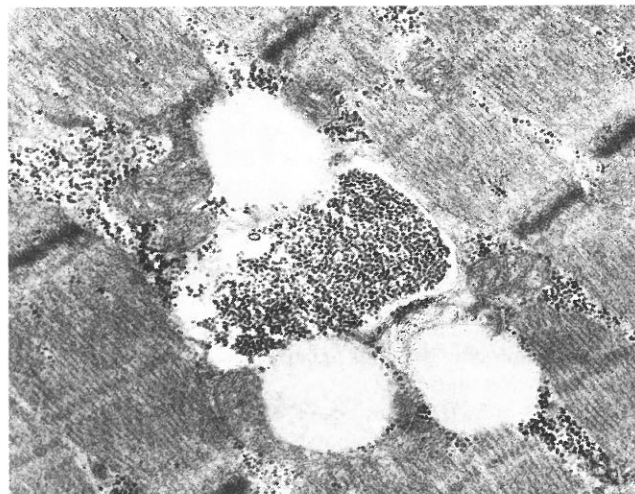
Ismételt szemészeti vizsgálatra 9 éves korában került sor. Ekkorra a funduson opticus atrophia képe bontakozott ki.



1. ábra: Két szomszédos izomrost EM képe. Feltűnően sok a glikogénzemcsé és a lipid-vakuolum. Viszonylag kevés, kisméretű mitochondrium. Nagyítás: 13 000 ×



2. ábra: Az előbbivel analóg (de nem azonos) terület nagyobb nagyítással. A glikogénzemcsék mérete, morfológiája, valamint lokalizációja (intermyofibrilláris, ill. kisebb részben intermyofilamentáris) normális. Mennyiségük viszont felszaporodott. A mitochondriumok viszonylag kisméretűek, belső állományuk elektrondenz, sok krisztát és mitochondriális denz granulomot tartalmaznak. Mitochondrium károsodásra utaló közvetlen morfológiai eltérés nincs. A mitochondriumok gyakran szoros kontaktusban vannak a lipid vakuolákkal. Nagyítás: 26 000 ×



3. ábra: Ugyanaz a kép, 34 000 ×-es nagyítás. A glikogénzemcsék helyenként nagyobb összefüggő csoportban találhatók.

Megbeszélés

Kétoldali progresszív látásromlás miatt felvételre került betegünkön az intraoculáris és cerebrális térfoglaló folyamat non-invazív módszerekkel történő kizárása után kutattunk anyagcsere-betegség után, és a szérum, illetve liquor tejsav értékének emelkedett volta terelte gyanúunkat a diagnózis irányába. Egyes szerzők szerint a normális szérumlaktátszintek nem zárják ki a körképeket, ugyanis előfordul, hogy csak a liquorban találunk emelkedett értéket (14). Utóbbi biztosabb támpontot ad a cerebrális károsodásra vonatkozóan, az agyi anyagcserének jobb indikátora (20), mivel a vér laktátszintje számos tényező hatására változhat (12).

Betegünkön a laktát-acidozishoz társuló myopathiát (4, 8, 9) nem észleltünk, a diagnózishoz azonban szükségesnek ítéltük izombiopszia elvégzését.

A fénymikroszkópos vizsgálattal a rostok átmérője enyhén változó volt, az I. típusú rostok kissé felszaporodtak. Több szerző számol be hasonló leletről (7,8,9). A mitochondriális myopathiánál gyakori „ragged red” rostokat a Gömöri-féle trichromfestéssel nem találtunk. Az elektronmikroszkópos vizsgálat lelete érdekes. A legtöbb szerző által leírt képpel ellentétben (nagyobb számú, subsarcolemmalisan felhalmozódó, abnormális szerkezetű mitochondriumok: 4,8,9,13,14) mi feltűnően kevés, normális szerkezetű mitochondriumot találtunk. Ezt, valamint a szérum és a liquor tejsavkoncentrációjának, a liquor pyruvát szintjének emelkedését, a liquor laktát-pyruvát hányados növekedését mitochondriális enzimopathia mellett szóló adatként értékeljük. Meg kell említenünk, hogy egyes szerzők beszámolnak az átlagosnál kisebb mitochondriumok jelenlétéről (7), mások a liquor cerebrospinálisban talált magas laktátszint mellett az izombiopszia során a mitochondriumokat morfológiailag épnek találták (14). Morgan-Hughes és mtsa szerint a respirációs lánc vagy a phosphorilációs enzimrendszer károsodása a mitochondriumok nagyfokú morfológiai eltéréséhez vezetnek (19). A jelen esetben észlelt normális szerkezetű mitochondriumok a pyruvát felhasználás zavarára utalnak (16).

Esetünkben nyitott kérdés az anyagcserezavar helyének pontos meghatározása, mivel a mitochondriumokban zajló enzimek reakciók vizsgálatára lehetőségünk nem volt. Megemlítjük, hogy vizsgálati leletünkhöz hasonlóan több szerző az izomros-

tok megnövekedett glycoagentartalmáról és a mitochondriumok mellett lévő neutrális lipideket tartalmazó vacuolákról számol be (4, 13).

A mitochondriális myopathia és encephalomyopathia tehát a mitochondriális enzimműködés zavarából adódik. Ennek morfológiai jele lehet a mitochondriumok számának és szerkezetének megváltozása, melynek oka azonban még ismeretlen. Em-lős izomban például kísérletesen létrehozott ischaemia is a mitochondriumok számának növekedését eredményezi (II), „ragged red” rostok pedig olyan betegségekben is előfordulnak, melyek hátterében nem elsődlegesen mitochondriális megbetegedés áll (18). Ez arra utal, hogy a „ragged red” rostok és a kóros szerkezetű mitochondriumok megjelenése csupán az energia-termelés zavarát mutatják (19).

Esetünket azért tartottuk közlésre érdemesnek, mivel a magyar szemészeti szakirodalomban a mitochondriális myopathiához társuló szemészeti tünetekről még nem olvashattunk. Betegünket az opticus atrophia, a jellegzetes laboratóriumi eltérések és az izomszövetten alapján soroljuk ebbe a betegségcsoportba. Ismertetésével felhívjuk a figyelmet arra, hogy progresszív látásromlás okának keresésekor a mitochondriális encephalomyopathiára is gondolnunk kell.

Irodalomjegyzék

1. Anderson S et al.: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 290, 457 (1981).
2. Brook I: Stability of lactic acid in cerebrospinal fluid specimens. *Am J. Clin. Pathol.* 77, 213 (1982).
3. Chou S: „Megaconial” mitochondria observed in a case of chronic polymyositis. *Acta Neuropathol Berl.* 12, 68 (1968).
4. Cornelio F, Donate S: Myopathies due to enzyme deficiencies. *J Neurol.* 232, 329 (1985).
5. Egger J, Wilson J: Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease. *N. Eng. J. Med.* 309, 142 (1983).
6. Engel A: Autographic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities: light and electron microscopic observations. *Mayo Clin Proc.* 43, 233 (1968). cit.: Holliday PL, Climie AR, Gilroy J, Mahmud MZ: Mi-

- tochondrial myopathy and encephalopathy: Three cases – a deficiency of NADH-CoQ dehydrogenase? *Neurology* 33, 1619 (1983).
7. Fischer JC et al: A mitochondrial encephalomyopathy: the first case with an established defect at the level of coenzyme Q. *Eur. J. Pediatr* 144, 441 (1986).
 8. Gyorgy I: Újabb ismeretek a mitochondriális myopathiákról és encephalomyopathiákról. *Orv Hetil.* 128, 1923 (1987).
 9. Gyorgy I, Virga, A: Csecsemőkorban manifesztálódó mitochondriális myopathia. *Orv Hetil.* 128, 1447 (1987).
 10. Heffner R, Barron S: The early effects of ischemia upon skeletal muscle mitochondria. *J Neurol Sci.* 38, 297 (1978).
 11. Hare JF, Ching E, Attardi G: Isolation, subunit composition and site of synthesis of human cytochrome c oxidase. *Biochemistry* 19, 2023 (1980).
 12. Koepp P: Differential diagnosis of the symptom of lactic acidosis in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd.* 132, 264 (1984).
 13. Masaru K et al: Mitochondrial encephalomyopathy with lactate pyruvate elevation and brain infarction. *Neurology* 34, 72 (1984).
 14. Masaru K: High CSF lactate and pyruvate content in Kearns Sayre syndrome. *Neurology* 34, 253 (1984).
 15. Mechler F, Pawcett PR, Mastaglia FL, Hudgson P: Mitochondrial myopathy. *J Neurol Sci.* 50, 191 (1981).
 16. Morgan-Hughes JA: Mitochondrial diseases. *Trends in Neurosciences* 9, 15 (1986).
 17. Morgan-Hughes JA, London DN: Mitochondrial pathology in Muscle Diseases pp 21–37, Pricin Medical Books, Padua/cit: Mitochondrial diseases. *Trends in neurosciences* 9, 15 (1986).
 18. Norris FH, Panner BJ: Hypothyroid myopathy. Clinical, electromyographical, ultrastructural observations. *Arch Neurol.* 14, 574 (1996).
 19. Holliday PL et al: Mitochondrial myopathy and encephalopathy: Three cases a deficiency of NADH CoQ dehydrogenase? *Neurology* 33, 1619 (1983).
 20. Posner JB, Plum F: Independence of blood and cerebrospinal fluid lactate. *Arch Neurol.* 16, 492 (1967).
 21. Schmitt HP: Zentralnervöse und neuromuskuläre Erkrankungen mit abnormen Mitochondrien. Analyse und kritische Wertung der sogenannten „mitochondrialen Encephalomyopathien”. *Nervenarzt* 53, 427 (1982).
 22. Siemes H: Mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. Neuromuscular and central nervous system diseases caused by defects in mitochondrial oxidative metabolism. *Monatsschr Kinderheilkd.* 133, 798 (1985).
 23. Takeshi Y et al: Mitochondrial encephalomyopathy: Fluctuating symptoms and CT. *Neurology* 34, 1456 (1984).

Cím: Dr. Jaross Nándor, DOTE Szemklinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.