

Geneetiliselt tõestatud Kearnsi-Sayre'i sündroomi juht Eestis

Kristiina Allikvee, Helle Nurm – Ida-Tallinna Keskhaigla

Kearnsi-Sayre'i sündroom, krooniline progresseeruv väline oftalmopleegia, lihاسبiopsia, mitokondrid, mitokondriaalne DNA

Kearnsi-Sayre'i sündroom (KSS) on harva esinev neuromuskulaarne haigus, mille põhjuseks on muteerunud mitokondriaalne DNA. Oftalmopleegia, südame rütmihäire ja pigmentretinopaatiaga sündroomi kirjeldasid esimesena Kearns ja Sayre 1958. aastal (1). Haiguse diagnoosimisel on määrava tähtsusega lihاسبiopsia ja geneetiline uurimine, kusjuures spetsiifiline ravi puudub.

Kuna tegemist on mitokondriaalse häirega ning haaratud on erinevad elundisüsteemid, kuulub ka kliiniline sümptomaatika mitme eriala valdkonda. Neuroloogiliselt esineb valgusisalduse suurendamine seljaajuvedelikus, lisaks võib olla väljendunud tserebellaarne ataksia, düstoonia, müopaatia, dementsus, sensorineuraalne kurtus. Kardioloogiliselt on peamisteks probleemideks südame rütmihäired, nii erutustekke- kui ka erutusjuhtehäired. Oftalmoloogiliselt on kõikidel KSSiga patsientidel oftalmopleegia kuni silmamunade täieliku liikumatuseni ja kahepoolne ptoos. Endokrinoloogiliselt võib esineda diabeet, lühike kasv või kasvu peetumine, hüpoparatreoidism, suguelundite düsfunktsioon.

Diagnoosimine

Anamneesis esineb mitmeid erinevaid kaebusi. Peamiseks kaebuseks on enne 20. eluaastat algav progresseeruv oftalmopleegia, silmamunade liikuvus väheneb kuni liikumatuseni ja tekib kahepoolne ptoos. Küsida tuleks lihaste väsimist füüsilisel koormusel, kõhnumist, valu (eriti peavalu), naistel menstruaaltsükli häireid. Otsida südamerütmihäireid ning kuulmisnõrkust.

Laboratoorses analüüsis on täheldatav valgusisalduse suurenemine liikvoris, seerumi kreatiinkinaasi väärtus on kasvanud või normis, laktaadi ning puuruvaadi väärtused on sageli suurenenud. Endokriinpatoloogia tuvastamiseks on vaja-

likud kilpnäärme ja kõrvakilpnäärme funktsiooni näitavad analüüsid, veresuhkru ja elektrolüütide määramine.

Diagnostilise tähtsusega on skeletilihase biopsia. Lihase elektronmikroskoopiaal leidub sageli punaseid rabadunud kiude (*red ragged fibers*), mis on KSSile iseloomulik. Siiski on osal juhtudel lihaskudedes vähesel määral muutusi ning seetõttu kinnitab diagnoosi mutantse mtDNA tuvastamine lihaskus. Verest määratud mtDNA ei anna haiguse diagnoosimisel tulemust, kuna KSSi puhul on mutantsed mtDNA-d leitavad vaid haigest kudedest.

EKG toob esile rütmihäireid, peamiselt erutusjuhtehäireid. Audiomeetriaal esineb sensorineuraalset tüüpi kuulmise langus.

Patofüsioloogia

KSS avaldub mitokondriaalse DNA (mtDNA) deletsiooni või mõnel juhul ka reduplikatsiooni tõttu, millest tulenevalt tekib ka vastav fenotüüp (2). Deletsiooniga geen on identifitseeritud kui OMIM #530000 (3).

MtDNA erineb tuuma DNAST mitmel viisil. 16,5 kb mitokondriaalne genoom on tsirkulaarne. Genoom koosneb 13 struktuurigeenist, mis kodeerivad peptiide ning mis kõik on raku hingamisahela komponendid. Samuti sisaldab mtDNA geene, mis kodeerivad transport-RNA-d (tRNA-d) ja mitokondriaalset ribosomaalset

RNA-d. Pärilikud mtDNA häired tulenevad emaliini kaudu, sest sügoodi moodustumisel saadakse kõik mitokondrid munarakult. Igas rakus on sadu mitokondreid.

KSSi puhul on tegemist mtDNA heteroplasmiaga: ühes rakus esineb nii mutantset kui ka normaalset ehk nn metsikut tüüpi (*wild type*) mtDNA-d. Mutantse ja normaalse mtDNA suhe määrab fenotüübi. Isegi mittejärgunevates rakkudes jätkab mtDNA replikeerumist, mis võib põhjustada muteerunud vormi kogunemise mittejärgunevatessse kudedesse. Kuna mitokondriaalsed häired mõjutavad raku hingamisahelat, peaks eeldatavalt olema häiritud kõige enam energiat tarbivad elundisüsteemid: aju, skeleti- ja südamelihhas, sensoersed elundid, endokriinilundid.

KSSi puhul on mtDNA deletsioonid enamjaolt sporaadilised, esineb ka pärilikke vorme (3). Usutavasti ilmnevad deletsioonid kui iduraku mutatsioonid või väga varajases uue embrüo arengujärgus. Deletsioonid erinevad mitokondriaalses genoomis nii suuruselt (1,3–8 kb) kui ka positsioonilt (2, 3). Kuigi deletsioonide suurus varieerub, on fenotüüp sarnane.

Identseid mtDNA deletsioone on leitud lisaks KSSile ka Pearsoni sündroomi (lapseea sideroblastiline aneemia, pantsütopeenia ning pankrease eksokriinse funktsiooni häire) ning CPEO (krooniline progresseeruv eksternaalne oftalmopleegia, aponeurogeenne ptoos, kerge proksimaalne müopaatia) korral, kuid mutantse mtDNA esinemine kudedes on erinev. Pearsoni sündroomi puhul on kõikides kudedes suurel hulgal mutantset mtDNA-d, eriti veres. KSSi puhul on mutantne mtDNA rohkem lokaliseerunud lihaste ning kesknärvisüsteemi rakkudes. CPEO korral esineb mutantne mtDNA veelgi piiratumalt ainult lihaskudedes. Siiani pole selge, mis määrab hili-sema kliinilise pildi. Pearsoni sündroom võib areneda KSSiks ning see näib olevat seotud ebanormaalse mtDNA ümberjaotumisega verest lihastesse (4).

Ravi

Spetsiifiline ravi mitokondriaalsetel haigustel tänapäeval puudub. Toetava ravi põhimõte on

suurendada energiaproduktiooni ning pidurdada vabade radikaalide ja teiste toksiliste metaboliitide teket. Teoreetiliselt võiks ravi olla suunatud raku hingamisahela aktiivsuse suurendamisele, lisades/ asendades raku normaalseks funktsioneerimiseks vajalikke kofaktoreid. Võimalikeks variantideks on dieedi korrigeerimine, vitamiinide ja kofaktorite lisamine ning/või spetsiaalne kindla sümptomi ravi. KSSiga patsient peab jääma silma-, närvi- ja südamearsti jälgimisele.

Patsient peaks vältima ekstreemselt kõrgeid ning madalaid temperatuure, mis võivad vallandada haigussümptomeid. Palavik ning infektsioonid vajavad kohest hindamist ning asjakohast ravi. Antipüreetikumina tuleks kasutada ibuprofeeni ja vältida aspiriini. Õigel dieedil arvatakse olevat mõju haiguse kulule, sest aktiveeruvad energia- produktiooni alternatiivsed rajad ning väheneb endogeensete toksiliste metaboliitide teke. Vältima peab pikki näljaperioode.

Vitamiinid ja lisaained. Koensüüm Q10 (CoQ10) ehk ubikinoon on rasvlahustuv antiok-südant, mida rakus sünteesitakse türosiinist ja mevaloonhappest. Ubikinoone leidub kõikide rakkude membraanides, kaasa arvatud mitokondrite membraanides. CoQ10 transpordib mitokondrites elektrone, absorbeerib vabu radikaale ning ennetab lipiidperoksüdatsiooni. Mitmes uuringus on täheldatud CoQ10 manustamisel mitokondriaalse haigusega patsientide sümptomite vähenemist. Haiguse kulgu see siiski ei mõjuta.

Karnitiini sünteesib organism ise maksas ja neerudes ning kõige enam leidub seda liha- ja piimasaadustes. Karnitiin on vajalik pika ahelaga rasvhapete transportimiseks läbi mitokondri sise-membraani beeta-oksüdatsiooniks. Eriti oluline on protsess skeletilihastes, südamelihases ja maksas. Karnitiin aitab stabiliseerida mitokondri membraane. On leitud, et mitokondriaalse tsütöopaatia puhul tekib sekundaarne karnitiini defitsiit. Teisi antioksidante (B₂-vitamiin, C-vitamiin, B₁₂-vitamiin, K-vitamiin, folaadid) on uuringutes kasutatud eelnevatega kombineerides (5).

Haigusjuht

29aastane meespatsient hospitaliseeriti plaanilises korras uuringuteks ning võimalikuks raviks. Kaebused neuroloogiaosakonda suunamiseks olid peavalu, pearinglus, vilin peas, kuulmisnõrkus, mõõdukas väsimus käte ja jalgade lihastes, uimasus. Eredat valgust ei talu, sest tekib valu silmades. Patsient märkas silmade väsimust ning nägemishäireid, silmalaugude allavajet esimest korda 14aastasena ja viibis haiglas uuringutel. Diagnoos jäi ebaselgeks. 4 aastat tagasi diagnoosis oftalmoloog oftalmopleegiat. Samal ajal olid ka seljavalud. Patsient tarvitas polüvitamiine, millega enesetunne paranes. Kuulmise langust märkas 6 kuud tagasi, kui tekkis ka vilin peas.

Perekonnaanamneesist selgub, et emal on olnud noorukieast peavalu, mille põhjust pole leitud, ning lisaks kõrgvererõhktõbi. Isal on II tüüpi diabeet. Patsiendi õde on terve, kuid õetütar on vaimselt alaarenenud. Patsiendil endal lapsi ei ole, on vallaline. Lõpetanud tehnikakooli.

Objektiivne leid. Asteenilise kehaehitusega, keskmist kasvu (pikkus 178 cm, kaal 53 kg) meespatsient. Jäsemete lihased on kergelt kõhetunud, kuid toonuses. Auskultatsioonil on kopsudes kahepoolset vesikulaarne hingamiskahin, südametöö on ebaregulaarne, 104 x min, toonid kõrvalkahinateta. Köht on palpatsioonil pehme, valutu, maksa ja põrna ei palpeeri. Silmad: esineb kahepoolne ülalaukude allavaje. Pupillide otsene ja kaudne reaktsioon valgusele on kahepoolset võrdne, normis. Silmamunade liikuvus on minimaalne, veidi enam liiguvad alla. Neuroloogiline leid: refleksid külgühtlased, jäsemete refleksid elavad, kõhurefleksid puuduvad. Babinski sümptom on kahepoolset negatiivne. Sõrme-nina kats patoloogiat. Tasakaal normaalne.

Uuringud ja analüüsid

Kliiniline veri: Leu $8,5 \times 10^9/l$; Er $4,72 \times 10^{12}/l$; Hgb 156 g/l, Tr $385 \times 10^9/l$; MCV 100 fl; MCH 33,0 pg; SR 3 mm/t. **Biokeemilised analüüsid:** K^+ 4,3 mmol/l (N: 3,5–5,1 mmol/l); Na^+ 141 mmol/l (N: 136–146 mmol/l);

kreatiniin 79,6 $\mu\text{mol/l}$ (N: 71–115 $\mu\text{mol/l}$); CRV 5,9 mg/l (N: <9 mg/l); **ALT 49 ü/l** (N: 15–47 ü/l); **AST 49 ü/l** (N: 15–37 ü/l); **LDH 390,7 ü/l** (N: 100–190 ü/l); **CK 1151 mmol/l** (N: 35–232 mmol/l); **CK-MBm 18,51 mmol/l** (N: 0–6 mmol/l); Ca-ion 1,26 mmol/l (N: 1,15–1,29 mmol/l); P-laktaat 1,1 mmol/l (N: 0,5–2,2 mmol/l); TSH 1,00 mIU/l (N: 0,4–4,0 mIU/l); PTH 3,86 pmol/l (N: 1,3–6,8 pmol/l); veresuhkur 5,5 mmol/l (N: 3,9–6,1 mmol/l). Uriin patoloogiat.

Liikvor värvitu, selge, **valk 0,64 g/l** (N: 0,15–0,45 g/l); Leu $3,0 \times 10^6/l$ (N: 0–5 $\times 10^6/l$); glükoos 3,8 mmol/l (N: 2,8–4,4 mmol/l); laktaat 1,8 mmol/l (N: 1,5–2,1 mmol/l).

Röntgenogramm kopsudest koldelise leuita. Audiomeetria: bilateraalne sensorineuraalne kuulmise langus, enam paremal. EKG: regulaarne siinusrütm sagedusega 92 x minutis. His'i kimbu parema sääre osaline blokaad. Supraventrikulaarsed ekstrasüstolid. Subendokardiaalne isheemia eeskülgeinas, tipu piirkonnas. Silmaarsti konsultatsioon: esineb kõikide ekstraokulaarsete lihaste parees ning sekundaarne divergeeruv strabism paremas silmas *m. rectus lateralis*'e kontraktuuri tõttu. ENMG: müogeenne kahjustus (inaktiivne) jalgadel (proksimaalsed lihased) > õlavarrelihased < näo miimilised lihased. Neurografia normis.

Geneetiline analüüs lihasbioptaadist (*m. vastus lateralis dex.*) ning verest (Sahlgrenska Ülikool, Rootsi): *Southern blot* analüüs näitas mitokondriaalse DNA (mtDNA) fragmenti suure deletsiooniga (7–8 kb) lihase DNAs. Deletereerunud hinnanguliselt 60% mtDNA-st. Vastav deletereerunud fragment ei ole märgatav verest eraldatud DNAs. Deletsiooni leidumine ainult kahjustatud koe mtDNA-s on Kearnsi-Sayre'i sündroomile iseloomulik.

Lihaskoostöö elektroonmikroskoopilisel uuringul Tartu Ülikooli Kliinikumis rääldunud punaseid kiude (*red ragged fibers*) ei täheldatud.

Raviks soovitati patsiendile koensüüm Q10 (30 mg päevas) ja L-karnitiini, B-grupi vitamiine.

Võimaluse korral igapäevane ravi. Peavalu puhul ibuprofeeni 400 mg. Olulise tähtsusega on regulaarne aeroobne treening ning täisväärtuslik ja korrapärane toitumine. Kardioloog ordineeris atenolooli. Patsient jääb ka edaspidi närvi-, südame- ja silmaarsti jälgimisele.

4 kuu möödudes oli patsiendi kehakaal suurenenud 3 kg, enesetunne rahuldav, jõudu rohkem, silmad väsivad harvem. Püsib vilin peas, aeg-ajalt esineb peavalu.

Kokkuvõte

Kearnsi-Sayre'i sündroom on harva esinev mitokondriaalne haigus. Haaratud on mitmed elundisüsteemid, eelkõige palju energiat vajavad koed: aju, skeleti- ja südamelihased, endokriinlendid. Haigus algab enne 20. eluaastat ning on kroonilise progresseeruva kuluga. Diagnoosimiseks on vajalik lihase mitokondriaalse DNA uuring. Spetsiifiline ravi tänapäeval puudub. Patsiendi primaarsete elukvaliteedi tagamiseks on oluline erinevate erialade spetsialistide koostöö.

Kirjandus

1. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Arch Ophthalmol 1958;60:280-9.
2. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. N Eng J Med 1989;320:1293-9.
3. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) number #530000 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=530000>
4. Poulton J, Morten K, Weber K. Are duplications of mitochondrial DNA characteristic of Kearns-Sayre syndrome? Hum Molec Genet 1994;3:947-51.
5. Gold DR, Cohen BH. Treatment of mitochondrial cytopathies. Semin Neurol 2001;21(3):309-26.
6. Bioussé V, Newman NJ. Neuro-ophthalmology of mitochondrial diseases. Semin Neurol 2001;21(3):275-92.
7. Mehndiratta MM, Agarwal P, Tatke M. Neurological mitochondrial cytopathies. Neurol India 2002;50(2):162-7.
8. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. Review. Lancet Neurol 2002;1(6):343-51.
9. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM. Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth Heinemann; 2000.

Summary

Genetically proven Kearns-Sayre syndrome in Estonia

A 29-years-old man with a fifteen-year history of bilateral ptosis was admitted in the neurology department for further investigations and possible treatment. Previous investigations had not established a sustainable diagnosis. Lately, there had occurred sensorineural hearing loss from both ears as well as headaches and fatigue. Kearns-Sayre syndrome was diagnosed by the genetic testing of mitochondrial DNA from the skeletal muscle.

Kearns-Sayre syndrome is a rare mitochondrial disease. It affects many organ systems, especially those with high energy intake tissues. The onset of the disease takes place before age 20, starting with

visual disturbances caused by chronic progressive external ophthalmoplegia. Cardiac conduction abnormalities, elevated cerebrospinal fluid protein and cerebellar dysfunction are common. Abnormalities of mitochondrial DNA are revealed as depletions or reduplications. Even the size of the depletions differ, while the phenotype is the same. There is no special treatment for KSS. Supplementary vitamin Q10 and L-carnitine increase cell energy production. Patients with KSS should be under the supervision of the ophthalmologist, neurologist and cardiologist.

fixk@hotmail.ee