

**Н.М. Фоменко¹, М.І. Олексин², О.Б. Синовєрська¹,
Т.Г. Березна¹, Я.Л. Криштафович²**

Випадок мітохондріальної епізодичної міопатії (варіант без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії) у Прикарпатті

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

²КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 3(131): 134-138. doi 10.15574/SP.2023.131.134

For citation: Fomenko NM, Oleksyn MI, Synoverska OB, Berezna TH, Kryshchak YL. (2023). A case of mitochondrial episodic myopathy (variant without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy) in the Carpathian region. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(131): 134-138. doi 10.15574/SP.2023.131.134

Мітохондріальна епізодична міопатія з/або без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії (MEOAL, OMIM 251900) належить до рідкісних первинних мітохондріальних міопатій, зумовлених мутаціями ДНК ядерного геному з аутосомно-рецесивним типом успадкування.

Мета — повідомити про випадок рідкісної мітохондріальної міопатії та підвищити обізнаність практичних лікарів з питань діагностики та лікування даної орфаної патології.

Клінічний випадок. У наведеному клінічному випадку у хворої дитини зафіксовано тяжкий перебіг захворювання у вигляді епізодів важкої міопатії (під час одного з них виникла потреба у тривалій штучній вентиляції легень з накладанням трахеостоми) у поєднанні з тяжкими метаболічними кризами. Під час кризів відмічено стійкий кето- та лактатацидоз, різке підвищення трансаміназ (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази) та креатинкінази сироватки крові на тлі масивного рабдоміолізу. Атрофії зорового нерва та лейкоенцефалопатії у хворого не виявлено. Аналогічний перебіг захворювання описано в літературі різними авторами тільки у трьох випадках. За результатами молекулярно-генетичного аналізу в пацієнта з наведеного клінічного випадку (лабораторія «Invitae», Сан-Франциско) виявлено дві мутації гена FDX2 (з цим геном асоціюється захворювання) з невизначеним патогенним значенням. Зважаючи на наявність кардинальних симптомів MEOAL, хворому встановлено саме цей діагноз, а тому виявлені мутації гена FDX2 слід розглядати як патогенні.

Висновки. Ретельний синдромологічний аналіз фенотипу разом із комплексом параклінічних обстежень, включаючи сучасні молекулярно-генетичні методи, дав змогу встановити клінічний діагноз надзвичайно рідкісної первинної мітохондріальної міопатії, що сприятиме подальшому з'ясуванню взаємовідносин у системі «генотип-фенотип» та, можливо, рекласифікації патогенних генотипів у сучасних базах даних, а також знаходженню оптимальних підходів до лікування та реабілітації пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мітохондрії, міопатія, епізоди, лактатацидоз, кетоацидоз, ген FDX2, оборотна лейкоенцефалопатія.

A case of mitochondrial episodic myopathy (variant without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy) in the Carpathian region

N.M. Fomenko¹, M.I. Oleksyn², O.B. Synoverska¹, T.H. Berezna¹, Y.L. Kryshchak²

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine

Mitochondrial episodic myopathy with/or without optic nerve atrophy and reversible leukoencephalopathy (MEOAL, OMIM 251900) belongs to rare primary mitochondrial myopathies, caused by nuclear genome DNA mutations with autosomal recessive inheritance.

Purpose — to inform about the case of this current rare mitochondrial myopathy and increase the knowledge of practical doctors in scope of diagnostics and treatment of the current orphan pathology

Clinical case. In the clinical case being presented herein, the sick child had a severe course of the disease in the form of episodes of severe myopathy (during one of them there was a need for long-term mechanical lung ventilation with the placement of a tracheostomy) in combination with severe metabolic crises. During crises, persistent keto- and lactic acidosis, a sharp increase in transaminases (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase) and creatine kinase in blood serum were observed. The patient did not have optic nerve atrophy or leukoencephalopathy. A similar course of the disease is described in the literature by different authors in only 3 cases. Molecular genetic analysis (Invitae laboratory, San Francisco) revealed 2 mutations of the FDX2 gene (the disease is associated with this gene) with uncertain pathogenic significance. Considering the presence of cardinal symptoms of MEOAL, this diagnosis was set to the patient, and therefore the detected mutations of the FDX2 gene should be considered as pathogenic.

Conclusions. A thorough syndromic analysis of the phenotype together with a set of paraclinical examinations, including modern molecular genetic methods, made it possible to establish a clinical diagnosis of an extremely rare primary mitochondrial myopathy, which will contribute to further elucidation of relationships in the «genotype-phenotype» system and, possibly, reclassification of pathogenic genotypes in modern databases, as well as finding optimal approaches in treatment and rehabilitation of patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: mitochondria, myopathy, episodes, lactic acidosis, ketoacidosis, FDX2 gene, reversible leukoencephalopathy.

Вступ

Мітохондріальна епізодична міопатія з/або без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії (MEOAL, OMIM 251900) належить до первинних мітохондріальних міопатій, зумовлених мутаціями ДНК ядерного геному з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Сутність захворювання полягає в нервово-м'язових розладах, що характеризуються переважно в дитинстві прогресуючою м'язовою слабкістю та непереносимістю фізичних навантажень [6]. Це є надзвичайно рідкісне захворювання. У спеціальній літературі (каталог OMIM з посиланнями на першоджерела) [5] описано 10 випадків цього стану, з них у 8 випадках проведено ретельний аналіз фенотипу та повну молекулярно-генетичну, біохімічну та морфологічну верифікацію. Перші два випадки захворювання описано в 1967 р. У цих хворих за допомогою гістологічного дослідження біоптату м'язів виявлено незвичайно великі мітохондрії з високою активністю окисних ферментів і аномальним накопиченням нейтрального жиру. М'язові мітохондрії містили аномальні квадриламінарні структури [7].

Клінічно в пацієнтів із MEOAL-синдромом спостерігаються епізодичні загострення, які характеризуються появою різкої м'язової слабкості в поєднанні з підвищенням рівня креатинкінази, молочної кислоти в сироватці крові, розвитком кетоацидозу та гіперферментемії на тлі масивного рабдоміолізу. У трьох описаних пацієнтів описано епізоди тяжкого рабдоміолізу з метаболічними кризами, що в одному випадку [1] потребувало проведення гемодіалізу. Додаткові більш варіабельні ознаки можуть включати атрофію зорового нерва, оборотну лейкоенцефалопатію та пізнішу появу сенсомоторної полінейропатії, ненормальної ходи, гіпорексії, легкої спастичності, проксимальної та дистальної м'язової слабкості [3]. Однак у згаданих трьох випадках [1,9] зазначених ознак не виявлено. Розлад виникає внаслідок мутацій гена Ferredoxin-2 (FDX2, 614585), локалізованого на хромосомі 19p13, що спричиняє порушення формування кластерів Fe-S, які є важливими кофакторами для активності окисно-фосфорилувальних ферментів комплексів дихального ланцюга (резюме Gurgel-Giannetti et al., 2018) [3,4].

Мета дослідження — повідомити про випадок рідкісної мітохондріальної міопатії та підвищити обізнаність практичних лікарів з питань діагностики та лікування даної орфанної патології

Матеріали та методи дослідження

Наведено випадок надзвичайно складного перебігу MEOAL-синдрому в дитини віком 10,5 року з Прикарпатської популяції, діагностований у 2022 році.

Використано методи: генеалогічний аналіз, клініко-фенотиповий аналіз із синдромальним підходом до оцінки фенотипу, загальноклінічні, біохімічні методи, а також молекулярно-генетичне обстеження методом екзомного секвенування (панель мітохондріальних захворювань, лабораторія «Invitae», 1400 16th Street, San Francisco).

Інструментальні методи: магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, електронейроміографія, доплерографія судин кінцівок, ультразвукове дослідження (УЗД) паренхіматозних органів, ехокардіоскопія (ЕХО-КС).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь.

Клінічний випадок

Хлопчик П.І. народився від другої вагітності, других термінових пологів від здорових батьків, які є вихідцями з одного населеного пункту, спорідненість шлюбу заперечують. На момент звернення дитині було 10,5 року. Хворіє з 3,5 року. У 2019 р. у віці 6 років у дитини діагностовано міопатію, хлопчика консультовано в Центрі орфанних захворювань м. Києва, обстежено на хворобу Помпе, міопатію Дюшена (результат негативний). Після консультації в республіканській лікарні «ОХМАДИТ» встановлено діагноз «Первинна прогресуюча псевдогіпертрофічна міопатія», оформлено соціальну допомогу. З часом до міопатичних проявів приєдналися пароксизми кетоацидозу, які виникли як на тлі високої фізичної активності та соматичних провокацій, так і без жодних провокативних факторів і носили тяжкий, торпідний, складно корегований характер. Останній найтяжчий криз відмічено в січні 2022 року. Хворого госпіталізовано до неврологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на появу запаху ацетону з рота,

виражену втому, загальну слабкість протягом тижня. Напередодні дитина хворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію. *Об'єктивно:* загальний стан дитини тяжкий, зумовлений вираженою м'язовою слабкістю і метаболічними порушеннями. Хлопчик правильної тілобудови, задовільного відживлення, наявний «ацетонемічний рум'янець», виражений запах ацетону з рота, тахіпноє в спокої, тони серця ритмічні, часті. Неврологічний статус: дитина у свідомості, жування сповільнене, мовлення чітке, спонтанна рухова активність знижена (більше в ногах), м'язова гіпотонія, переважно в проксимальних відділах ніг, тазовому поясі, незначна псевдогіпертрофія литкових м'язів, гіперлордоз. М'язова сила в руках — 5 балів, у ногах — 4 бали. Хода самостійна, з потребою в періодичному відпочинку. На 10-ту добу перебування у стаціонарі стан хворого погіршився: різка м'язова слабкість, яка унеможливила самостійне пересування, а також проблеми з диханням. За даними лабораторного обстеження виявлено різку гіперферментемію: креатинфосфокіназа — 3852,7 од/л (норма — 30–200 од/л), високі рівні трансаміназ: аланінамінотрансфераза — 2740 од/л (норма — до 40 од/л), аспартатамінотрансфераза — 6570 од/л (норма — до 40 од/л), також підвищений рівень лактату крові — 57,8 Ммоль/л (норма — 4,5–19,8 Ммоль/л), рівень фракцій білірубіну, показники сечовини та креатиніну — у нормі. Відмічено різко позитивну стійку реакцію сечі на ацетон на тлі нормальних показників глюкози крові. Аналогічні показники виявлені за результатами повторних обстежень і відмічалися стійкістю. За тяжкістю стану хлопчика переведено до відділення анестезіології та інтенсивної терапії. У зв'язку зі слабкістю жувальних і ковтальних м'язів вирішено годувати пацієнта та вводити йому медикаменти через назогастральний зонд. Через неможливість адекватного самостійного дихання та наростання симптомів дихальної недостатності і гіпоксії проведено трахеотомію. Хворого переведено на режим штучної вентиляції легень. Патологічні лабораторні показники утримувалися, незважаючи на проведення активної детоксикації. Максимальні рівні трансаміназ, особливо аспартатамінотрансферази, досягали 16–17 тис. од/л. На МРТ головного мозку значущих патологічних відхилень не виявлено. На момент огляду очного дна офтальмологом суттєвих змін не знайдено. За даними

повторних УЗД органів черевної порожнини відмічено незначне збільшення розмірів печінки (+1 см) без порушень структури органа, перегин шийки жовчного міхура; з боку нирок: часткове подвоєння чашково-лоханкового комплексу зліва, інших патологічних змін не зафіксовано; на ЕХО-КС — незначна регургітація на мітральному клапані, додаткова хорда лівого шлуночка, фракція викиду — задовільна (у межах 65%). З метою уточнення діагнозу та визначення тактики лікування проведено декілька консилиумів із залученням провідних спеціалістів з інтенсивної терапії, медичної генетики, неврології, ендокринології, кардіології. Через місяць перебування в стаціонарі у хлопчика розвинулось ускладнення у вигляді тромбозу глибоких вен лівої кінцівки, що підтверджено за допомогою доплерографії нижніх кінцівок, у зв'язку з чим не виключалося приєднання SARS-Cov-2. Однак тестування за допомогою експрес-тесту та полімеразної ланцюгової реакції на цю інфекцію виявилось негативним. Виходячи з основного патологічного симптомокомплексу, дитині проведено молекулярну діагностику в умовах лабораторії «Invitae» (панель мітохондріальних захворювань). Хворий виявився компаунд-гетерозиготою за двома мутаціями в гені FDX2, що локалізовані на обох гомологічних хромосомах у відповідних алельних локусах: с.10A>T (p.Met4Leu) та с.155-2A>G (Splice acceptor) з невизначеною патогенною значущістю. У матері пробанда виявлено одну з таких мутацій гена FDX2 у гетерозиготному стані: с.155-2A>G (Splice acceptor), батько дитини не обстежений. Зважаючи на характерні клініко-фенотипові прояви у вигляді епізодів м'язової слабкості як із боку скелетних, так і з боку дихальних м'язів, що потребувало тривалої штучної вентиляції легень під час останнього кризу, у поєднанні з тяжким рабдоміолізом, кето- і лактатацидозом, гіперферментемією встановлено діагноз — **«Мітохондріальна епізодична міопатія, варіант без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії» (MEOAL, OMIM 251900).**

Ускладнення: метаболічний кето- і лактатацидотичний криз, стан декомпенсації. Трахеотомія. Функціонуюча трахеостома. Тромбоз глибоких вен лівої нижньої кінцівки.

Хворий отримував комплексне лікування, яке включало детоксикаційну терапію (внутрішньовенно: реосорбілакт, глюкоза 10%, розчин натрію гідрокарбонат, фізіологічний розчин) і пероральну регідраційну терапію глюко-

зо-сольовими та лужними розчинами, проведено декілька сеансів плазмаферезу. Обов'язковим компонентом терапії були енерготропні середники: препарати карнітину (L-карнівіт, мілдронат, агвантар), рибофлавін, цитохром, коензим Q10. За тяжкістю стану до комплексу лікування додано препарати кортикостероїдів, антибіотиків, антикоагулянтів. На тлі лікування стан дитини поступово стабілізувався. З'явилися рухи мимічної мускулатури, відновилися рухи язика, самостійне, дещо утруднене ковтання, відновилися мінімальні рухи в усіх кінцівках. Для подальшого лікування реанімаційною бригадою дитину з функціонуючою трахеостомаю транспортовано до Польщі, до дитячої лікарні м. Жешува, звідки переведено до дитячого шпиталю м. Філадельфії (США), де хлопчик перебуває і досі. Така логістика для складного пацієнта з України виявилася можливою навіть в умовах воєнного стану завдяки волонтерам і закордонним колегам. На цей час трахеостома закрита, хворий спостерігається амбулаторно, отримує препарати карнітину та натрію гідрокарбонату, стан дитини відносно задовільний. За час перебування за кордоном у дитини було два кризи, під час яких її госпіталізовано до відділення глобальних захворювань дитячої клініки м. Філадельфії для проведення інфузійної терапії.

Обговорення

Цей випадок цікавий тим, що у хворої дитини поєднувалися симптоми епізодів загострення міопатії з тяжкими метаболічними кето- і лактацидемічними кризами на тлі масивного рабдоміолізу, але без ознак атрофії зорового нерва та лейкоенцефалопатії. Таким чином, це четвертий випадок аналогічного перебігу захворювання з тих, що вдалося знайти в публікаціях. Вважаємо також, що знайдені мутації гена FDX2

слід розглядати як патогенні. Доречно згадати 15-річну пацієнтку з підтвердженим діагнозом MEOAL [9], що перебігала аналогічно без атрофії зорового нерва та оборотної лейкоенцефалопатії, яка мала міссенс-мутацію в гені FDX2 у гомозиготному стані, що призводила до заміни метіоніну на лейцин у кодоні ініціації трансляції, подібні зміни спостерігалися в наведеному клінічному випадку в четвертому кодоні трансляції в одній із мутацій гена FDX2: (с.10A>T (р.Met4Leu). Безумовно, доцільним було б проведення уточнювальних морфологічних методів (стан мітохондрій у біоптаті м'язів), а також визначення активності відповідних ферментів (комплекси мітохондріальних дихальних ланцюгів I, II, III, IV; активність аконітази (ACO2; 100850), цитозольної аконітази (ACO1; 100880), циклооксигенази (516030) і сукцинатдегідрогенази (600857) та концентрації білка FDX2 у плазмі. Такі обстеження були проведені більшості описаних пацієнтів і виявили певні відхилення, що слугувало більш повній параклінічній верифікації діагнозу. На жаль, ці обстеження на сьогодні не можуть бути виконані в Україні.

Висновки

Ретельний синдромологічний аналіз фенотипу разом із комплексом параклінічних обстежень, у тому числі сучасних молекулярно-генетичних методів, дало змогу встановити клінічний діагноз надзвичайно рідкісної первинної мітохондріальної міопатії, що сприятиме подальшому з'ясуванню взаємовідносин у системі «генотип-фенотип» і, можливо, рекласифікації патогенних генотипів у сучасних базах даних, а також пошуку оптимальних підходів до лікування та реабілітації пацієнтів.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aggarwal A, Pillai NR, Billington C, Schema L, Berry S. (2021–2022). Rare presentation of FDX2-related disorder and untargeted global metabolomics findings. *American Journal of Medical Genetics. Part A. Medicine, Biology.* 88 (4): 1239–1244. doi: 10.1002/ajmg.a.62608.
2. Coleman RF, Nienhuis AW, Brown WJ, Munsat TL, Pearson CM. (1967). *New myopathy with mitochondrial enzyme hyperactivity.* JAMA. 199: 624–630.
3. Gurgel-Giannetti J, Lynch DS, Paiva ARB, Lucato LT, Yamamoto G, Thomsen C et al. (2018). A novel complex neurological phenotype due to a homozygous mutation in FDX23. *Brain.* 141: 2289–2298. <https://www.omim.org/entry/251900?search=episodic%20mitochondrial%20myopathy%20with%20or%20without%20optic%20atrophy%20and%20reversible%20leukoencephalopathy&highlight=atrophy%20episodic%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20mitochondrial%20myopathic%20myopathy%20optic%20reversibility%20reversible%20twosided%20with%20without>.

4. OMIM. (2012). Ferredoxin 2; FDX2. Contributors: Cassandra L. Kniffin – updated: 03/21/2019. Creation Date: Patricia A. Hartz : 04/20/2012, carol : 03/25/2019. URL: <https://www.omim.org/entry/614585?search=episodic%20mitochondrial%20myopathy%20with%20or%20without%20optic%20atrophy%20and%20reversible%20leukoencephalopathy&highlight=atrophy%20episodic%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20leukoencephalopathic%20leukoencephalopathy%20mitochondrial%20myopathic%20myopathy%20optic%20reversibility%20reversible%20twosided%20with%20without>.
 5. OMIM. (2020). #251900 Mitochondrial myopathy, episodic, with or without optic atrophy and reversible leukoencephalopathy Creation Date: Victor A. McKusick: 06/04/1986, Edit History: carol: 01/03/2020. URL: <https://www.omim.org/entry/251900>.
 6. OMIM. (2023). An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. URL: <https://www.omim.org/>.
 7. Price HM, Gordon GB, Munsat TL, Pearson CM. (1967). Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibers: a histochemical and ultrastructural study. J. Neuropath. Exp. Neurol. 26: 475–497.
 8. Sheftel AD, Stehling O, Pierik AJ, Elsasser H-P, Muhlenhoff U, Webert H, Hobler A, Hannemann F, Bernhardt R, Lill R. (2010). Humans possess two mitochondrial ferredoxins, Fdx1 and Fdx2, with distinct roles in steroidogenesis, heme, and Fe/S cluster biosynthesis. Proc. Nat. Acad. Sci. 107: 11775–11780.
 9. Spiegel R, Saada A, Halvardson J, Soiferman D, Shaag A, Edvardson S et al. (2014). Deleterious mutation in FDX1L gene is associated with a novel mitochondrial muscle myopathy. Europ. J. Hum. Genet. 22: 902–906.
-

Відомості про авторів:

Фоменко Надія Миколаївна — лікар-генетик вищої категорії, к.мед.н., доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0001-6992-9182>.

Олексин Марта Ігорівна — лікар-невролог дитячий вищої категорії КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0009-0005-8944-9502>.

Синоверська Ольга Богданівна — лікар-педіатр вищої категорії, д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

Березна Тамара Григорівна — лікар-педіатр вищої категорії, к.мед.н., доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти Івано-Франківського НМУ.

Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

Криштафович Ярослав Львович — лікар-невролог вищої категорії, завідувач відділення дитячої неврології КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0009-0002-3788-7867>.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2023 р., прийнята до друку 11.04.2023 р.