

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Leigha

Synonimy: syndrom dziecięca podostra encefalopatia martwicza, choroba Leigha

OMIM: 256000

ORPHA kod: 506

ICD-10: E88.9, G31.8

Definicja choroby

Zespół Leigha (LS) jest wrodzoną neurodegeneracyjną chorobą, przebiegającą przed wszystkim z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Jest to najczęściej występujący fenotyp choroby mitochondrialnej w populacji dziecięcej, wynikający z nieprawidłowego funkcjonowania mitochondriów. Choroba charakteryzuje się: 1) postępującymi objawami neurologicznymi (przede wszystkim regresem w rozwoju psychoruchowym, obniżonym napięciem mięśniowym), 2) charakterystycznymi zmianami w neuroobrazowaniu w ośrodkowym układzie nerwowym (symetryczne zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 i FLAIR w jądrach podstawy, pniu mózgu, wzgórzu i mózdzku) oraz 3) wykładnikami biochemicznymi wskazującymi na dysfunkcję mitochondriów: podwyższone stężenie kwasu mlekowego (w surowicy i płynie mózgowo – rdzeniowym), kwasu pirogronowego, stwierdzone metabolity cyklu cytrynowego w profilu kwasów organicznych w moczu metodą GCMS.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Do chwili obecnej zidentyfikowano 114 genów (zlokalizowanych zarówno w genomie jądrowym – w nDNA, jak też w genomie mitochondrialnym mtDNA) odpowiedzialnych za wystąpienie zespołu Leigha (<https://search.clinicalgenome.org/kb/conditions/MONDO:0009723/groups>). Dziedziczenie choroby najczęściej jest autosomalnie recesywnie, ale możliwe jest również dominująco i dziedziczenie związane z chromosomem X. Jeżeli nieprawidłowy wariant odpowiedzialny za

wystąpienie choroby jest zlokalizowany w mtDNA wówczas dziedziczenie choroby jest odmatryczne, a stopień nasilenia objawów zależy również od stopnia heteroplazmii – czyli odsetka nieprawidłowych mitochondriów występujących w tkance.

Epidemiologia

Częstość występowania szacowana jest na 1:40.000.

Opis kliniczny

U większości pacjentów objawy rozpoczynają się przed 2 rokiem życia (najczęściej między 3 – 12 m.ż.) a przebieg choroby jest postępujący. Zazwyczaj dziecko rodzi się zdrowe i w pierwszych miesiącach życia (m.ż.) jego rozwój nie budzi zastrzeżeń. W 4 – 6 m.ż. zaczyna zwalniać tempo przyrosty masy ciała, występują problemy z karmieniem, wymioty, objawy refluksu żołądkowo – przełykowego, dochodzi do zahamowania rozwoju psychoruchowego i stopniowego regresu w rozwoju – stopniowa utrata nabytych umiejętności. Często występuje hipotonia mięśniowa, mogą jej towarzyszyć ruchy dodatkowe: dyskinezje, dystonie czy ataksja. Możliwe są również zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zez, oczopląs i opadanie powiek. Napady padaczkowe dotyczą ok. jednej trzeciej pacjentów z LS. Banalna infekcja z gorączką może nasilić ww. objawy. Często dochodzi do przyspieszenia oddechu. Tachypnoe wynika z kompensacji oddechowej kwasicy metabolicznej, ale zaburzenia oddychania mogą wynikać także z zajęcia pnia mózgu, wraz z innymi objawami pniowymi takimi jak: zaburzenia połykania, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zaburzenia termoregulacji. Dodatkowo na skórze tułowi i kończyn stwierdza się nadmierne owłosienie. Objawy nieneurologiczne w LS występują rzadko i mogą obejmować: kardiomiopatię (najczęściej przerostową) niewydolność wątroby i tubulopatię nerkową. Charakterystyczne jest nasilenie się, zaostrzenie objawów w okresie infekcji, po wysiłku fizycznym, czy w przebiegu różnego rodzaju stresu.

Diagnostyka

W badaniach laboratoryjnych może być podwyższone stężenie kwasu mlekowego, kwasu pirogronowego i alaniny – w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. W profilu kwasów organicznych w moczu metodą GCMS można stwierdzić metabolity cyklu cytrynowego, w szczególnych przypadkach kwas metylomalonowy, kwas 3-metylolutakonowy, czy wydalanie kwasu etylomalonowego. Wśród nowych biomarkerów w diagnostyce chorób

mitochondrialnych wymienia się FGF21 i GDF15, które wykazują się dużą czułością i specyficznością.

Charakterystyczne zmiany są obecne w neuroobrazowaniu OUN: w rezonansie magnetycznym stwierdza się symetryczne zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 i hipointensywne w sekwencji T1 obejmujące przed wszystkim jądra podstawy, wzgórze, pień mózgu, śródmózgowie i mózdzek.

Biopsja mięśnia szkieletowego pozostaje złotym standardem w diagnostyce chorób mitochondrialnych, ale w rozpoznaniu LS, ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny i dostępne badania molekularne, jest rzadko konieczna. Biopsja mięśnia szkieletowego ukazuje typowe zmiany dla choroby mitochondrialnej (obecność włókien poszarpanych (RRF), włókna COX-ujemne) tylko w ok. 50%, a u kolejnych 20% chorych stwierdza się niespecyficzne zmiany degeneracyjne. Natomiast u większości pacjentów (u 80%) stwierdza się obniżenie aktywności łańcucha oddechowego w mięśniu szkieletowym, z czego u 35% jest to obniżona aktywność pierwszego kompleksu.

Potwierdzeniem rozpoznania klinicznego są badania molekularne. Najczęstszą przyczyną LS są patogenne warianty odpowiedzialne za budowę pierwszego kompleksu łańcucha oddechowego mitochondriów. Większość zmian zlokalizowana jest w nDNA, szczególnie jeżeli dotyczy to młodszych dzieci. U ok. 20% zmiany są w mtDNA.

Nie ma pojedynczego kryterium biochemicznego czy klinicznego na podstawie którego można rozpoznać, czy wykluczyć LS. Rozpoznanie to jest zawsze składową objawów klinicznych, biochemicznych, radiologicznych. Skala Nijmegen, która uwzględnia dane kliniczne, biochemiczne, radiologiczne i biopsję mięśnia szkieletowego pozwala określić prawdopodobieństwa wystąpienia choroby mitochondrialnej.

Leczenie

W LS, jak też w innych chorobach mitochondrialnych, nie ma skutecznego, przyczynowego leczenia. Pacjenci często wymagają opieki pediatrycznej i wielospecjalistycznej, często konieczne jest wsparcie żywieniowe. Leczenie objawowe nie różni się od leczenia stosowanego w innych grupach chorych, należy jednak unikać wybranych leków: np. kwasu walproinowego, karbamazepiny, okskarbamazepiny, fenytoiny, ostrożnie stosować propofol w znieczuleniu ogólnym. Zaleca się umiarkowane ćwiczenia aerobowe, unikanie przedłużonego głodzenia i stresu (m.in. unikanie ekstremalnego gorąca i zimna). Poza tym stosuje się różnego rodzaju suplementy diety w dużych dawkach (tiaminy, ryboflawiny, koenzymu Q10, kwasu alfa-liponowego, karnityny, witaminy E, witaminy C, N-acetylocysteiny), ale brak jest badań randomizowanych potwierdzających skuteczność takiego postępowania, niemniej w poszczególnych przypadkach pacjenci mogą odnieść

korzyść z prowadzonej terapii.

Prowadzonych jest wiele badań klinicznych z zastosowaniem wielu potencjalnych leków, ale dotychczas nie ma przekonujących dowodów na ich skuteczność (m.in.: EPI-743, bazafibrat, resveratol).

Nie należy jednak zapominać o jednostkach chorobowych, które mogą przybrać „maskę” LS, a w których możliwe jest leczenie, np. deficyt biotynidazy (podaż biotyny), pierwotny deficyt koenzymu Q10 (podaż dużych dawek koenzymu Q10), biotyno – tiamino zależne uszkodzenie jąder podstawy (podaż dużych dawek tiaminy i biotyny), encefalopatia etylomalonowa (leczenie metronidazolem i N-acetylocysteiną), czy deficyt dehydrogenazy kwasu pirogronowego, w której możliwa jest podaż tiaminy i stosowanie diety ketogennej. Coraz więcej danych wskazuje na skuteczność diety ketogennej u chorych z chorobą mitochondrialną, szczególnie tych wynikających z uszkodzenia pierwszego kompleksu łańcucha oddechowego, w kontroli napadów padaczkowych, ale też poprawie funkcjonowania chorych.

Szczepienia ochronne

Obowiązują ogólne zasady kwalifikacji do szczepień. Należy jednak pamiętać, że z racji postępującego charakteru choroby neurodegeneracyjnej, której często towarzyszą napady padaczkowe szczepienia często należy odroczyć. Wówczas wskazane jest zastosowanie strategii „kokonu” tzn. zaszczepienie najbliższych członków rodziny szczepionkami obowiązkowymi i zalecanymi.

Zalecenia szczególne

Leki, których należy unikać w zespole Leigha i chorobach mitochondrialnych:

- leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy (bezwzględnie przeciwwskazany w przypadku nieprawidłowego wariantu w genie POLG), barbiturany, fenobarbital, fenytpina, karbamazepina i okskarbamazepina
- antybiotyki: gentamycyna, tetracyklina, chloramfenikol

- metformina, statyny, fibraty
- haloperidol, chlorpromazyna, kwatepina, risperidon
- leki wywołujące bradykardię: amiodaron, karwedilol, betablokery (można stosować z dużą ostrożnością)

W czasie niemożności karmienia doustnego można podawać wlew 5% glukozy z jonami, unikać nadmiernej podaży glukozy

Wyjątkiem jest występująca hipoglikemia, wówczas należy podać bolus 10% glukozy 2 ml/kg), wlew z glukozy jest też przeciwwskazany u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu – podaż glukozy iv grozi ciężką kwasica mleczanowa.

W ciężkiej kwasicy metabolicznej ($\text{HCO}_3^- < 10$) należy ostrożnie podać wlew z 8,4% NaHCO_3 (1 – 2 mEq/ kg mc)

W przypadku wystąpienia zmian udaropodobnych w MRI OUN należy podać L-argininę (150 – 500 mg/ kg mc/ dobę) przez 3 dni dożylnie.

Znieczulenie

Znieczulenie miejscowe oraz podpajęczynówkowe uważane jest za bezpieczne

Znieczulenie ogólne – długotrwałe znieczulenie (>48 godzin) i dawki przekraczające 4 mg/kg/h [66 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] propofolem zwiększają ryzyko dysfunkcji mitochondriów, dlatego zalecane jest w trakcie ich stosowania monitorowanie stężenia mleczanów.

Depolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (m.in. suksametonium) są bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemicznego zatrzymania krążenia.

Zalecenia dotyczące znieczulenia ogólnego w chorobach mitochondrialnych dostępne są:

<https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Anaesthesia-Peri-Operative-Care-Guidelines.pdf>

- <https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/mitochondrial-disease/197-mitochondrial-cytopathy,-mitochondrial-myopathy,-mitochondrial-encephalomyopathy/file.html>

Rokowanie

Rokowanie jest poważne, choroba ma przebieg postępujący z okresami zaostrzeń. Mediana przeżycia u pacjentów zdiagnozowanych w 1 r.ż. wynosi 2,4 lata. Rokowanie pogarsza wczesne ujawnienie się choroby (< 6 m. ż.) oraz występowanie kardiomiopatii.

Organizacje pacjenckie

<https://www.malibohaterowie.org/>

Ważne strony internetowe

<https://www.newcastle-mitochondria.com/clinical-professional-home-page/clinical-publications/clinical-guidelines/>

<https://www.chop.edu/centers-programs/mitochondrial-medicine-program>

www.orpha.net

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

<https://www.omim.org/entry/256000?search=Leigh%20syndrome&highlight=leigh%20syndrome%20syndromic>

•

Autor/autorzy opisu:

Dorota Wesół-Kucharska, Dariusz Rokicki; Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,

Data opisu

04.06.2023 r.

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.