

Padaczka miokloniczna z włóknami szmatowatymi (zespół MERRF) – analiza kliniczno-elektrofizjologiczna

Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) – clinical and electrophysiological analysis

MARIA EJMA^{A, B, E, F}, MARTA WALISZEWSKA-PROSÓŁ^{B, E, F}

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

Streszczenie Padaczka miokloniczna z czerwonymi włóknami „poszarpanymi” („szmatowatymi”) (*myoclonic epilepsy with ragged-red fibers*, MERRF) jest ultraradką chorobą mitochondrialną, typowo związaną z punktową mutacją nukleotydu 8344 mitochondrialnego DNA. U chorych z MERRF opisano także inne mutacje, np. T8356C, G8361A, G8363A, mutację w genie polimerazy gamma (POLG) jądrowego DNA. Podłożem procesu chorobowego są zaburzenia w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów, których efektem jest niedostateczna wydajność oksydacyjnej fosforylacji oraz niedobór ATP. Badania biochemiczne wykazały izolowane lub kombinowane uszkodzenie kompleksu I i IV łańcucha oddechowego. Główne objawy MERRF dotyczą narządów o wysokim zapotrzebowaniu na ATP, zwłaszcza układu nerwowego i mięśni. Klasyczny obraz kliniczny choroby obejmuje mioklonie, napady padaczkowe, postępującą ataksję mózdkową oraz charakterystyczne uszkodzenie mięśni szkieletowych. Do rzadziej obserwowanych objawów należą: głuchota, wolno postępujące otępienie, niski wzrost, kardiomiopatia, ośrołmoplegia. W zdecydowanej większości przypadków MERRF stwierdza się tzw. poszarpane włókna mięśniowe (*ragged-red fibers*, RRF) w materiale biopsyjnym mięśni. Badania obrazowe mózgowia (TK i MR) wykazują zanik mózgu, mózdzku i pnia mózgu, który jest wynikiem ubytku neuronów. U chorych z MERRF, jak i ich bezobjawowych członków rodziny stwierdza się w stanie spoczynku podwyższony poziom kwasu mlekowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym. Autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat MERRF, ze szczególnym uwzględnieniem diagnostycznych badań pomocniczych, również neuroelektrofizjologicznych, takich jak EEG, EMG czy potencjały wywołane.

Słowa kluczowe: MERRF, padaczka miokloniczna, neurofizjologia.

Summary Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF) is an ultra-rare mitochondrial disease, typically associated with a point mutation of nucleotide 8344 of the mitochondrial DNA. In patients with MERRF also other mutations, eg. T8356C, G8361A, G8363A, a mutation in the polymerase gamma (POLG) nuclear DNA are described. The underlying disease processes are disturbances in the functioning and structure of mitochondria, resulting in the inefficiency of oxidative phosphorylation and ATP deficiency. Biochemical studies have demonstrated isolated or combined damage of I and IV of the respiratory chain. The main symptoms of MERRF relate to organs with a high demand for ATP, especially the nervous system and muscles. The classic clinical picture includes myoclonus, seizures, progressive cerebellar ataxia and distinctive skeletal muscle damage. Less common symptoms include – deafness, dementia, short stature, cardiomyopathy, ophthalmoplegy. In the most cases in MERRF ragged fibers (RRF, ragged-red fibers) in muscle biopsies were revealed. Imaging of the brain (CT and MRI) show atrophy of the brain, cerebellum and the brain stem, which is due to loss of neurons. In patients with MERRF and the asymptomatic family members they found at a standstill elevated levels of lactic acid in the serum and cerebrospinal fluid. The authors present the current knowledge on MERRF, with particular emphasis on clinical diagnostic with electrophysiology methods such as EEG, EMG and evoked potentials.

Key words: MERRF, mioclonic epilepsy, neurophysiology.

Fam Med Prim Care Rev 2015; 17(4): 312–315

Wstęp

Padaczka miokloniczna z czerwonymi włóknami „poszarpanymi” („szmatowatymi”) (*myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease*, MERRF) jest ultraradką chorobą mitochondrialną, będącą wynikiem punktowej mutacji uszkodzającej gen mitochondrialnego DNA (mtDNA), kodujący RNA transporter lizyny (tRNALys). Gen tRNALys (inaczej MT-TK, TRNK) został zlokalizowany między nukleotydami 8295 a 8364 mtDNA. Stwierdzono, że za większość przypadków MERRF (80–90%) jest odpowiedzialna punktowa mutacja nukleotydu 8344, w którym adenina została wymieniona na guaninę (A8344G) [1]. U chorych z MERRF opisano również inne mutacje, np. T8356C,

G8361A, G8363A, mutację w genie polimerazy gamma (POLG) jądrowego DNA [2–4].

Podłożem procesu chorobowego w MERRF są zaburzenia w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów, których efektem jest niedostateczna wydajność oksydacyjnej fosforylacji oraz niedobór ATP [5]. Badania biochemiczne wykazały izolowane lub kombinowane uszkodzenie kompleksów łańcucha oddechowego, zwłaszcza kompleksu I (oksydoreduktaza NADH: ubichinon) i IV (oksydaza cytochromowa). Istnieją dwie hipotezy, prawdopodobnie współuczestniczące w patogenezie objawów MERRF [6, 7]. Jedna dotyczy zmiany proggu potencjału czynnościowego błony neuronalnej oraz nadmiernej pobudliwości neuronów, będącej wynikiem wewnątrzkomórkowych zaburzeń jonowych



(K, Na, Ca). Druga, uwzględnia ubytek neuronów, spowodowany zaburzeniami energetycznymi wywołanymi uszkodzeniem mitochondriów.

Obraz kliniczny

Objawy chorobowe w MERRF dotyczą zwykle narządów o wysokim zapotrzebowaniu na ATP, zwłaszcza układu nerwowego i mięśni. Typowy obraz kliniczny obejmuje mioklonie, napady padaczkowe, ataksję mózdkową, jak również miopatię z charakterystycznymi zmianami w bioprotatach mięśni [8]. Do rzadziej obserwowanych objawów, także uszkodzenia innych organów, należą: głuchota, wolno postępujące ośpienie, neuropatia, niski wzrost, nietolerancja wysiłku, zaburzenia przewodnictwa sercowego, kardiomiopatia, ołtalmoplegia, zanik nerwu wzrokowego, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, liczne tłuszczaki na szyi i tułowiu [9–11]. Mioklonie w MERRF mogą pojawić się w sposób izolowany lub w łączności z uogólnionymi napadami drgawkowymi. Podobnie jak w innych chorobach z miokloniami są one nieregularne, a ich rytm może wzrastać podczas ruchu dowolnego lub po stymulacji. Prawdopodobnie częściej są pochodzenia korowego niż podkorowego. Ataksja mózdkowa jest jedną z najczęstszych manifestacji MERRF, przez co stanowi kryterium popierające rozpoznanie. Występuje w ponad 83% przypadków, choć niekiedy rozwija się dopiero w późniejszej fazie choroby.

MERRF charakteryzuje się dużą zmiennością fenotypową, zwłaszcza we wczesnym stadium choroby [1, 12]. W postaci zaawansowanej manifestacja kliniczna MERRF staje się bardziej jednolita. Obraz i przebieg schorzenia zależy od rodzaju punktowej mutacji oraz odsetka zmutowanego DNA. Pojawienie się pierwszych objawów wiąże się z okresem dzieciństwa lub wczesnej dorosłości, jednak późny początek w wieku dojrzałym nie należy do rzadkości. Wiek zachorowania może być różny u członków tej samej rodziny. Obserwacje wskazują, że dodatni wywiad rodzinny dotyczył ponad 50% przypadków, w których objawy chorobowe były niewielkie, a biopsja mięśni i badania genetyczne – ujemne. Chorują zarówno mężczyźni, jak i kobiety, jednak schorzenie jest przenoszone wyłącznie przez chorą kobietę.

Badania pomocnicze

W ponad 92% przypadków MERRF stwierdza się tzw. poszarpane włókna mięśniowe (*ragged-red fibers*, RRF), stąd ważnym diagnostycznym narzędziem jest badanie biopsyjne mięśni. Umożliwia ono przeprowadzenie szeregu analiz, z których najistotniejsze są barwienie trichromem Gomori oraz histochemiczne barwienia pozwalające ocenić aktywność enzymów łańcucha oddechowego – dehydrogenazy NADH, dehydrogenazy bursztynianowej (*succinate dehydrogenase*, SDH) i oksydazy cytochromu c (*cytochrome c oxidase*, COX). W początkowym okresie choroby, we fragmentach bioprotatów mięśni, można zaobserwować jedynie nagromadzenie pod sarkolemmą mitochondriów, które w barwieniu Gomori mają postać czerwonych depozytów. Z upływem czasu, wraz z ewolucją schorzenia, praktycznie wszyscy chorzy prezentują RRF. Uwidocznienie RRF jest zwykle częstsze w reakcji SDH niż w barwieniu zmodyfikowaną metodą Gomori [13]. Włókna mięśniowe wykazują niedobór aktywności COX. Naczynia krwionośne, w których również stwierdza się niedobór COX, u części chorych prezentują silną reakcję na SDH, zwłaszcza w przypadkach mutacji A8344G [14]. W mikroskopii elektronowej można zaobserwować nieswoiste zmiany w postaci zwiększenia liczby i rozmiarów mitochondriów, brak lub zniekształcenie grzebieni mitochondrialnych oraz parakrystaliczne inkluzje.

Badania obrazowe mózgowia (TK i MR) w MERRF wykazują zanik mózgu, mózdku i pnia mózgu, który jest wynikiem ubytku neuronów. Opisywano, przede wszystkim, cechy zaniku śródmózgowia oraz konarów środkowych mózdku, rzadziej nieprawidłowości dotyczyły jąder podstawy czy rdzenia kręgowego [15, 16]. Stwierdza się zwłaszcza uszkodzenie dolnego jądra oliwkowego, jądra zębatego mózdku, jądra czerwiennoego oraz mostu. Zmiany istoty szarej występują wcześniej niż istoty białej, zajęcie której jest widoczne w późniejszych stadiach choroby i nigdy w sposób odosobniony. W badaniu spektroskopii – MR opisywano wzrost stężenia mleczanów, spadek poziomu choliny (Cho), kreatyny i N-acetyloasparagianu (NAA). PET i SPECT mózgu wykazywały cechy ogniskowej hipoperfuzji [17].

U chorych z MERRF, jak i ich bezobjawowych członków rodziny stwierdza się w stanie spoczynku podwyższony poziom kwasu mlekowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR). Poziom ten po wysiłku fizycznym ulega zazwyczaj dalszemu umiarkowanemu podwyższeniu. Wartości kwasu mlekowego określane w spektroskopii mózgu w MERRF nigdy nie są tak wysokie, jak u chorych z MELAS. W PMR stwierdza się również podwyższone stężenie pirogronianów, rzadziej (1,6–8%) podwyższone stężenie białka z towarzyszącą pleocytozą [18]. Poziom białka w PMR zwykle nie przekracza 100 mg/dl. U niektórych chorych w surowicy krwi można stwierdzić nieco podwyższone wartości kinazy kreatyniny (CK), świadczące o zajęciu mięśni procesem chorobowym. Wynik ten ma charakter nieswoisty.

Badania elektrofizjologiczne

W badaniu EEG stwierdza się prawidłową lub spowolnioną czynność podstawową w obrębie obu półkul oraz nieprawidłową na jej tle czynność bioelektryczną w postaci napadów wyładowań fal wolnych lub ostrych. Ich liczba wzrasta zwykle podczas prób aktywacyjnych – zwłaszcza fotostymulacji [19]. Korelacja drgawek mioklonicznych i klonicznych ze zmianami w EEG jest większa w zaawansowanym niż początkowym okresie choroby. Chorzy z MERRF wykazują mniej zmian ogniskowych niż chorzy z MELAS lub zespołem Leigh. Zmiany EEG w MERRF ściśle przypominają te obserwowane w postępujących padaczkach mioklonicznych o innym podłożu. Fotostymulacja może spowodować napad drgawkowy.

Inne badania neurofizjologiczne, takie jak badanie elektroneurograficzne (ENG), elektromiograficzne (EMG) czy potencjały wywołane (PW), były wykonywane rzadziej. U około 50% chorych badania EMG wskazują na uszkodzenie włókien mięśniowych [20]. Zmiany te mogą różnić się w zależności od czasu trwania i ciężkości procesu chorobowego. Chorzy mogą prezentować objawy miopatii, neuropatii lub łącznie oba rodzaje uszkodzenia. W neurografii w większości przypadków stwierdza się cechy aksonalnej neuropatii ruchowej i czuciowej [11, 21].

Doniesienia dotyczące badania PW u chorych z zespołem MERRF są nieliczne [21–24]. Tanaka i wsp. badali somatosensoryczne potencjały wywołane u 3-letniej dziewczynki. Stwierdzili wydłużenie latencji poszczególnych łańków odpowiedzi oraz zwiększenie amplitudy fali N20/P25, pochodzącej z pierwotnej kory czuciowej [23]. W innych przypadkach MERRF wykazano wydłużenie fali P100 wzrokowych potencjałów wywołanych oraz brak pniowych potencjałów słuchowych [21, 24].

W różnicowaniu MERRF należy uwzględnić inne schorzenia z miokloniczną padaczką o progresywnym przebiegu – chorobę Lafora, neurolipofuscyozę czy chorobę Unverrichta-Lundborga [21, 25].

Leczenie

Obecnie brakuje skutecznego leczenia przyczynowego zespołu MERRF. Z uwagi na niewielką liczbę chorych na świecie przeprowadzenie badań klinicznych jest trudne. Pojedyncze badania na niewielkich grupach chorych dotyczyły stosowania dużych dawek koenzymu Q10, który miałby dostarczać energii i usuwać z mitochondriów szkodliwe metabolity. Wyniki tych badań są niejednoznaczne [26]. Mimo to zaleca się podawanie witamin i związków poprawiających czynność łańcucha oddechowego [24, 27, 28].

Leczenie objawowe polega przede wszystkim na stosowaniu leków przeciwpadaczkowych. Lekiem zalecanym w padaczce mioklonicznej w przebiegu zespołu MERRF jest lewetiracetam [24]. Należy unikać stosowania kwasu walproinowego, który może hamować fosforylację oksydacyjną i jest lekiem potencjalnie toksycznym dla mitochondriów. Jego stosowanie prowadzi zwykle do pogorszenia stanu klinicznego chorych i nie powoduje zmniejszenia częstości napadów. Podobne szkodliwe działanie mają m.in. fenytoina, fenobarbital, statyny i β -bloker [24, 26].

Źródło finansowania: Praca sfinansowana ze środków własnych autorek.
Konflikt interesów: Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 803–811.
- Rossmann W, Raffelsberger T, Roka J, et al. The expanding mutational spectrum of MERRF substitution G8361A in the mitochondrial tRNALys gene. *Ann Neurol* 2003; 54: 820–823.
- Van Goethem G, Mercelis R, Löfgren A, et al. Patient homozygous for a recessive POLG mutation presents with features of MERRF. *Neurology* 2003; 61: 1811–1813.
- Blakely EL, Trip SA, Swalwell H, et al. A new mitochondrial transfer RNAPro gene mutation associated with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers and other neurological features. *Arch Neurol* 2009; 66: 399–402.
- Hayashi G, Cortopassi G. Oxidative stress in inherited mitochondrial diseases. *Free Radic Biol Med* 2015; 88: 10–17.
- Folbergrová J, Kunz WS. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Mitochondrion* 2012; 12: 35–40.
- James AM, Sheard PW, Wei YH, et al. Decreased ATP synthesis is phenotypically expressed during increased energy demand in fibroblasts containing mitochondrial tRNA mutations. *Eur J Biochem* 1999; 259: 462–469.
- Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, et al. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibres (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome? Light-and electron-microscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci* 1980; 47: 117–133.
- Catteruccia M, Sauchelli D, Della Marca G, et al. „Myo-cardiomyopathy” is commonly associated with the A8344G „MERRF” mutation. *J Neurol* 2015; 262: 701–710.
- Blakely EL, Alston CL, Lecky B, et al. Distal weakness with respiratory insufficiency caused by the m.8344A > G „MERRF” mutation. *Neuromuscul Disord* 2014; 24: 533–536.
- DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. *Adv Neurol* 2002; 89: 217–229.
- Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA „MERRF” mutation. *Neurology* 2013; 80: 2049–2054.
- Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 441–452.
- Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, et al. Cytochrome c oxidase activity is deficient in blood vessels of patients with myoclonus epilepsy with ragged-red fibers. *Acta Neuropathol* 1993; 85: 280–284.
- Ito S, Shirai W, Asahina M, et al. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(2): 392–395.
- Teive HA, Munhoz RP, Muzzio JA, et al. Cerebellar ataxia, myoclonus, cervical lipomas, and MERRF syndrome. Case report. *Mov Disord* 2008; 23(8): 1191–1192.
- Anglin RE, Rosebush PI, Noseworthy MD, et al. Metabolite measurements in the caudate nucleus, anterior cingulate cortex and hippocampus among patients with mitochondrial disorders: a case-control study using proton magnetic resonance spectroscopy. *CMAJ Open* 2013; 1(1): E48–E55.
- Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, et al. MERRF: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion* 2011; 11: 528–532.
- Zsurka G, Becker F, Heinen M, et al. Mutation in the mitochondrial tRNA(Ile) gene causes progressive myoclonus epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 483–486.
- Ozawa M, Goto Y, Sakuta R, et al. The 8,344 mutation in mitochondrial DNA: a comparison between the proportion of mutant DNA and clinico-pathologic findings. *Neuromuscul Disord* 1995; 5: 483–488.
- Sinha S, Satishchandra P, Gayathri N, et al. Progressive myoclonic epilepsy: a clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci* 2007; 252(1): 16–23.
- Romani A, Galimberti CA, Callieco R, et al. Median nerve SSEPS and C reflexes to double stimuli in a MERRF patient. *Clin Neurophysiol* 1996; 98(5): P74.
- Tanaka S, Osari S, Ozawa M, et al. Recurrent pain attacks in a 3-year-old patient with myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (MERRF): a single-photon emission computed tomographic (SPECT) and electrophysiological study. *Brain Dev* 1997; 19(3): 205–208.
- Chandra SR, Issac TG, Gayathri N, et al. A typical case of myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) and the lessons learned. *J Postgrad Med* 2015; 61: 200–202.
- Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005; 4: 239–448.
- Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8(1): 71–79.
- Tarnopolsky MA. The mitochondrial cocktail: rationale for combined nutraceutical therapy in mitochondrial cytopathies. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1561–1567.

28. Rodriguez MC, MacDonald JR, Mahoney DJ, et al. Beneficial effects of creatine, CoQ10, and lipoic acid in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve* 2007; 35: 235–242.

Adres do korespondencji:

Lek. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii UMW
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
Tel.: 661 762-619
E-mail: marta.waliszewska@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.10.2015 r.

Po recenzji: 28.10.2015 r.

Zaakceptowano do druku: 29.10.2015 r.