

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS**КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С МИТОХОНДРИАЛНА МИОПАТИЯ –
ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА****Й. Стойчева¹, Вл. Бояджиева^{1,2}, С. Емин¹, Т. Чамова³, Н. Стоилов^{1,2}**¹Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София²Катедра вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София³Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“

Резюме. Митохондриалните миопатии обхващат разнообразна група наследствени нервно-мускулни заболявания, при които патогенни промени в митохондриалната или ядрената ДНК нарушават функционирането на системата за окислително фосфорилиране. Клиничният спектър е широк и често включва засягане на повече от една органна система, като може да се изрази с мускулна слабост, сензонеурална глухота, сърдечни и неврологични прояви. Поради припокриването на тези симптоми с автоимуните миозити правилното разграничаване представлява значително предизвикателство в ревматологичната практика. Представяме случай на 54-годишна пациентка с прогресивна проксимална мускулна слабост, миалгии и внезапна двустранна сензонеурална загуба на слуха, първоначално насочващи към диагноза автоимунен миозит. Параклиничните изследвания показаха повишени нива на мускулносвързващи ензими, миогенен тип увреда при ЕМГ и хроничен възпалителен инфилтрат в мускулната биопсия. Молекулярногенетичният анализ установи хетероплазмена мутация MT-TK m.8344A>G, с което беше потвърдена диагнозата митохондриална миопатия. Случаят подчертава ролята на генетичната диагностика при пациенти с мултисистемни симптоми и значението ѝ за избягване на ненужно имunosупресивно лечение.

Ключови думи: митохондриална миопатия, m.8344A>G, сензонеурална глухота, миогенна увреда, диференциална диагноза

ВЪВЕДЕНИЕ

Митохондриалните миопатии представляват хетерогенна група наследствени заболявания, причинени от патологични промени както в митохондриалната ДНК (мтДНК), така и в ядрени гени, кодиращи ключови компоненти на митохондриалния енергиен метаболизъм [1, 2]. Нарушенията в процеса на оксидативно фосфорилиране водят до недостатъчен синтез на аденозинтрифосфат и до увеличено образуване на кислородни радикали, които вторично увреждат клетъчните структури, нарушават калциевата регулация и засилват процесите на апоптоза [4]. Клиничната изява е силно вариабилна и може да включва проксимална мускулна слабост, миалгии, кардиомиопатия, ендокринни нарушения, сензонеурална глухота или различни неврологични симптоми [1, 2]. Тази хетерогенност нерядко имитира автоимунни миозити,

което може да доведе до диагностично забавяне, особено при пациенти с мултисистемни прояви [1, 2, 13]. Мутацията m.8344A>G в гена MT-TK, кодиращ митохондриалната транспортна РНК за лизин, е първоначално свързана с класическия MERRF синдром, но впоследствие е установено, че води до значително по-широк фенотип – миопатия, сензонеурална глухота, периферна невропатия и разнообразни системни прояви [3, 9, 10]. Тази фенотипна вариабилност се обяснява с разнородната степен на хетероплазмия и различното разпределение на мутацията между отделните тъкани [2, 11].

Диагностичният подход при пациенти с прогресираща мускулна слабост и мултисистемни прояви изисква интегриран, мултимодален алгоритъм, включващ оценка на серумни мускулни ензими, електромиография, хистопатологично изследване на мускулна тъкан и молекулярногенетично тестване. Въпреки че мускулната биопсия изпъл-

нява ключова роля в диагностиката, въвеждането на разширени панели и методи за секвениране от ново поколение значително подобри ранното идентифициране на патогенни варианти и често намалява необходимостта от инвазивни процедури [1, 6]. Консенсусните документи на Mitochondrial Medicine Society (2015-2023) подчертават важноста на стандартизиран диагностичен алгоритъм и определят молекулярногенетичното изследване като ключов елемент при пациенти с клинично хетерогенни или непълно проявени фенотипи, особено в ранните етапи на заболяването [6].

Целта на настоящата публикация е да представим клиничен случай на пациентка с митохондриална миопатия, потвърдена чрез откриване на хетероплазмена мутация m.8344A>G, която демонстрира типичните диагностични затруднения и подчертава значението на мултидисциплинарния подход.

Клиничен случай

Представяме клиничен случай на пациентка на 54 години, постъпила за диагностично уточняване по повод прогресивна проксимална мускулна слабост, придружена от миалгии и внезапна двустранна невросензорна загуба на слуха. Първите оплаквания на пациентката дебютират през 2020 г., но се наблюдава прогресия на симптомите в продължение на периода 2023-2024 г. От анамнезата се установява и фамилна обремененост – майка с мускулна слабост и глухота, починала на 67-годишна възраст от остра сърдечна недостатъчност. Брат с клинична диагноза „полимиозит“, с дебют на симптомите на 37 г., починал на 49 г. Допълнително, с придружаващи заболявания: АХ, ИБС, дилатативна кардиомиопатия, СН III клас, ЗД тип 2. Фамилната анамнеза, в съчетание със системния характер на клиничните прояви, насочва към възможно наследствено, в частност митохондриално заболяване. Неврологичният статус разкрива изразен миопатен синдром със симетрична проксимална мускулна слабост и хипотрофия на долните крайници, миопатна походка и отслабени до липсващи коленни рефлекс. Ахилите сухожилни рефлекс липсват двустранно. Налице са и данни за полиневропатен синдром с перонеална и изразена тиббална пареза. Лабораторните изследвания показват умерено повишени стойности на креатинфосфокиназата и трансаминазите, с ниска възпалителна активност и положителен ANA титър 1:320 при отрицателни миозит-специфични антитела (табл. 1). Проведеното електромиографско изслед-

ване установява данни за миогенна увреда. Мускулната биопсия разкрива единични дистрофични миофибри и хроничен възпалителен инфилтрат – находки, които могат да бъдат подвеждащи и да се срещат както при възпалителни миопатии, така и при митохондриални заболявания. Ехокардиографията установява левокамерна хипертрофия, аортна регургитация (0-1 степен), митрална регургитация (0-1 степен), трикуспидална регургитация (2-ра степен), а аудиометрията – тежка двустранна невросензорна загуба на слуха. Допълнителните образни изследвания разкриват данни за дифузен паренхимен процес на черния дроб и двустранни бъбречни промени (калцификати, микролитиаза, киста на десен бъбрек). С оглед на клиничната картина, фамилната анамнеза и несъответствието с класическите възпалителни миопатии е проведено молекулярногенетично изследване, което установява хетероплазмена патогенна мутация МТ-ТК m.8344A>G (транспортна РНК за лизин), потвърждаваща диагнозата митохондриална миопатия.

Таблица 1

Показател	Резултат
CPK	до 689 U/L
ASAT	53 U/L
ALAT	45.9 U/L
CYE	20 mm/h
CRP	2.60 mg/L
ANA скрининг	1:320
Миозит-специфични антитела	отрицателни

Бележка: Налице е умерено повишение на мускулните ензими при липса на значима възпалителна активност и отрицателен миозит-специфичен аутоимунен профил

Обсъждане

Митохондриалните миопатии често имитират аутоимунни миозити, особено при наличие на повишени мускулни ензими, миалгии и неспецифични хистологични изменения. Диференциалната диагноза включва аутоимунни възпалителни миопатии – полимиозит, дерматомиозит, имуномедирана некротизираща миопатия, както и инклузънбоди миозит [13]. В настоящия случай ANA (1:320), ANA immunoblot: негативен и възпалителният инфилтрат при биопсията допълнително усложняват диференциалната диагноза. Липсата на миозит-специфични антитела, фамилната анамнеза за родственик със сходни симптоми или доказана мутация, мултисистемност правят митохондриалната миопатия по-вероятна, което е в съответствие със съвременните диагностични алгоритми. Биопсията може да има подвеждащ характер при заключение за възпалителни изменения [3, 5, 7, 13] (табл. 2).

Таблица 2. Основни отличителни белези на митохондриалната миопатия и автоимунните миозити

Характеристика	Митохондриална миопатия	Автоимунни миозити (АВ)
Фамилност	Често майчино унаследяване	Липсва
Серология	ANA ±, без специфични антитела	Често миозит-специфични антитела
Биопсия	Дистрофични влакна, ragged red fibers	Възпалителни инфилтрати, некроза
Мултисистемност	Често (сърце, слух, ЦНС)	По-рядко
Терапия	Имуносупресия – неефективна	Отговаря на имуносупресия

Към момента не съществува етиологично лечение за повечето митохондриални миопатии, но се провеждат активни клинични проучвания, насочени към разработването на нови терапевтични стратегии [16]. В Съединените щати elamipretide получава одобрение от U.S. Food and Drug Administration като първото лекарствено средство, регистрирано за терапия при Barth синдром [24]. Одобрението е основано на резултати от клинични изпитвания, включително TAZPOWER, и макар да е ограничено само до това заболяване, представлява важна стъпка към създаване на таргетни терапии при митохондриални разстройства, като стимулира допълнителни изследвания и разработки в областта [19, 20, 22].

Успоредно с това се провеждат и други клинични изпитвания при пациенти с митохондриални миопатии. Едно от тях е рандомизираното, двойнослепо проучване MMPOWER-3 (фаза III), което оценява ефективността и безопасността на elamipretide при първична митохондриална миопатия. Въпреки добрата поносимост проучването не демонстрира статистически значимо подобрене в основните клинични показатели като шестминутния тест за разходка и индекси за умора [21].

Сред новите терапевтични подходи особено значение има приложението на пиримидинови дезоксинуклеозиди при дефицит на TK2. Данните от наличните клинични серии показват съществено подобрене на преживяемостта и двигателната функция, най-вече при пациенти с ранно начало на заболяването [17, 18]. Изследват се и малки молекули, които стимулират митохондриалната биогенеза (например ниацин, безафибрат и епикатехин), както и различни антиоксидантни терапии, включително EPI-743 (vatiquinone), витамин Е, витамин С и α-липоева киселина [16]. Допълнителен интерес представляват и съединенията, стабилизиращи кардиолипина, сред които elamipretide, чието действие се проучва в контекста на различни нарушения на митохондриалната функция [22].

Развитието на генетичните подходи при митохондриалните заболявания напредва интензивно и включва няколко експериментални стратегии. Една от тях е алотопната експресия – метод, при който ядрено синтезирани версии на дефектни митохондриални гени се експресират и транспортират обратно в митохондриите. Паралелно се разработват техники за насочено редактиране на митохондриалната ДНК, като mtZFNs (mitochondria-targeted zinc-finger nucleases) и mtTALENs (mitochondria-targeted transcription activator-like effector nucleases), позволяващи селективно редуциране на мутантните геномни копия. Митохондриалната заместителна терапия (чрез spindle или pronuclear transfer) се проучва главно за предотвратяване на унаследяването на патогенни mtDNA варианти. Всички тези технологии остават на ниво предклинични или ранни клинични проучвания и не се прилагат рутинно [23].

В обичайната клинична практика широко се използват нутритивни добавки като коензим Q10, L-карнитин и различни витаминни кофактори, насочени към подкрепа на митохондриалната функция. Ефективността им обаче се основава предимно на малки наблюдателни проучвания и неконтролирани серии, което не позволява извеждане на категорични заключения. Хетерогенността на резултатите отразява разнообразието на генетичните подтипове и липсата на рандомизирани контролирани изпитвания. Това е подчертано и в съвременните експертни становища, които отбелязват, че употребата на тези добавки е честа, но подкрепена с ограничени доказателства [14,15]. Очаква се бъдещият напредък да включва развитие на генна и клетъчна терапия, редактиране на митохондриалния геном и метаболитно препрограмиране, но тези подходи все още са на експериментален етап и не са внедрени в рутинната клинична практика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният случай илюстрира значимите диагностични трудности при разграничаването на митохондриална миопатия от автоимунни миозити. Мултисистемното засягане, типичната фамилна анамнеза и липсата на специфични миозитни антитела насочиха към митохондриално заболяване, което бе окончателно потвърдено чрез откриване на мутация MT-TK m.8344A>G. Навременното поставяне на диагнозата предотвратява неефективно и ненужно имуносупресивно лечение и позволява подобряване на качеството на живот при системно проследяване от мултидисциплинарен екип.