

## Zaburzenia psychiczne u pięciu pacjentów cierpiących na zespół MELAS

### Psychiatric disturbances in five patients with MELAS syndrome

Martin Magner<sup>1</sup>, Tomas Honzik<sup>1</sup>, Marketa Tesarova<sup>1</sup>,  
Veronika Dvorakova<sup>1</sup>, Hana Hansiková<sup>1</sup>, Jiří Raboch<sup>2</sup>, Jiří Zeman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Medycyny Dzieci i Młodzieży,  
Pierwszy Wydział Medycyny Uniwersytetu Karola w Pradze  
Kierownik: prof. dr n. med. J. Zeman

<sup>2</sup>Katedra Psychiatrii, Pierwszy Wydział Medycyny Uniwersytetu Karola w Pradze  
Kierownik: prof. dr n. med. J. Raboch

#### Summary

**Objectives:** Mitochondrial disorders of energetic metabolism (MD) represent a heterogeneous group of diseases manifesting at any age with a broad spectrum of clinical symptoms, including psychiatric disorders.

**Methods:** The aim of the study was to characterize psychiatric symptoms and diagnoses in five patients with MELAS syndrome between the ages of 17 and 53 years.

**Results:** Four of MELAS patients them harbored the prevalent mitochondrial DNA (mtDNA) mutation 3243A>G, and one patient had the mtDNA mutation 12706T>C. Three patients had positive family histories for MELAS syndrome. In one patient, depression was diagnosed as the first symptom of MELAS syndrome. Depression also preceded a stroke-like episode in one patient. Four patients had disturbed cognitive functions, confusional states occurred in three patients. One patient manifested psychotic (schizophrenia-like) symptoms.

**Conclusion:** Mitochondrial disorders deserve consideration as part of the differential diagnosis, especially if there is suspected involvement of other organ groups or positive family history of MD.

**Słowa kluczowe:** MELAS, depresja, stan splątania

**Key words:** MELAS, depression, confusional state

#### Wstęp

Zaburzenia mitochondrialne (ZM) metabolizmu energetycznego stanowią niejednorodną grupę chorób o szerokim spektrum objawów klinicznych; najczęściej objęte są nimi tkanki o najwyższych wymaganiach energetycznych, w tym mózg, mięśnie

oraz serce [1, 2]. Mutacje leżące u podstaw ZM zostały już rozpoznane w ponad 130 genach jądrowych lub mitochondrialnych [3].

Przejawy zaburzeń psychicznych występują częściej u pacjentów z ZM niż w populacji ogólnej. Na przykład w grupie 36 pacjentów z ZM oraz zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych częstość występowania diagnozy zaburzeń psychicznych wynosiła 69% [4]. W innym badaniu, przeprowadzonym we Włoszech, obejmującym 24 pacjentów cierpiących na miopatię mitochondrialną problemy psychiczne rozwinęły się u 60% pacjentów w porównaniu z 20% osób w ogólnej populacji włoskiej [5]. Ostatnie badania na Węgrzech wykazały, że na 19 pacjentów z różnymi mutacjami mitochondrialnego DNA postawienie diagnozy zaburzeń psychicznych wynosiło 47%, podczas gdy u pacjentów cierpiących na podobne schorzenia bez choroby mitochondrialnej rozpoznanie tych zaburzeń sięgało 30% [6].

Zaburzenia psychiczne są również częstsze u pacjentów z zespołem MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów) niż w populacji ogólnej [7, 8]. Anglin i wsp. [9] opublikowali obszerny przegląd literatury obejmujący 50 pacjentów z ZM i objawami psychicznymi, z których co najmniej połowa cierpiała na zespół MELAS.

### Cel

Celem niniejszego badania była chęć podzielenia się naszymi doświadczeniami dotyczącymi tego szczególnego zespołu oraz scharakteryzowanie zaburzeń psychicznych u pięciu pacjentów z zespołem MELAS.

### Material i metody

#### Pacjenci

W niniejszym badaniu wzięło udział pięciu pacjentów z zespołem MELAS, w wieku od 17 do 53 lat. U czterech pacjentów stwierdzono obecność mutacji 3243A>G w DNA mitochondrialnym (mtDNA), a u jednego pacjenta stwierdzono w mtDNA obecność mutacji 12706T>C. Wszyscy pacjenci byli wielokrotnie badani przez specjalistów w dziedzinie psychiatrii i metabolizmu, którzy zebrali także wywiady w naszych ośrodkach podczas badań katamnestycznych. Retrospektywne dane kliniczne i laboratoryjne zostały zebrane i przeanalizowane z uwzględnieniem symptomatologii psychiatrycznej. Wykorzystano kryteria diagnostyczne ICD-10. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami deklaracji helsińskiej.

#### Poziomy mleczanu a badania enzymatyczne i genetyczne

Aby dokonać pomiaru poziomów mleczanu, próbki były natychmiast odbiałczane poprzez dodanie dwóch objętości 8% (v/v) kwasu nadchlorowego. Użyto metody spektrofotometrycznej opartej na reakcji utleniania mleczanu do pirogronianu, ka-

talizowanej przez dehydrogenazę mleczanową, w której tworzony jest NADH [10]. Aktywności enzymu łańcucha oddechowego i aktywność enzymu kontroli syntazy cytrynianu określano spektrofotometrycznie [11, 12]. DNA wyizolowano z mięśni, krwi, mieszków włosowych oraz przez wymaz z jamy policzkowej metodą ekstrakcji fenolem. Obecność mutacji analizowano za pomocą metody PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism), a geny mitochondrialnego DNA badano metodą bezpośredniego sekwencjonowania z zastosowaniem analizatora ABI 3100 Avant (Applied Biosystems). Poziom heteroplazmii mutacji mtDNA we wszystkich dostępnych próbkach określono za pomocą PCR-RFLP. Odpowiednie regiony mtDNA wzmacniano metodą PCR (Plain PP Master Mix, Top Bio, Czechy). Po restrykcji produktów PCR mieszaniny zostały umieszczone w Agilent High Sensitivity DNA Chip oraz uruchomiono Agilent 2100 Bioanalyzer. W każdej próbce stężenie poszczególnych fragmentów było określane przez oprogramowanie Agilent 2100 Expert (Agilent Technologies, Stany Zjednoczone). Poziom heteroplazmii obliczono jako procent stężenia fragmentu odpowiadającego zmutowanej cząsteczce mtDNA.

## Wyniki

Dane kliniczne i laboratoryjne pięciu pacjentów cierpiących na zaburzenia psychiczne oraz zespół MELAS przedstawia tabela 1, która uwzględnia również wiek pacjenta na początku choroby, pierwsze objawy, powikłania, wiek pacjenta w momencie zdiagnozowania choroby oraz wyniki analizy molekularnej. Odstęp czasowy między pojawieniem się pierwszych objawów a zdiagnozowaniem ZM wynosił od 5 miesięcy do 28 lat. W rodzinach trzech pacjentów występowały podobne przypadki. Dwóch pacjentów cierpiało na padaczkę, a czterech doświadczyło jednego lub więcej incydentów podobnych do udarów (dodatkowo udokumentowanych za pomocą rezonansu magnetycznego [MRI] oraz tomografii komputerowej [CT]). U dwóch pacjentów występowała kardiomiopatia przerostowa, u trzech pacjentów występowały wady wzroku, także u trzech pacjentów stwierdzono wady słuchu. Podwyższone poziomy mleczanu były obecne u czterech pacjentów. Symptomatologie psychiatryczne opisuje tabela 2. Symptomatologia depresyjna rozwinęła się u trzech pacjentów: u jednego jako pierwszy objaw zespołu MELAS, u innego była związana z lękiem, u trzeciego pacjenta depresja poprzedzała incydent podobny do udaru. Trzech pacjentów cierpiało na zaburzenia poznawcze. Trzech pacjentów doświadczyło pojedynczego lub nawracających stanów splątania (które u dwóch z nich były związane z incydentami podobnymi do udarów). Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym były powszechne u większości naszych pacjentów. Jeden pacjent przejawiał objawy psychotyczne (podobne do schizofrenii), a jeden zmarł w wyniku samobójstwa.

Tabela 1. Dane kliniczne i laboratoryjne pięciu pacjentów cierpiących na zespół MELAS oraz zaburzenia psychiczne

Pacjent	1	2	3	4	5
mutacja mtDNA (poziom heteroplazmii*)	3243A>G (40% w mieszkach włosowych, 11% we krwi, 47% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 51% w komórkach policzkowych)	3243A>G (5% we krwi, 6% w komórkach policzkowych, 31% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 40% w mieszkach włosowych)	3243A>G (50% w biopsji mięśni, 20% w mieszkach włosowych, 12% we krwi)	3243A>G (78% w biopsji mięśni, 60% w komórkach policzkowych, 93% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 42% w mieszkach włosowych, 30% we krwi)	12706T>C (83% w biopsji mięśni, 3% we krwi)
pleć	♀	♀	♀	♂	♂
wiek podczas rozpoczęcia choroby (lata)	16	4 dekada	17	5	18
wiek w momencie zdiagnozowania choroby (lata)	16	37	45	9	36
obecny wiek (lata)	30	zmarła w wieku 53 lat	60	17	36
pierwsze objawy	migrena, wymioty	depresja	opadanie powiek	upośledzenie rozwoju i wzrostu	zaburzenia wzroku i słuchu
występowanie podobnych przypadków w rodzinie	tak	tak	nie	tak	nie
padaczka	-	-	-	+	+
incydenty podobne do udarów	+	-	+	+	+
oftalmoplegia zewnętrznych mięśni oka	-	-	+	+	-
zaburzenia wzroku	+	-	-	+	+
zaburzenia słuchu	-	-	+	+	+
zaburzenia mowy	-	-	-	+	+

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

kardiomiopatia przerostowa	-	-	+	+	-
podwyższony poziom mleczanu we krwi	+	-	+	+	+
zmiany w rezonansie magnetycznym i tomografii komputerowej	+	n.d.	+	+	+

\* heteroplazmia przedstawia stosunek między cząsteczkami zmutowanymi i typu dzikiego w mitochondrialnym DNA

Tabela 2. Objawy psychiczne występujące u pięciu pacjentów cierpiących na zespół MELAS

Pacjent	1	2	3	4	5
mutacja mtDNA (poziom heteroplazmii*)	3243A>G (40% w mieszkach włosowych, 11% we krwi; 47% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 51% w komórkach policzkowych)	3243A>G (5% we krwi, 6% w komórkach policzkowych, 31% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 40% w mieszkach włosowych)	3243A>G (50% w biopsji mięśni, 20% w mieszkach włosowych, 12% we krwi)	3243A>G (78% w biopsji mięśni, 60% w komórkach policzkowych, 93% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 42% w mieszkach włosowych, 30% we krwi)	12706T>C (83% w biopsji mięśni, 3% we krwi)
obecny wiek (lata)	35	53	60	17	36
zaburzenia funkcji poznawczych	+	-	+	+	+
depresja	-	+	-	+	+
lęk	-	-	-	-	+
objawy psychotyczne	+	-	-	-	-
stany splątania	+	-	+	-	+
zaburzenia funkcjonowania społecznego	+	-	+	+	+
samobójstwo	-	+	-	-	-

\* heteroplazmia przedstawia stosunek między cząsteczkami zmutowanymi i typu dzikiego w mitochondrialnym DNA

## Studium przypadków

### *Pacjent 1*

Zespół MELAS ujawnił się u 16-letniej kobiety bólami głowy przypominającymi migrenę i wymiotami, następnie prowadząc do padaczki, powtarzających się incydentów podobnych do udarów, zespołu rdzeniowo-mózdkowego (paleocerebellar syndrome), oczopląsu przerywanego i uczucia mrowienia. Obniżyły się jej funkcje poznawcze (łagodne zaburzenia poznawcze). W trakcie przebiegu choroby pojawiły się również niewyraźne widzenie, zaburzenia słuchu oraz zawroty głowy. Pacjentka została przyjęta na oddział psychiatryczny w wieku 29 lat z powodu szybko postępującego stanu dezorientacji z halucynacjami. Nasilenie objawów wahało się w okresie 24-godzinnym. Jej komunikacja nie była konstruktywna, a odpowiedzi na pytania były nieadekwatne. Nastrój pacjentki był chwiejny, przez większość czasu była drażliwa i często płakała, ale czasami uśmiechała się nienaturalnie. Jej zachowanie było infantylne. Odmówiła otwarcia oczu. Epizod stopniowo słabł i został zdiagnozowany przez psychiatrę prowadzącego jako organiczne zaburzenia urojeniowe (podobne do schizofrenii), F06.2. Nawet długotrwałe leczenie pregabalina, olanzapina i citalopramem nie zapobiegło potrzebie dalszej hospitalizacji pacjentki na oddziale psychiatrycznym. Poziom heteroplazmii mutacji 3243A>G mtDNA wynosił 40% przy pomiarach z jej mieszków włosowych, 47% w komórkach nabłonka dróg moczowych, 51% w przypadku komórek policzka i 11% we krwi. Analizy laboratoryjne ujawniły zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej wynoszącą 8,6  $\mu$ kat/l (grupa kontrolna < 2,5), mioglobiny wynoszącą 154  $\mu$ g/l (grupa kontrolna < 76) oraz mleczanu we krwi wynoszącą 3,12 mmol/l (grupa kontrolna < 2,2).

### *Pacjent 2*

Pacjentka ta była matką pacjentki opisanej powyżej. Od czwartej dekady życia cierpiała na nawracające zaburzenia depresyjne (F33.2), które nie były leczone. Pełniła samobójstwo w wieku 53 lat. Poziom heteroplazmii mutacji 3243A>G mtDNA wynosił 2% w mięśniach, 5% we krwi, 31% w komórkach nabłonka dróg moczowych i 40% w mieszkach włosowych. Działanie kompleksów oddechowych w biopsji mięśnia mieściło się w prawidłowym zakresie.

### *Pacjent 3*

W okresie drugiej i trzeciej dekady życia u pacjentki rozwinęły się: zespół chronicznego zmęczenia, miopatia, symptomatologia mózdkowa, jednostronne opadanie powiek, zez oraz oftalmoplegia zewnętrznych mięśni oka. Głuchota, kardiomiopatia i cukrzyca typu II ujawniły się w piątej dekadzie życia. Stopniowo pogarszały się jej funkcje poznawcze, pogłębiały się trudności ze słuchem i problemy z artykulacją. Nie wychodziła z domu i nie była już w stanie ubierać się bez pomocy. Niedługo przed rozpoczęciem badania pojawiły się u niej incydenty podobne do udarów odznaczające się ostrym

stanem splątania i utratą orientacji. Zdiagnozowano organiczny zespół amnestyczny (F04). Poziomy mleczanu we krwi były podwyższone (2,3–3,0 mmol/l, grupa kontrolna < 2,2), a aktywność kinazy kreatynowej lekko wzrosła (3,4  $\mu$ kat/l, grupa kontrolna < 2,5). Poziom heteroplazmii mutacji 3243A>G mtDNA wynosił 50% w komórkach pochodzących z biopsji mięśni, 20% w mieszkach włosowych i 12% we krwi. Liczne zmiany malacyjne oraz zanik mózdzku zostały udokumentowane za pomocą rezonansu magnetycznego. Działanie kompleksu IV złożonego łańcucha oddechowego w biopsji mięśnia było obniżone (kompleks IV: 5,4 nmol/min/mg białka, grupa kontrolna 25–120).

#### *Pacjent 4*

Chłopiec ten od 5 roku życia cierpiał z powodu upośledzenia rozwoju psychicznego i wzrostu oraz nietolerancji wysiłku. Jego stan od 13 roku życia charakteryzował się incydentami podobnymi do udarów z silnymi bólami głowy, zmęczeniem z nadmierną sennością, niedowidzeniem połowicznym, oczopląsem, afazją, dyzartrią i z fluencją słowną. Pojawiły się u niego również objawy ciężkich organicznych zaburzeń depresyjnych (F06.3) charakteryzujące się utratą zainteresowania oraz problemami komunikacyjnymi. W wieku 17 lat (tj. w okresie, w którym zostało przeprowadzone badanie) cztery incydenty podobne do udarów spowodowały u pacjenta niedosłuch typu obwodowego i centralnego oraz wtórną padaczkę, oftalmoplegię zewnętrznych mięśni oka, hipotonię, arefleksję, polineuropatię mieszaną, miopatię oraz zespół mózdkowy. Leczenie kardiomiopatii przerostowej, na którą cierpiał pacjent, beta-blokerami nie przyniosło poprawy. Podczas leczenia citalopramem chłopiec nadal przejawiał objawy depresji z okresami poprawy. Poziom heteroplazmii mutacji 3243A>G mtDNA wynosił 42% w mieszkach włosowych, 30% we krwi, 78% w komórkach mięśni oraz 93% w komórkach nabłonka dróg moczowych. Poziom mleczanu we krwi wahał się od 3 do 5 mmol/l (grupa kontrolna < 2,2).

#### *Pacjent 5*

W okresie dorastania pacjent ten doświadczał wrażenia migotania w prawym polu widzenia wraz z zaburzeniami słuchu i zmęczeniem pojawiającym się od 18 roku życia. Rok później pojawiła się padaczka ze zmiennymi częściowymi i ogólnymi napadami ruchowymi i czuciowymi, która tylko w pewnym stopniu odpowiadała na leczenie. Po stresującym okresie, skutkującym stanem padaczkowym, pacjent wycofał się z leczenia. Rezonans magnetyczny wykazał łagodną atrofię mózgu. Pojawiły się przewlekłe objawy depresyjne (organiczne, F06.3), a leczenie paroksetyną nie przyniosło rezultatu. Podczas następnych trzech lat pacjent przeżył kilka niedokrwiennych incydentów podobnych do udarów, którym towarzyszył ból głowy, afazja, prawostronne jednoimienne niedowidzenie połowiczne oraz niedowład centralnego nerwu twarzonego. W wieku 24 lat zdiagnozowano u niego organiczne zaburzenia osobowości (F07.0). Pacjent cierpiał z powodu odwróconego rytmu dobowego i stanów splątania. Stracił zdolność rozumienia wypowiedzianych słów. Badania laboratoryjne wykazały podwyższenie poziomu mleczanu we krwi (2,7 mmol/l, grupa kontrolna < 2,2) oraz w płynie mózgowo-

-rdzeniowym (3,3 mmol/l, grupa kontrolna < 2,1 mmol/l). Aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego oraz kompleksów I + III w komórkach z biopsji mięśnia była obniżona (kompleks I: 99 nmol/min/mg białka, grupa kontrolna 110–290; kompleks I + III: 12 nmol/min/mg białka, grupa kontrolna 126–316). Mutację m.12706T>C mtDNA stwierdzono w genie *MTND5* kodującym kompleks I w podjednostce mtnd5. Poziom heteroplazmii w mięśniach wynosił 83%, ale tylko 3% we krwi.

### Dyskusja

Zespół MELAS to zaburzenia mitochondrialne dziedziczone w linii matczynej, o bardzo szerokiej zmienności klinicznej, od ciężkich postaci na początku choroby, niekorzystnych rokowań, do łagodniejszych i niepełnych postaci [7, 8]. Mutacja 3243A>G mtDNA występuje z zaskakująco wysoką częstością (1 na 424 osoby w populacji australijskiej), ale mogą być również obecne inne mutacje [13]. Pojęcie heteroplazmii o różnych proporcjach zmutowanych cząstek i cząsteczek mtDNA typu dzikiego w różnych tkankach odgrywa ważną rolę w zmienności osobniczej i między-pokoleniowej [14]. Objawy psychiczne występują rzadziej, ale są ważną, lecz często pomijaną częścią obrazu klinicznego zespołu MELAS [9].

#### Zespół MELAS a depresja

Najczęstszym objawem psychicznym występującym u pacjentów cierpiących na zaburzenia mitochondrialne jest depresja (np. 20 osób w grupie 71 pacjentów cierpiących na zespół MELAS [15], 54% osób w grupie 36 pacjentów cierpiących na ZM [4]). Depresja u pacjentów cierpiących na ZM jest bardziej powszechna niż w ogólnej populacji (15–20% [16]) lub w przypadku innych chorób przewlekłych (np. 10–30% osób chorych na cukrzycę, 35% pacjentów z chorobą Parkinsona) [17, 18]. Depresja nawracająca była dominującym objawem psychicznym u jednego z naszych pacjentów cierpiących na zespół MELAS. Występowanie tego objawu możliwe jest nawet u dzieci. Badania wykazały, że pięciu pacjentów z grupy 35 dzieci z depresją cierpiało na ZM [19]. Organiczne uszkodzenie mózgu jest najbardziej prawdopodobną przyczyną takich objawów. U niektórych pacjentów cierpiących na zespół MELAS początek i rozwój depresji może być związany z incydentami podobnymi do udarów. Depresję po udarze mózgu stwierdzono u 36% z 1 064 pacjentów po niedokrwiennym lub krwotocznym udarze mózgu, ale większość z tych pacjentów (80,17%) miała tylko łagodną postać depresji [20]. W naszej grupie 29 pacjentów cierpiących na zespół MELAS u 8 występowały incydenty podobne do udarów. Ze względu na to, że tylko dwóch z nich cierpiało na depresję, w tym u jednego pacjenta poprzedzała ona incydent podobny do udaru, incydenty podobne do udarów nie mogą w pełni wyjaśnić depresji u naszych pacjentów cierpiących na MELAS. Potwierdza to hipotezę, że spadek wskaźnika oddychania mitochondrialnego prawdopodobnie bierze udział w patofizjologii depresji [21]. Czynniki psychologiczne mogą być również uznane za następstwa trudnych sytuacji rodzinnych, konfliktów rodzinnych lub poczucia winy u matek związanego z przekazaniem mutacji dzieciom, tak jak w przypadku pacjentki nr 2.

### Zespół MELAS a objawy psychotyczne

Zespół MELAS może również wiązać się z pojawieniem się objawów psychotycznych, jak w przypadku pacjentów 1 i 3. W literaturze istnieje kilka przykładów odnoszących się do pacjentów cierpiących na zespół MELAS [22, 23] lub innych pacjentów z różnymi mutacjami w mitochondrialnym DNA [24], które zawierają opisy podobnych stanów psychozy charakteryzujących się urojeniami, omamami, splątaniem, zdezorganizowaną mową, przesadzonymi lub stłumionymi emocjami, dziwnym zachowaniem lub pobudzeniem psychomotorycznym czy osłupieniem.

### Trudności diagnostyczne

Średni okres pomiędzy klinicznym początkiem choroby a momentem potwierdzenia diagnozy w naszej grupie wynosił 12,5 roku. Wymagania dotyczące badań diagnostycznych opierają się na kilku czynnikach: 1) potrzebie współpracy między lekarzami i specjalistycznymi laboratoriami biochemicznymi i molekularnymi, 2) nieswoistych przejawach ZM podczas silnego psychicznego lub fizycznego stresu, często poprzez osłabienie mięśni lub nietolerancję wysiłku (pacjenci 3, 4, 5), chroniczne zmęczenie (pacjenci 3, 4, 5) lub bóle głowy (pacjenci 4, 5), ból pleców, nadmierną senność (pacjent 4), niewydolność lub zawroty głowy (4, 3) często łagodne i niepełne postaci ZM, np. tylko u 4% z grupy holenderskich pacjentów cierpiących na MELAS występowały incydenty podobne do udaru [15]. Nawet normalny poziom mleczanu we krwi nie wyklucza prawdopodobieństwa ZM, zwłaszcza w przypadku łagodniejszych i późniejszych postaci choroby [25].

Podejrzenie ZM z psychiatryczną symptomatologią powinno być poddane badaniu, zwłaszcza u pacjentów ze współwystępującymi objawami wieloukładowymi (4/5 naszych pacjentów), u pacjentów z upośledzeniem wzroku lub utratą wzroku (3/5), słuchu (3/5) lub kardiomiopatią (2/5). Pacjenci z ZM często przejawiają pewien stopień upośledzenia funkcji poznawczych (4/5). W przypadku MD spowodowanego mutacją mtDNA, jak w zespole MELAS, potwierdzenie takich przypadków w historii rodzinnej z typowym matczynym wzorcem dziedziczenia może pomóc udoskonalić postępowanie diagnostyczne. W przypadku podejrzenia zespołu MELAS ważne jest, aby analizować obecność mutacji mtDNA nie tylko w próbce krwi, w której mutacja może zostać niezauważona z powodu niskiej heteroplazmii, ale również w innych tkankach (komórki nabłonka dróg moczowych, komórki policzkowe lub mieszki włosowe).

### Wnioski

Zaburzenia mitochondrialne zasługują na uwagę jako część diagnozy różnicowej u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, zwłaszcza w połączeniu z objawami wielonarządowymi lub występowaniem podobnych przypadków w rodzinie. Nawet normalny poziom mleczanu we krwi nie wyklucza możliwości obecności choroby mitochondrialnej.

### Piśmiennictwo

1. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR. i wsp. *Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease*. Pediatrics 2004; 114: 925–931.
2. Böhm M, Pronicka E, Karczmarewicz E, Pronicki M, Piekutowska-Abramczuk D, Sykut-Cegielska J. i wsp. *Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency*. Pediatr. Res. 2006; 59: 21–26.
3. Hansiková H, Vondrackova A, Stranecky V, Kratochvilova H, Rodinova M, Langer J. i wsp. *Diagnostics of mitochondrial disorders by targeted sequencing of mitochondrial exome*. J. Inher. Metab. Dis. 2013; 36: S203.
4. Fattal O, Link J, Quinn K, Cohen BH, Franco K. *Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies*. CNS Spectr. 2007; 12: 429–438.
5. Mancuso M, Orsucci D, Ienco EC, Pini E, Choub A, Siciliano G. *Psychiatric involvement in adult patients with mitochondrial disease*. Neurol. Sci. 2013; 34: 71–74.
6. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, Varga Z, Balla P, Udvardy-Meszaros A. i wsp. *Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders*. Behav. Brain Funct. 2012; 8: 9.
7. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. i wsp. *MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan*. Biochim. Biophys. Acta 2012; 1820(5): 619–624.
8. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Kulikova R, Oskoui M, Sproule DM. i wsp. *Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype*. Neurology 2011; 77: 1965–1971.
9. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. *The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a cause and review of the literature*. J. Clin. Psychiatry 2012; 73: 506–512.
10. Noll F. (+)-Lactate. *Method of enzymatic analysis*. Weinheim: Verlag Chemie; 1984.
11. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gérard B, Rötig A, Saudubray JM. i wsp. *Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies*. Clin. Chim. Acta 1994; 228: 35–51.
12. Srere P, John ML. *Citrate synthase: EC 4.1.3.7. Citrate oxaloacetate/lyase (CoA/acetylating)*. *Methods in enzymology*. New York: Academic Press; 1969.
13. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, Rochtchina E, Howard C, Mitchell P. i wsp. *Population prevalence of the MELAS A3243G mutation*. Mitochondrion 2007; 7: 230–233.
14. Dimauro S. *A history of mitochondrial diseases*. J. Inher. Metab. Dis. 2011; 34: 261–276.
15. de Laat P, Koene S, van den Heuvel LP, Rodenburg RJ, Janssen MC, Smeitink JA. *Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation*. J. Inher. Metab. Dis. 2012; 35: 1059–1069.
16. Hirschfeld RM. *Depression epidemiology and its treatment evolution*. J. Clin. Psychiatry 2012; 73: 29.
17. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. *The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care 2001; 24: 1069–1078.
18. Aarsland D, Pålhlagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. *Depression in Parkinson Disease – epidemiology, mechanisms and management*. Nat. Rev. Neurol. 2011; 8: 35–47.

19. Koene S, Kozicz TL, Rodenburg RJ, Verhaak CM, de Vries MC, Wortmann S. i wsp. *Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder*. J. Affect. Disord. 2009; 114: 327–332.
20. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V, DESTRO Study Group. *The Italian multicentre observational study on post-stroke depression (DESTRO)*. J. Neurol. 2006; 253: 556–562.
21. Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J. *Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients*. Mitochondrion 2013; 13(6): 795–800.
22. Feddersen B, Bender A, Arnold S, Klopstock T, Noachtar S. *Aggressive confusional state as a clinical manifestation of status epilepticus in MELAS*. Neurology 2003; 61: 1149–1150.
23. Kaufman KR, Zuber N, Rueda-Lara MA, Tobia A. *MELAS with recurrent complex partial seizures, nonconvulsive status epilepticus, psychosis, and behavioral disturbances: case analysis with literature review*. Epilepsy Behav. 2010; 18: 494–497.
24. Munakata K, Tanaka M, Mori K, Washizuka S, Yoneda M, Tajima O. i wsp. *Mitochondrial DNA 3644T-->C mutation associated with bipolar disorder*. Genomics 2004; 84: 1041–1050.
25. Magner M, Szentiványi K, Svandová I, Ješina P, Tesařová M, Honzík T. i wsp. *Elevated CSF-lactate is a reliable marker of mitochondrial disorders in children even after brief seizures*. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2011; 15: 101–108.

**Podziękowania:** Badanie to otrzymało wsparcie instytucjonalne programów badawczych IGA NT 14156-3/2013, PRVOUKP24/LF1/3, MSM 0021620849 oraz UNCE 204011.

Adres: Jiří Zeman  
Department of Pediatrics, First Faculty of Medicine  
Charles University  
128 08 Praha 2, Ke Karlovu 2  
Czech Republic

Otrzymano: 13.01.2014  
Zrecenzowano: 6.02.2014  
Otrzymano po poprawie: 6.03.2014  
Przyjęto do druku: 28.08.2014

Przetłumaczyła: mgr Katarzyna Cyranka