

PRACA KAZUISTYCZNA

Joanna Bielak

Zespół Leigha u dwójki dzieci oraz współczesne poglądy na temat diagnostyki i leczenia tego zespołu

Leigh's Syndrome: Case reports of two children. Contemporary opinions about diagnostics and treatment

Kliniczny Oddział Dziecięcy Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

STRESZCZENIE

Zespół Leigha (z.L.) to choroba neurodegeneracyjna występująca u niemowląt i małych dzieci. Charakteryzuje się obecnością symetrycznych ognisk martwiczych w strukturach podkorowych, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. Wśród przyczyn wymienia się różnorodne defekty biochemiczne: deficyt kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej oraz deficyty kompleksów łańcucha oddechowego (I, II, III, IV, V). Choroba występuje z częstością 1:77 000 do 1 : 34 000. Początkowo rozwój dziecka jest prawidłowy. Następnie występują stopniowy regres rozwoju psychoruchowego, postępujące zaburzenia neurologiczne. Choroba prowadzi do zgonu z powodu niewydolności oddechowej zwykle w ciągu około 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów.

W diagnostyce z.L. pomocne są badania biochemiczne krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego oraz charakterystyczne zmiany w badaniach obrazowych.

Wynik biopsji mięśnia lub analizy molekularnego pozwala postawić ostateczne rozpoznanie.

Brak skutecznego leczenia przyczynowego choroby.

Autorka przedstawia opis przypadków dwójki dzieci , u których rozpoznano zespół Leigha.

Słowa kluczowe: zespół Leigha, diagnostyka, leczenie

SUMMARY

Leigh syndrome (subacute necrotizing encephalomyopathy) is a progressive neurodegenerative disorder of infancy and childhood, with characteristic pathological hallmarks including symmetric necrotizing lesions in the subcortical structures , brainstem and spinal cord. It may result from several defects of mitochondrial enzyme complexes, including pyruvate dehydrogenase complex, and respiratory chain complexes I, II, III, IV, V. Leigh syndrome occurs with an estimated frequency of 1:77000-1:34000 live births.

Symptoms usually start after a few months of normal development. There are the neurologic signs and regression to an early stage of development. Affected patients usually die to 6 months after first symptoms due to central ventilation failure.

Biochemical abnormalities including elevated blood and CSF lactate and neuroimaging plays an important role in diagnosis as well as follow up of patients with Leigh's Syndrom. Biopsy of muscle and genetic analysis for mutation detection has significant diagnostic and prognostic implication. It lack of effective treatment disorder.

Author presents cases report of two children with Leigh's syndrome recognized.

Key words: Leigh's syndrome, diagnostics, treatment

Zespół Leigh należy do grupy chorób neurodegeneracyjnych, rozwijających się w wyniku zaburzonej funkcji enzymów mitochondrialnych. Jest to odrębny zespół chorobowy występujący najczęściej w pierwszym- drugim roku życia jako podostra encefalopatia martwicza. [1]. Częstość występowania zespołu wynosi 1:77 000 do 1:34 000 [2, 3]. Opisano przynajmniej trzy sposoby dziedziczenia choroby: recesywne sprzężone z chromosomem X, mitochondrialne (w linii matczynej) i autosomalne recesywne. Charakterystyczne zmiany w obrazie mózgu są obecne niezależnie od zróźnicowanego podłoża molekularnego choroby. Za powstanie obrazu klinicznego zespołu Leigh odpowiadają różnorodne mutacje genów kodujących białka kompleksów mitochondrialnego łańcucha oddechowego [I (MTND2 [4], MTND3, MTND5[5], MTND6 [6], NDUFV1 [7], NDUFS1, NDUFS3 [8], NDUFS4, NDUFS7 i NDUFS8 [9]), II (SDHA [10]), III (BCS1L) [11], IV (MTCO3 [12], COX10, COX15, SCO2, SURF1) i V (MTATP6)], mutacje w genach kodujących transportujące RNA [tRNA: dla waliny – MTTV, dla lizyny – MTTK, dla tryptofanu – MTTW i dla leucyny – MTTL1], w białkach kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej (DLD [13] i PDHA1) albo w genie LRPPRC. Niedobór koenzymu Q10 również może objawiać się jako kliniczny z.L [14].

W najczęstszej niemowlęcej postaci choroby rozwój psychoruchowy dziecka w pierwszych miesiącach życia jest prawidłowy. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj wskutek zadziałania czynnika stresogennego, takiego jak infekcja, czy szczepienie. Początkowo obserwuje się niespecyficzne symptomy w postaci wymiotów, trudności z karmieniem, słabego przyrostu masy ciała, uogólnionej wiotkości. Dochodzi do zahamowania, a następnie regresu rozwoju zwłaszcza motorycznego – następuje utrata nabytych przez dziecko umiejętności siadania i chodzenia, pojawiają się zaburzenia mowy. Dołączają się również inne objawy neurologiczne w postaci drżeń grubofalistycznych, ataksji, oczopląsu, zaburzeń koordynacji ruchów gałek ocznych, zaniku nerwów wzrokowych. Często obserwuje się zaburzenia ruchowe: choreoatetozę, dystonie oraz mioklonie. U części dzieci występują napady padaczkowe o typie napadów skłonów, rzadziej stwierdza się objawy obwodowego uszkodzenia układu nerwowego [15]. Chorzy z z.L. mają na skórze widoczne poszerzone naczynia powierzchowne oraz charakterystyczne owłosienie na karku i plecach. Wyrazem dysfunkcji pnia mózgu są bezdechy oraz porażenia mięśni zewnętrznych gałek ocznych (zez, ptoza).

W badaniach biochemicznych u większości pacjentów stwierdza się podwyższony poziom kwasu

Leigh syndrome (subacute necrotizing encephalomyopathy) belongs to a group of progressive neurodegenerative diseases, being developed as a result of mitochondrial enzymes disorder. This is the separate syndrome occurring most often in the first-second year of life as the subacute necrotic encephalopathy. [1]. The frequency of the syndrome occurrence estimates from 1:77 000 to 1:34 000 [2, 3]. There are at least three described ways of inheritance of this disease: recessive chromosome X- linked, mitochondrial (on the mother's side) and autosomal recessive.

Characteristic changes in the picture of the brain are present independently from the diverse molecular basis of the disease. For the formation of the picture of the clinical Leigh syndrome correspond to various mutations of genes encoding proteins of complexes of the mitochondrial respiratory chain [I (MTND2 [4], MTND3, MTND5[5], MTND6 [6], NDUFV1 [7], NDUFS1, NDUFS3 [8], NDUFS4, NDUFS7 i NDUFS8 [9]), II (SDHA [10]), III (BCS1L) [11], IV (MTCO3 [12], COX10, COX15, SCO2, SURF1) i V (MTATP6)], mutations of genes encoding transporting RNA [tRNA: for valine – MTTV, for lysine – MTTK, for tryptophan – MTTW and for leucine – MTTL1], in the proteins of pyruvate dehydrogenase complex (DLD [13] and PDHA1) or of gene LRPPRC. The deficiency of coenzyme Q10 may also appear as clinical Leigh syndrome [14].

In the most frequent infant form of the disease, the psychomotor development of the child in first months of the life is correct. First symptoms appear usually in consequence of getting down to work of the stressful factors such as infections, or vaccinations. At first, unspecific symptoms are observed in the form of vomiting, difficulties with getting food, poor increase of the body mass, general flaccidity. It arrives at inhibition and then the regression of the development, especially motor development. It follows the loss of skills such as sitting and walking acquired by the child, and then a speech disorder appears. Also other neurological symptoms may happen in the form of coarse tremor, ataxia, nystagmus, dyskinesia of eyeballs, and disappearance of optical nerves. Other symptoms include motor disturbances: choreoathetosis, dystonia and myoclonus. Some children suffer epileptic attacks in the form of salaam spasm, seldom with the symptoms of peripheral nervous system damage. Sufferers have on the skin visible, extended superficial vessels and characteristic hairs on the shoulder and back. The sign of the dysfunction of the brainstem are apnoeas and muscle shocks of external eyeballs (squint, ptosis).

In biochemical research, most of patients have higher level of the lactic acid in serum, urine and

mlekowego w surowicy, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz wzrost stężenia alaniny. W badaniach gazometrycznych obserwuje się początkowo tendencję do alkalozji oddechowej, a w fazie bezdechów narastający komponent kwasicy metabolicznej [16, 17].

Charakterystyczne dla z.L. są zmiany w strukturach podkorowych, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym uwidocznione za pomocą neuroobrazowania (TK i MR ośrodkowego układu nerwowego) jako obustronnie występujące symetryczne ogniska martwicze [1]. Histopatologicznie stwierdza się obecność ognisk zwyrodnienia gąbczastego, rozplemu astroglju i proliferacji drobnych naczyń włosowatych, ogniskowej martwicy i zmian rzekomotorbielowych zlokalizowanych typowo we wzgórzu, jądrach podstawy, śródmózgowiu, moście, rdzeniu przedłużonym, konarach mózdzku i sznurach tylnych rdzenia kręgowego [18].

Biopsja mięśnia stanowiła dotychczas znaczący element diagnostyki chorób mitochondrialnych, w tym zespołu Leigha. Pozwala ona ustalić szereg odpowiedzialnych za wystąpienie zespołu defektów enzymatycznych, w tym deficyt kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej (PDHC) oraz deficyty poszczególnych kompleksów systemu fosforylacji oksydacyjnej (kompleksy łańcucha oddechowego I, II, III, IV, V), wynikających z dysfunkcji licznych genów.

Istotne w diagnostyce stało się wskazanie mutacji w genie SURF 1 jako głównej przyczyny występowania z.L. z deficytem aktywności kompleksu oksydazy cytochromowej. Przypuszcza się, że *SURF1* (chromosom 9q34) [19, 21–22] odgrywa rolę na wczesnym etapie formowania kompleksu oksydazy cytochromu c (kompleks IV, COX) [18]. Dotychczas opisano około 60 różnych mutacji w genie SURF [19–22] odpowiedzialnych za fenotyp kliniczny z.L. Są to drobne delekcje i insercje, a także podstawienia nukleotydowe powodujące powstanie kodonu terminacyjnego lub zmieniające specyficzność miejsca wycinania intronu. Dwie mutacje mają charakter powtarzalny, gdyż wykryto je u licznych niespokrewnionych pacjentów (c.845_846delCT, c.311-312insAT312_321del10) [20–22].

Choroba ma zwykle postępujący przebieg. U większości pacjentów prowadzi do zgonu wśród objawów niewydolności ośrodkowej oddechowej, zwykle między 2. a 5. rokiem życia, w ciągu około 6 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów [15, 23]

W z.L. nie ma skutecznego leczenia przyczynowego. Uzasadnione jest podawanie witaminy B1 w deficycie dehydrogenazy pirogronianowej oraz

cerebrospinal fluid and as well as the increase of the alanine concentration occurs. In gasometry examination it is observed at first the tendency to respiratory alkalosis, and in apnoeas phase the increasing component of the metabolic acidosis [16, 17].

Characteristic for Leigh syndrome are changes in subcortical structures, brainstem and the spinal cord by means of neuroimaging (TK and MR of the central nervous system) as bilaterally occurrent symmetric necrotizing lesions [1]. In histopathological examination there are focuses of spongy degeneration, astroglia and little capillaries proliferation, focal necrosis and allegedly cystic changes situated mainly in the thalamus, the basal ganglia, the mesencephalon, the pons, the medulla, the cerebellum peduncle, the posterior column of the spinal cord. [18]

Muscle biopsy was the significant element of the diagnostics of the mitochondrial diseases within Leigh syndrome. It allows to determine several enzymatic defects responsible for this syndrome within the deficiency of pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) and the deficiency of each complex of oxidative phosphorylation system (respiratory chain complex I, II, III, IV, V), caused by numerous dysfunctional genes.

It was essential in the diagnostics to indicate of the mutation in the gene SURF 1 as the major cause of occurring Leigh syndrome with the deficiency of the activity of cytochrome oxidase complex. It is supposed that SURF1 (the chromosome 9q34) [19, 21–22] plays the role on the early stage of the formation of cytochrome c oxidase complex (complex IV, COX) [18]. Till now there are about 60 different mutations in the gene SURF described [19–22] responsible for the clinical phenotype of Leigh syndrome. They are small deletions and insertions, and also the nucleotide substitutions causing the rise of termination codon or changing the specificity of the place of cutting out the intron. Two mutations have a repeatable character, because they were detected in numerous not related patients (c.845_846delCT, c.311-312insAT312_321del10) [20–22].

The disease usually has a progressive course. It causes death in most of cases presenting symptoms of the respiratory failure, usually between 2 and 5 year of life, after about 6 months from the first detected symptoms [15, 23].

In Leigh syndrome there is no efficient causal treatment. It is justified to administrate the vitamin B1 because of the deficiency of pyruvate dehydrogenase and the coenzyme Q in his primal deficiency. [14, 24–25]. The efficiency of the usage of dichlo-

koenzymu Q w jego pierwotnym niedoborze. [14, 24–25]. Skuteczność stosowania kwasu dwuchlorooctowego (DCA), karnityny, preparatów kreatyny, witamin z grupy B, C lub E nie została potwierdzona.

Opis przypadku I

Chłopiec 2-letni został przyjęty do Oddziału celem diagnostyki i leczenia regresji rozwoju psychomotorycznego obserwowanej od około miesiąca po przebytej infekcji dróg oddechowych. Dziecko urodzone z ciąży IV, poród III siłami natury, Hbd 40, m. ur 3480 g, 10 punktów w skali Apgar, okres noworodkowy, niemowlęcy prawidłowy, chodziło, mówiło pojedyncze słowa. Wywiad rodzinny nieobciążony. Matka ciążę II poroniła w 8 Hbd, pozostałe ciążę przebiegały prawidłowo. Rodzice zgłosili się do szpitala z dzieckiem, które siedziało samodzielnie, straciło jednak umiejętność chodzenia, raczkowania, mówienia. Przy przyjęciu badaniem fizykalnym stwierdzono obniżenie napięcia mięśniowego, drżenia spoczynkowe i zamiarowe, osłabienie siły mięśniowej kończyn lewych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono kwasotę metaboliczną (pH: 7,30; pCO₂: 29,2 mmHg; pO₂: 65,4 mmHg; HCO₃: 15,2 mmol/l; BE: -9,2 mmol/l; sat.O₂: 92%), podwyższony poziom kwasu mlekowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym (47 mg/dl zakres norm: 4,5–19,8 mg/dl) oraz podwyższony poziom białka w płynie m-rdzeniowym (101 mg/dl). Poszerzono diagnostykę w kierunku chorób metabolicznych. W badaniu profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS wykryto bardzo wysoki sygnał kwasu mlekowego, nieprawidłowy poziom kwasów bursztynowego i pirogronowego oraz ketozę, ponadto wykryto wyraźnie podwyższony 2-ketoglutazarowy, 3-hydroksymasłowy oraz nieco podwyższony p-hydroksyfenylopirogronowy oraz glutazarowy i 3-hydroksyizowalerianowy. Wynik analizy profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą Tandem MS był prawidłowy.

W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego uwidoczniły się zmiany demielinizacyjne w obrębie istoty białej obu półkul mózgu oraz podkorowo w mózdzku w rejonie jąder zębatych.

W trakcie hospitalizacji stan dziecka pogarszał się, następował regres rozwoju – chłopiec przestał siedzieć samodzielnie, obserwowano zaburzenia połykania pokarmów stałych i płynów. Dziecko przekazano do Kliniki Chorób Metabolicznych w CZD w Warszawie celem dalszej diagnostyki.

W CZD wykonano biopsję mięśnia – stwierdzono całkowity brak kompleksu IV łańcucha oddechowego. Rozpoznano zespół Leigha. Do leczenia włą-

roacetic acid (DCA), the carnitine, preparations containing creatine, vitamins from the group B, C or E was not confirmed.

Case study I

A 2-year-old boy was admitted to the Department to receive diagnosis and treatment of regression of psychomotor development observed since about a month after a past respiratory infection. The child was born of pregnancy IV, labour III, spontaneous labour, Hbd 40, birthweight 3480 g, 10 points Apgar score, neonatal and infantile period correct, it was able to walk and speak single words. Family history unencumbered. The pregnant mother miscarried the pregnancy II at 8 Hbd. The remaining pregnancies proceeded normally. The parents arrived to the hospital with the child who was able to sit by itself, however, it lost the ability to walk, crawl, and talk. After the admission, the physical examination showed a decrease in muscle tone, passive and intention tremors, muscle weakness of left limbs.

Laboratory tests revealed metabolic acidosis (pH 7.30; pCO₂: 29.2 mmHg; pO₂: 65.4 mmHg; HCO₃: 15.2 mmol/l; BE: -9.2 mmol/l; sat.O₂: 92%), increased level of lactic acid in serum and cerebrospinal fluid (47 mg/dl, normal range: 4.5–19.8 mg/dl) and increased level of protein in cerebrospinal fluid (101 mg/dl). The diagnosis was widened towards metabolic diseases. During the examination of organic acids profile in urine by means of GC/MS, a very high signal of lactic acid was detected, abnormal level of succinic and pyruvic acids, and ketosis. Moreover, it was discovered an increased level of acids: 2-ketoglutaric acid, 3-hydroxybutyric acid and a slightly higher p-hydroxyphenylpyruvic acid, glutaric acid and 3-hydroxyisovaleric acid. The result of the analysis of acylcarnitines profile in the dry blood drop by means of Tandem Mass Spectrometry Method was correct.

During the magnetic resonance examination of the central nervous system it was revealed demyelinating changes within the white matter of both cerebral hemispheres, and subcortical in the cerebellum in the region of the dentate nuclei.

During the hospitalization, the child's condition was worsening. The development of the boy regressed and he stopped sitting himself. It was noticed the disorder of swallowing of solid foods and liquids. The child was transported to the Metabolic Diseases Clinic in Warsaw in order to receive further diagnosis.

In MDC, after the muscle biopsy – it was discovered a complete lack of complex IV in the respira-

czono karnitynę, bez istotnego efektu. Chłopczyk zmarł z powodu postępującej niewydolności oddechowej w dwa miesiące od ustalonego rozpoznania.

Opis przypadku II

Dziewczynka 17-miesięczna z C I, P I, urodzona siłami natury w 37 tygodniu ciąży, oceniona na 9 pkt w skali Apgar, z masą urodzeniową 3300 g, dotychczas rozwijająca się prawidłowo, przyjęta została do Oddziału z powodu niedowładu kończyny dolnej lewej oraz zaburzeń równowagi, narastających od 2 tygodni. Wywiad rodzinny nieobciążony.

Dziecko w chwili przyjęcia było w stanie ogólnym dość dobrym, wydolne krążeniowo i oddechowo, bez cech infekcji, chodziło chwiejnie z pociąganiem lewej kończyny dolnej, podczas próby samodzielnej pionizacji upadało do tyłu. Badaniem fizykalnym stwierdzono asymetrię napięcia w kończynach dolnych, nadmiernie żywe odruchy głębokie. Początkowo badania laboratoryjne w tym badanie gazometryczne, poziom kwasu mlekowego nie odbiegały w sposób istotny od normy.

W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego uwidoczniło wieloogniskowe uszkodzenie obu półkul mózgu z predylekcją do jąder podkorowych. Obraz sugerował podostrą encefalomiopatię martwiczą. W badaniu profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS wykryto wyraźną acydurię 3-hydroksydwukarboksylową C6-12 z podwyższoną ketozą, wynik analizy profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą Tandem MS był prawidłowy. Kontrolne badanie surowicy ujawniło podwyższony poziom kwasu mlekowego (59 mg/dl zakres norm: 4.5–19.8 mg/dl). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono prawidłowy poziom kwasu mlekowego (23,4 mg/dl) i białka (7 mg/dl).

W trakcie hospitalizacji stan dziecka stopniowo pogarszał się, dziewczynka przestała mówić i wykonywać polecenia, okresowo stawała się bardzo pobudzona, obserwowano prężenia, nie chodziła, siedziała jedynie z podparciem, ruchy kończyn symetryczne, napięcie w kończynach górnych wzmożone, w kończynach dolnych obniżone, odruchy głębokie obecne, karmiona doustnie. Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych wysunięto podejrzenie z.L.

Pacjentkę przekazano do Kliniki Neurologii IP-CZD w Warszawie celem dalszej diagnostyki i leczenia. Na podstawie biopsji mięśnia potwierdzono rozpoznanie- zespół Leigha. Dziewczynka zmarła z powodu postępującej niewydolności oddechowo-krążeniowej po upływie trzech miesięcy od początku choroby.

tory chain. The Leigh syndrome was diagnosed. The patient received carnitine with no significant effect. The boy died due to progressive respiratory failure in two months after the established diagnosis.

Case study II

A 17-month-old girl with CI, PI, born vaginally at 37 week of pregnancy, birthweight 3300 g, 9 points Apgar score, neonatal and infantile period correct, was admitted to the Department because of left lower limb paresis and impaired balance, increasing for 2 weeks. Family history unencumbered.

The child at the time of the admission was in a fairly good condition, circulatory and respiratory efficient, with no signs of an infection. She was walking unsteadily pulling the lower left limb. She was collapsing while she was trying to stand up herself. After physical examination it was found the asymmetry of tension in the legs, and excessively lively deep reflexes. Initially, the laboratory tests within study gasometric and lactic acid level, they did not differ significantly from the norm.

During the magnetic resonance examination of the central nervous system, it was revealed a multifocal damage of both cerebral hemispheres, with predilection for subcortical nuclei. The image suggested subacute necrotic encefalomiopatia. The examination of the profile of the organic acids in the urine by means of GC/MS method, detected a clear aciduria of 3-hydroxydikcarboxylic acid C6-12 with higher ketosis. The result of the analysis of acylcarnitines profile in the dry blood drop by means of Tandem Mass Spectrometry Method was correct. The control examination of serum revealed an increased level of lactic acid (59 mg/dl, normal range: 4.5-19.8 mg/dl). In the examination of the cerebrospinal fluid, it was detected a normal level of lactic acid (23.4 mg/dl) and protein (7 mg/dl).

During the hospitalization, the child condition gradually worsened. The girl stopped talking, and following commands. Occasionally she became very stimulated. She did not walk and she was able to sit only with support. She was fed orally. It was noticed the tautness, symmetrical limbs movement, the tension increased in the upper limbs and reduced in the lower limbs. Moreover, deep reflexes were present. On the basis of clinical image and additional examination Leigh syndrome was suspected.

The patient was transferred to the Clinic of Neurology, IP-CZD in Warsaw in order to gain further diagnosis and treatment. After the muscle biopsy Leigh syndrome was confirmed. The girl died due

Dyskusja

U naszych pacjentów sam wywiad – regres rozwoju oraz zaburzenia neurologiczne – nasuwały podejrzenie choroby neurodegeneracyjnej. We wstępnych badaniach biochemicznych tylko u jednego z dzieci uzyskaliśmy podwyższony poziom kwasu mlekowego, u drugiego natomiast dopiero w badaniu kontrolnym. W literaturze opisywane są przypadki zarówno epizodycznych kwasic metabolicznych [26], jak i prawidłowego stężenia kwasu mlekowego w surowicy chorych dzieci z Z.L. [27]. U pierwszego naszego pacjenta badanie płynu mózgowo-rdzeniowego było nieprawidłowe, podobnie jak u pacjenta opisanego przez Willems i wsp. [28]. Prawidłowy poziom kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym u opisywanej dziewczynki odróżnia ją od większości przedstawianych pacjentów z z.L. W oparciu o doświadczenia własne Bhavsar VM i wsp. w 1991 r. zaproponowali by charakterystyczny obraz MRI i KT OUN był wystarczający do postawienia rozpoznania z.L. [29]. Neuroobrazowanie w obu prezentowanych przypadkach pomogło postawić rozpoznanie wstępne, które zostało potwierdzone badaniami wysokospecjalistycznymi w ośrodkach referencyjnych.

Choć częstość występowania z.L. nie jest duża, to pojawienie się w ciągu niespełna roku w naszym Oddziale dwójki pacjentów z objawami tej choroby skłania nas do podjęcia szczególnych procedur terapeutyczno-diagnostycznych u dzieci z podejrzeniem chorób neurodegeneracyjnych. Sytuacje stresowe, np. szczepienie czy zakażenie, mogą spowodować nasilenie objawów [17]. Właśnie w takich okolicznościach często pojawiają się groźne zaburzenia oddychania, z hiperwentylacją, obniżeniem parcjalnego ciśnienia dwutlenku węgla, alkalozą oddechową, prowadzące w konsekwencji do nieodwracalnych zmian w mózgu [17]. Dlatego tak istotna jest prawidłowa opieka nad chorym dzieckiem, dbałość o dobry stan odżywienia, unikanie wszelkich sytuacji wywołujących niepotrzebny stres. Możliwość wykonania analizy molekularnej genu SURF1 w naszym kraju pozwala postawić prawidłowe ostateczne rozpoznanie. Zastosowanie profilaktycznie witaminy B1 oraz antyoksydantów może przynieść wymierne korzyści pod postacią spowolnienia postępu choroby. Rokowanie w z.L. jest niepomyślne [15, 23]. Postępy biologii molekularnej oraz genetyki stwarzają jednak nadzieję, że będzie możliwe w przyszłości skuteczne leczenie także dzieci z z.L.

Piśmiennictwo / References

1. Leigh D.: *Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1951;14,216–221.

to progressive respiratory and circulatory failure, in three months after the established diagnosis.

Discussion

The interview itself with our patients – the decline development and neurological disorders - has raised a suspicion of neurodegenerative disease. In preliminary biochemical examination, only in one case we obtained a higher level of lactic acid. In the second case, we got it after the control examination. The literature describes cases of both episodic metabolic acidosis [26] and normal level of lactic acid in the serum of children with Leigh syndrome [27]. In our first patient's examination of the cerebrospinal fluid was incorrect, as the patient described by Willems and co. [28]. The correct level of lactic acid in cerebrospinal fluid in the girl described here, distinguishes it from most of the patients presented Leigh syndrome. Based on the experience Bhavsar VM and co in 1991 suggested that the characteristic image of MRI and KT OUN was sufficient to make a diagnosis of Leigh syndrome [29]. Neuroimaging in both presented cases helped to put the initial diagnosis, which was confirmed by highly specialized tests in reference centers.

Although the incidence of Leigh syndrome is not large, the appearance of two patients with symptoms of this disease in less than a year in our Department leads us to carry out specific diagnostic therapeutic procedures in the children with suspected neurodegenerative diseases. Stressful situations, such as vaccinations or infections, can cause symptoms [17]. They are such circumstances where the severe respiratory disorders appear, with hyperventilation, reduced partial pressure of carbon dioxide, respiratory alkalosis, consequently leading to irreversible changes in the brain [17]. Therefore, it is important to carry out proper care for a sick child, care about good nutrition, avoiding all situations that cause unnecessary stress. The ability to perform molecular analysis of the gene SURF1 in our country let us make the correct final diagnosis. The application of vitamin B1 and antioxidants prophylactically may bring measurable benefits by slowing down the progression of the disease. The prognosis in Leigh syndrome is unsuccessful [15, 23]. However, the advances in molecular biology and genetics offer the hope that it will be possible in the future to treat the children with Leigh syndrome effectively.

2. Rahman S., Blok R.B., Dahl H.H. i wsp.: *Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities*. Ann Neurol. 1996;39,343–351.
3. Darin N., Oldfors A., Moslemi A.R. i wsp.: *The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities*. Ann Neurol. 2001;49,377–383.
4. Hinttala R., Smeets R., Moilanen J.S., Ugalde C., Uusimaa J., Smeitink J.A., Majamaa K.: *Analysis of mitochondrial DNA sequences in patients with isolated or combined oxidative phosphorylation system deficiency*. J Med Genet. 2006;43, 881–6.
5. Sudo A., Honzawa S., Nonaka I., Goto Y.: *Leigh syndrome caused by mitochondrial DNA G13513A mutation: frequency and clinical features in Japan*. J Hum Genet. 2004;49,92–6.
6. Ugalde C., Triepels R.H., Coenen M.J., van den Heuvel L.P., Smeets R., Uusimaa J., Briones P., Campistol J., Hinttala R., Smeets R., Moilanen J.S., Ugalde C., Uusimaa J., Smeitink J.A., Majamaa K.: *Analysis of mitochondrial DNA sequences in patients with isolated or combined oxidative phosphorylation* Majamaa K, Smeitink JA, Nijtmans LG. *Impaired complex I assembly in a Leigh syndrome patient with a novel missense mutation in the ND6 gene*. Ann Neurol. 2003;54,665–9.
7. Schuelke M., Smeitink J., Mariman E., Loeffen J., Plecko B., Trijbels F., Stöckler-Ipsiroglu S., van den Heuvel L.: *Mutant NDUFV1 subunit of mitochondrial complex I causes leukodystrophy and myoclonic epilepsy*. Nat Genet. 1999;21,260–1.
8. Bénit P., Slama A., Cartault F., Giurgea I., Chretien D., Lebon S., Marsac C., Munnich A., Rötig A., Rustin P.: *Mutant NDUFS3 subunit of mitochondrial complex I causes Leigh syndrome*. J Med Genet. 2004;41,14–7.
9. Loeffen J., Smeitink J., Triepels R., Smeets R., Schuelke M., Sengers R., Trijbels F., Hamel B., Mullaart R., van den Heuvel L.: *The first nuclear-encoded complex I mutation in a patient with Leigh syndrome*. Am J Hum Genet. 1999;63, 1598–608.
10. Bourgeron T., Rustin P., Chretien D., Birch-Machin M., Bourgeois M., Viegas-Péquignot E., Munnich A., Rötig A.: *Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency*. Nat Genet. 1995; 11: 144–9.
11. de Lonlay P., Valnot I., Barrientos A., Gorbatyuk M., Tzagoloff A., Taanman J.W., Benayoun E., Chrétien D., Kadhom N., Lombès A., de Baulny H.O., Niaudet P., Munnich A., Rustin P., Rötig A.: *A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure*. Nat Genet. 2001;29,57–60.
12. Tiranti V., Corona P., Greco M., Taanman J.W., Carrara F., Lamantea E., Nijtmans L., Uziel G., Zeviani M.: *A novel frameshift mutation of the mtDNA COIII gene leads to impaired assembly of cytochrome c oxidase in a patient affected by Leigh-like syndrome*. Hum Mol Genet. 2000;9,2733–42.
13. Grafakou O., Oexle K., van den Heuvel L., Smeets R., Trijbels F., Goebel H.H., Bosshard N., Superti-Furga A., Steinmann B., Smeitink J.: *Leigh syndrome due to compound heterozygosity of dihydrolipoamide dehydrogenase gene mutations. Description of the first E3 splice site mutation*. Eur J Pediatr. 2003;162,714–8.
14. Van Maldergem L., Trijbels F., DiMauro S., Sindelar P.J., Musumeci O., Janssen A., Delberghe X., Martin J.J., Gillerot Y.: *Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters*. Ann Neurol. 2002;52,750–754.
15. Józwiak S., Michałowicz R. i wsp.: *Choroba Leigha. Neurologia dziecięca w praktyce*. 2001;236–237.
16. Pronicka E., Halikowski B.: *Metabolic acidosis versus a compensation of respiratory alkalosis in four children with Leigh's disease*. J Inher Metab Dis 1984; 7 : 113–114.
17. Pronicka E., Piekutowska-Abramczuk D., Popowska E. i wsp.: *Compulsory hyperventilation and hypocapnia of patients with Leigh syndrome associated with SURF1 gene mutations as a cause of low serum bicarbonates*. J Inher Metab Dis 2001;24,707–714.
18. Piekutowska-Abramczuk D., Pronicka E., Krajewska-Walasek M.: *Rola genu SURF 1 w patogenezie zespołu Leigha sprzężonego z deficytem aktywności oksydazy cytochromu c*. Pediatr Pol . 2008;83,212–217
19. Sykut-Cegielska J., Pronicka E., Karczmarewicz E. i wsp.: *Clinical characteristics of autosomal recessive Cox-deficient Leigh syndrome associated with Surf-1 gene mutations*. Lab Med. 2002;(supl.),S56–S57.
20. Péquignot M.O., Dey R., Zeviani M. i wsp.: *Mutations in the SURF1 gene associated with Leigh syndrome and cytochrome c oxidase deficiency*. Hum Mutat. 2001;17,374–381.
21. Piekutowska-Abramczuk D., Popowska E., Pronicka E. i wsp.: *SURF1 gene mutations in Polish patients with COX deficient Leigh syndrome*. J Appl Genet. 2001; 42: 103–108.
22. Bohm M., Pronicka E., Karczmarewicz E. i wsp.: *Retrospective, multicentric survey in 180 children with cytochrome c oxidase deficiency*. Pediatr Res. 2006;59,21–26.
23. Piekutowska-Abramczuk D.: *Molekularne podłoże zespołu Leigha*. Neurologia i Neurochirurgia Polska. 2008;42, 3:238–250
24. Chinnery P., Majamaa K., Turnbull D. i wsp.: *Treatment for mitochondrial disorders*. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD004426.
25. Komura K., Nakano K., Ishigaki K. i wsp.: *Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation*. Pediatr Int. 2006;48,409–412.
26. Glerum M., Robinson B.H., Spratt C., Wilson J., Patrick D.: *Abnormal kinetic behavior of cytochrome oxidase in a case of Leigh disease*. Am. J. Hum. Genet. 1987;41,584–593.
27. Raghavendra Prasad H.V., Neelima K., Shalini M., Chandak G.: *Leigh's Syndrom: A Case Report*. The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology, 2007 Volume 7 Number 2
28. Willems J.L., Monnens L.A.H., Trijbels J.M.F., Veerkamp J.H., Meyer A.E.F.H., van Dam K., van Haelst U.: *Leigh's encephalomyelopathy in a patient with cytochrome c oxidase deficiency in muscle tissue*. Pediatrics. 1977;60,850–857.
29. Bhavsar VM, Kumta NB. *Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy: possible diagnosis by C.T. scan*. Indian J Pediatr.1991 May-Jun; (3),375–7(s).

Adres do korespondencji / Mailing address:

Joanna Bielak

Kliniczny Oddział Dziecięcy

Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

Praca wpłynęła do Redakcji: 24 listopada 2010
Zaakceptowano do druku: 15 stycznia 2011