

Endocrinopathies in mitochondrial disorders

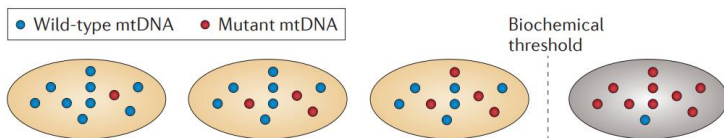
แพทย์หญิง ปิยนุช ปิยสาธิต

อาจารย์แพทย์หญิง ปนัดดา ศรีจอมขวัญ

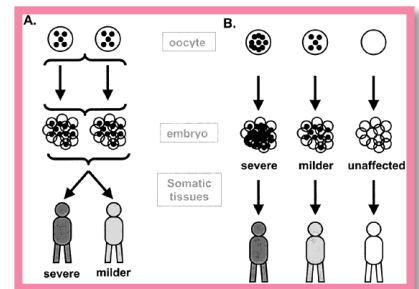
Mitochondrial disorders หรือ ความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย เป็นโรคที่มีความแตกต่างในผู้ป่วยแต่ละคนสูง โดยผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของระบบต่างๆและมีความรุนแรงของโรคที่ต่างกัน เหตุผลดังกล่าว เกิดจากลักษณะที่เรียกว่า heteroplasmy และ threshold effect กล่าวคือ ในเซลล์หนึ่งเซลล์ประกอบด้วยไมโทคอนเดรียที่ปกติ (wild type) และผิดปกติ (mutant type) ในสัดส่วนที่ต่างกันไปในแต่ละเซลล์ หากสัดส่วนเซลล์ที่มีความผิดปกติมากเกิน 80% จะเกิดความผิดปกติ โดยความรุนแรงของโรคจะสัมพันธ์กับสัดส่วนของ mutant-type mitochondrial DNA (รูปที่ 1 A และ B)

ในกระบวนการ fertilization อสุจิจะสละ mitochondria ทิ้งก่อนจะเข้าไปผสมพันธุ์กับเซลล์ไข่ของเพศหญิงซึ่งมีไมโทคอนเดรียอยู่ ดังนั้นความผิดปกติ mitochondrial DNA (mtDNA) mutations จะถ่ายทอดสู่รุ่นถัดผ่านทางมารดาเท่านั้น (maternal inheritance) โดยการถ่ายทอดอาจมีลักษณะของ skipped generations ภายใน pedigree เดียวกันได้ ปัจจุบันมีการค้นพบเพิ่มเติมว่าความผิดปกติของ mitochondrial disease อาจจะเป็นในระดับ mtDNA หรือ nuclearDNA (nDNA) ก็ได้ ทำให้ในบางครั้งโรคนี้อาจจะมีการถ่ายทอดแบบอื่น นอกเหนือไปจาก maternal inheritance เช่น autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked , หรือ sporadic ได้เช่นกัน

1A

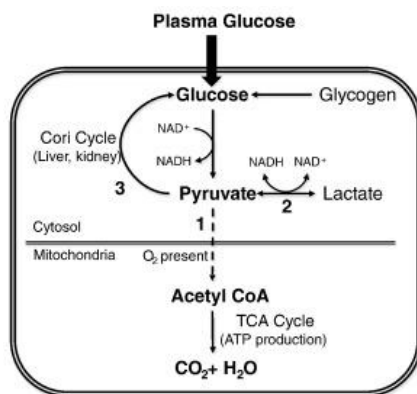


1B



รูปที่ 1 A และ B แสดงลักษณะ heteroplasmy และ threshold effect ของ mitochondrial DNA mutations

การเกิด mitochondrial DNA (mtDNA) mutations ทำให้เกิดการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติในกระบวนการของ electron transport chain ทำให้การสร้าง adenosine triphosphate (ATP) ผิดปกติไป เกิดการลดลงของ nitric oxide และมีการเพิ่มขึ้นของ reactive nitrogen species ทำให้ perfusion ใน microvasculature ผิดปกติไป และเกิดความผิดปกติของอวัยวะต่างๆตามมา นอกจากนี้ pyruvate ซึ่งไม่สามารถนำไปใช้ใน Krebs cycle หรือ Tricarboxylic acid cycle ก็จะถูกเปลี่ยนเป็น lactate มากขึ้น (รูปที่ 2) ทำให้พบ lactic acidosis ใน mitochondrial disease



รูปที่ 2 แสดง Tricarboxylic acid cycle

การเกิด mitochondrial dysfunction ทำให้อวัยวะต่างๆทำงานผิดปกติ โดยอวัยวะที่ต้องใช้พลังงานปริมาณมากจะได้รับความเสียหายมากที่สุด ได้แก่ สมอง กล้ามเนื้อลาย กล้ามเนื้อหัวใจ ไต ตับ รวมไปถึงระบบต่อมไร้ท่อ

Mitochondrial disease เป็นกลุ่มโรค ประกอบด้วยหลาย syndrome โดย syndrome ที่เกี่ยวข้องกับ endocrinopathies ได้แก่ Kearns-Sayre syndrome (KSS), Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF), และ Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) (ตารางที่ 1)

การวินิจฉัย mitochondrial disease นอกจากใช้ลักษณะทางคลินิกแล้ว อาจจะต้องอาศัย muscle biopsy และ genetic testing โดยแนะนำวิธีการตรวจแบบ next-generation sequencing

ตารางที่ 1 แสดง clinical phenotype และ mutation ที่ตรวจพบใน mitochondrial disorders

Clinical Phenotype	Type of Mutation	Common Associated Mutations
MELAS syndrome	tRNA point mutation	Many, but often m.3243A>G, m.3271T>C, m.3291T>C, or m.13513G>A
MERRF syndrome Aminoglycoside-induced hearing loss	tRNA point mutation Point mutation in ribosomal RNA (12S rRNA)	m.8344A>G, m.8356T>C, m.8363G>A Many, but commonly m.1555A>G
Kearns-Sayre syndrome	Single deletion	“Common” deletion present in about one third of cases
Chronic progressive external ophthalmoplegia Pearson's syndrome	Deletion/duplications (rare)	
Leigh's syndrome Leber's hereditary optic neuropathy	Point mutation in protein subunit Point mutation in protein subunit	m.8993T>G/C m.11778G>A, m.3460G>A, m.14484T>C, m.14459G>A, m.15257G>A

MELAS เป็น mitochondrial disorder ซึ่งประกอบไปด้วยความผิดปกติ Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, และ stroke-like episodes เกิดจากความผิดปกติของยีน MT-TL1 gene ที่ทำหน้าที่สร้าง tRNA ตำแหน่งความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ ตำแหน่ง m.3243 A>G ความผิดปกติที่พบใน MELAS ดังแสดงในตารางที่ 2 ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อที่พบใน MELAS ได้แก่ mitochondrial diabetes mellitus (DM), short stature, hypoparathyroidism, hypothyroidism, growth hormone deficiency, hypogonadism, hypoadrenalism ภาวะ mitochondrial diabetes mellitus (DM) เป็นความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุด ความแตกต่างของ mitochondrial DM และ T2DM ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ความผิดปกติที่พบใน MELAS

Frequency	Manifestations
≥90%	Stroke-like episodes Dementia Epilepsy Lactic acidemia Ragged red fibers
75–89%	Exercise intolerance Hemiparesis Cortical vision loss Recurrent headaches Hearing impairment
50–74%	Muscle weakness Peripheral neuropathy Learning disability Memory impairment Recurrent vomiting
25–49%	Short stature Basal ganglia calcification Myoclonus Ataxia Episodic altered consciousness Gait disturbance Depression Anxiety Psychotic disorders
<25%	Diabetes Optic atrophy Pigmentary retinopathy Progressive external ophthalmoplegia Motor developmental delay Cardiomyopathy Cardiac conduction abnormalities Nephropathy Vitiligo

ตารางที่ 3 ความแตกต่างของ mitochondrial DM และ T2DM

Features	Mitochondrial DM	Type2 DM
Maternal inheritance	สัมพันธ์	ไม่ได้สัมพันธ์
Multiple organ involvement	cardiomyopathy, epilepsy, ptosis or unusual strokes, pre-senile sensorineural hearing loss	-
Pre-senile sensorineural hearing loss	มักจะมีร่วมด้วย	ไม่ได้สัมพันธ์
BMI	มักจะ low BMI	มักจะ overweight/obesity
Age-of-onset	เกิดที่อายุเท่าไรก็ได้ Average 37-38 ปี	มักเกิดที่อายุมากกว่า 45 ปี

พยาธิกำเนิดของ mitochondrial DM เกิดจากหลายกลไก ได้แก่ ความผิดปกติของ glucose metabolism ที่กล้ามเนื้อ และ ความผิดปกติของ gluconeogenesis ที่ตับผิดปกติ รวมถึงมีความผิดปกติในการหลั่งอินซูลินที่ตับอ่อน โดยรวมทำให้เกิดภาวะ insulin deficiency แต่อาจจะมีภาวะ insulin resistance ร่วมด้วยก็ได้

ผู้ป่วย mitochondrial DM อาจมาด้วยอาการน้ำตาลในเลือดสูงเฉียบพลัน ประมาณ 8% ของผู้ป่วย มาด้วยภาวะ diabetic ketoacidosis เป็นอาการเริ่มแรก ประมาณ 13% ต้องใช้อินซูลินตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค

แนวทางการรักษา mitochondrial DM ควรหลีกเลี่ยง metformin เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของ lactic acidosis เลือกใช้ยา sulfonylurea เป็น first line drug และแนะนำให้ใช้แบบ half-life สั้น ส่วนยากลุ่มอื่นๆยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ อาจพิจารณาเริ่มใช้อินซูลิน ในผู้ป่วยที่มีอาการของน้ำตาลในเลือดสูง, ตรวจพบระดับ ketone หรือ ระดับ C-peptide ต่ำกว่าค่าปกติ

นอกจากนี้ต้องตรวจติดตามความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ที่อาจพบใน mitochondrial disorders ดังแสดงในตารางที่ 4 สาเหตุการเสียชีวิต ของผู้ป่วย mitochondrial disorder มักเกิดจากความผิดปกติทางด้านหัวใจ

ตารางที่ 4 Screening guidelines in mitochondrial disorders patient

	At diagnosis, if not previously obtained	At 1- to 2-year intervals and as needed	As needed depending on symptoms or disease type	Comments
Audiology	•	•		
Cardiology				
Blood pressure	•	•		
Echocardiogram	•	•		Echocardiograms may be performed less frequently in low-risk patients after several years of monitoring
Electrocardiogram	•	•		
Holter			•	Holter recording depending on the underlying diagnosis and risk of heart block; up to every 3–6 months for disorders associated with high risk of arrhythmias, such as mtDNA deletion disorders
Cardiac MRI			•	
Endocrinology				Endocrine screening strongly recommended in those with mtDNA deletion disorders
Basic chemistries	•	•		
Calcium (Ca), magnesium (Mg), and phosphate	•	•		
Cortisol–ACTH–aldosterone–renin			•	
Ca and phosphate, urine	•	•		
Gonadotropins			•	
Hemoglobin A1c	•	•		
Parathyroid hormone	•		•	
Thyroid-stimulating hormone and free thyroxine	•	•		
Vitamin D	•	•		
Dual X-ray Absorptiometry (DXA)			•	DXA especially if unexpected fractures

เอกสารอ้างอิง

- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. The New England journal of medicine. 2003;348(26):2656-68.- Steward et al., Nature Reviews Genetics, 2015
- Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. Biochimica et biophysica acta. 2012;1820(5):619-24 S. Yatsuga et al. / Biochimica et Biophysica Acta 1820 (2012) 619–624
- Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. Molecular and cellular endocrinology. 2013;379(1-2):2-11A.M. Schaefer et al. / Molecular and Cellular Endocrinology 379 (2013) 2–11
- Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, Goldstein A, McCormack SE. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. Journal of the Endocrine Society. 2018;2(4):361-73.
- Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I, Brunel-Guitton C, et al. Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2017;19(12).