



# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΩΦΩΣΗΣ (MIDD)

**Α. Μερτζανιάν<sup>1</sup>, Ε. Σουβατζόγλου<sup>2</sup>, Ε. Φυλακτού<sup>1</sup>, Μ. Σβίγγου<sup>3</sup>, Χρ. Κανακά-Gantenbein<sup>1</sup>, Α. Σερτεδάκη<sup>1</sup>**

1.Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, ENDO-ERN Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία», Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

2. Ενδοκρινολόγος - Διαβητολόγος, Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος, Ιατρικού Κέντρου Αθηνών.

3.Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία», Αθήνα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο μητρικής κληρονομής διαβήτη και κώφωσης (Maternally Inherited Diabetes and Deafness - MIDD), αποτελεί ένα σπάνιο τύπο Μονογονιδιακού ΣΔ, με συχνότητα εμφάνισης 1% στον διαβητικό πληθυσμό. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται στην παραλλαγή m.3243A>G του μιτοχondριακού γονιδίου *MT-TL1*, η οποία αποτελεί την πιο συχνή παραλλαγή και άλλων μιτοχondριακών νοσημάτων, όπως το MELAS. Οι ασθενείς με σύνδρομο MIDD εμφανίζουν ποικίλη φαινοτυπική ετερογένεια με ένα ευρύ φάσμα κλινικών χαρακτηριστικών, η εκδήλωση και η σοβαρότητα των οποίων καθορίζεται από τα ποσοστά του μεταλλαγμένου μιτοχondριακού DNA σε κάθε ιστό (ετεροπλασμία).

**Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση ασθενούς με κλινική υποψία συνδρόμου MIDD.**

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η ασθενής διαγνώστηκε σε ηλικία 30 ετών με ΣΔ κύησης, ο οποίος μετά τον τοκετό εξελίχθηκε σε ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔ, ενώ εμφάνισε και προοδευτική κώφωση δεξιού και αριστερού ώτος. Σε ηλικία 39 ετών ανευρέθη αιμαγγείωμα στο ήπαρ και υποβλήθηκε σε ηπατεκτομή, ενώ ένα χρόνο αργότερα διαγνώστηκε με καρκίνο του θυρεοειδούς αδένος και υποβλήθηκε σε θυρεοειδεκτομή. Πάσχει από γαστρεντερικά και καρδιολογικά προβλήματα ενώ σε ηλικία 40 ετών εμφάνισε νόσο μικρών αγγείων μυοκαρδίου και μυοκαρδίτιδα. Πρόσφατα, σε ηλικία 46 ετών, διαγνώστηκε με αρχές μυοπάθειας.

# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΩΦΩΣΗΣ (MIDD)

## ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Η μητέρα της ασθενούς διαγνώστηκε σε ηλικία 23 ετών με ΣΔ, σήμερα ινσουλινοθεραπευόμενο και 20 χρόνια αργότερα εμφάνισε αμφοτερόπλευρη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα, καρκίνο θυρεοειδούς αδένου και μυοπάθεια. Σε ηλικία 60 ετών διαγνώστηκε με καταρράκτη και οίδημα ωχράς κηλίδας. Δύο από τις 4 αδελφές της μητέρας έχουν διαγνωστεί με ΣΔ, κώφωση και μυοπάθεια (Εικόνα 1).

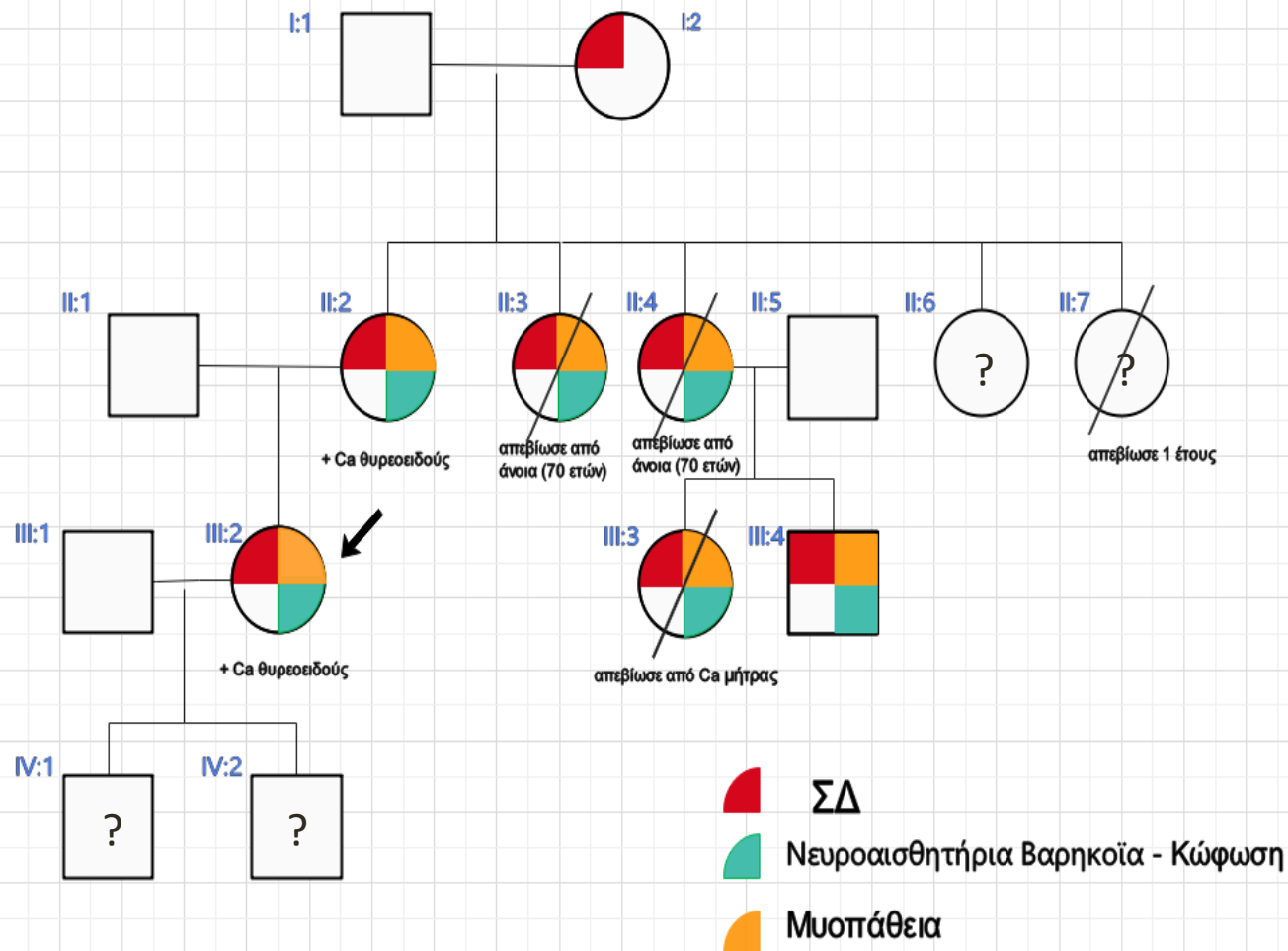
Λόγω της κλινικής εικόνας της ασθενούς και του οικογενειακού της ιστορικού τέθηκε η υποψία του συνδρόμου MIDD και σε ηλικία 46 ετών παραπέμφθηκε στο Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής για γενετικό έλεγχο.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Απομονώθηκε γενετικό υλικό (DNA) από δείγματα:

- περιφερικού αίματος
- ούρων
- παρειακού επιχρίσματος

Ακολούθησε πολλαπλασιασμός του γονιδίου *MT-TL1* με ειδικούς εκκινητές και αλληλούχηση κατά Sanger για την ανίχνευση της μιτοχονδριακής παραλλαγής m.3243A>G.



Εικόνα 1. Γενεαλογικό διάγραμμα της οικογένειας με την παθογόνο παραλλαγή m.3243A>G του γονιδίου *MT-TL1*. Τετράγωνα: άρρενες, Κύκλοι: θήλεα, Βέλος: ασθενής (index case), ?: δεν ελέγχθηκε



# ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΩΦΩΣΗΣ (MIDD)

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

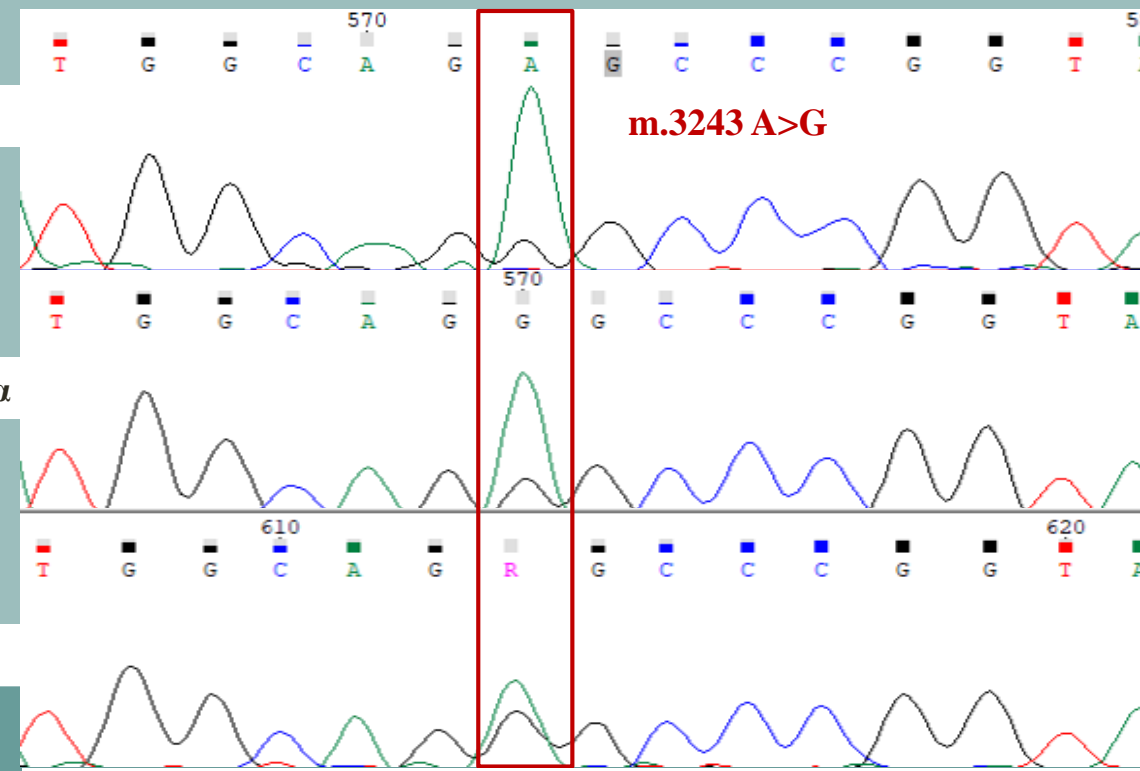
Στην ασθενή ανευρέθη η μιτοχονδριακή παραλλαγή m.3243 A>G του γονιδίου *MT-TL1* σε ετεροπλασμία. Η παραλλαγή ανιχνεύθηκε σε όλους τους υπό μελέτη ιστούς, με το μεγαλύτερο ποσοστό ετεροπλασμίας (~ 60-80%) να παρατηρείται στα ούρα ενώ στο παρειακό επίχρισμα το ποσοστό ήταν ~ 25% και στο περιφερικό αίμα ~ 16%, καθώς τα λευκά αιμοσφαίρια παρουσιάζουν τα χαμηλότερα ποσοστά ετεροπλασμίας (Εικόνα 2).

Με την παρούσα μεθοδολογία δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί το ακριβές ποσοστό ετεροπλασμίας. Τα δείγματα των υπολοίπων μελών της οικογένειας δεν ήταν διαθέσιμα για γενετικό έλεγχο.

περιφερικό αίμα

παρειακό επίχρισμα

ούρα



Εικόνα 2. Ηλεκτροχρωματογράφημα μέρους του γονιδίου *MT-TL1*. Στο πλαίσιο φαίνεται η παραλλαγή m.3243A>G σε δείγματα DNA από τους 3 διαφορετικούς ιστούς που εξετάστηκαν.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο γενετικός έλεγχος του συνδρόμου MIDD είναι μείζονος σημασίας για την έγκαιρη επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης και την θεραπευτική αντιμετώπιση των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων του. Λόγω των διαφορετικών επιπέδων ετεροπλασμίας του μιτοχονδριακού DNA είναι σημαντικός ο έλεγχος γενετικού υλικού από διαφορετικούς ιστούς του ασθενούς προκειμένου να επιβεβαιωθεί η γενετική διάγνωση και να δοθεί γενετική συμβουλευτική στην οικογένεια.