

LITTERATUR

1. Blanchard JL, Lynch M. Organellar genes: why do they end up in the nucleus? *Trends Genet* 2000;16:315-20.
2. Reiner JE, Kishore RB, Levin BC et al. Detection of heteroplasmic mitochondrial DNA in single mitochondria. *PLoS One* 2010;5:e14359.
3. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN et al. Molecular pathology of MELAS and MERRF. *Brain* 1997;120:1713-21.
4. Ruiz-Pesini E, Lott MT, Procaccio V et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. *Nucleic Acids Res* 2007;35:D823-D828.
5. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion* 2007;7:230-3.
6. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA et al. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet* 2008;83:254-60.
7. Olsen DB, Langkilde DB, Ørngreen MC et al. Muscle structural changes in mitochondrial myopathy relate to genotype. *J Neurol* 2003;250:1328-34.
8. Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB et al. Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain* 2006;129:3402-12.
9. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr Neurovasc Res* 2005;2:29-45.
10. Goodfellow JA, Dani K, Stewart W et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: an important cause of stroke in young people. *Postgrad Med J* 2012;88:326-34.
11. Tzoulis C, Bindoff LA. Serial diffusion imaging in a case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Stroke* 2009;40:e15-e17.
12. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:397-406.
13. Fromont I, Nicoli F, Valéro R et al. Brain anomalies in maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *J Neurol* 2009;256:1696-704.
14. Robberecht K, Decock C, Stevens A et al. Ptosis as an associated finding in maternally inherited diabetes and deafness. *Ophthalmic Genet* 2010;31:240-3.
15. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology* 2011;77:1965-71.
16. Uimonen S, Moilanen JS, Sorri M et al. Hearing impairment in patients with 3243A->G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet* 2001;108:284-9.
17. Frederiksen AL, Jeppesen TD, Vissing J et al. High prevalence of impaired glucose homeostasis and myopathy in asymptomatic and oligosymptomatic 3243A>G mitochondrial DNA mutation-positive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2872-9.
18. Stalder N et al. Mitochondrial A3243G mutation with manifestation of acute dilated cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2012;5:e1-e3.
19. Bhati RS, Sheridan BC, Mill MR et al. Heart transplantation for progressive cardiomyopathy as a manifestation of MELAS syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2286-9.
20. Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Arch Neurol* 2007;64:1625-7.
21. García-Velasco A, Gómez-Escalonilla C, Guerra-Vales JM et al. Intestinal pseudo-obstruction and urinary retention: cardinal features of a mitochondrial DNA-related disease. *J Intern Med* 2003;253:381-5.
22. Amiot A et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 2009;137:101-9.
23. Gilbert J, Ibdah JA. Intestinal pseudo-obstruction as a manifestation of impaired mitochondrial fatty acid oxidation. *Med Hypotheses* 2005;64:586-9.
24. Betts J, Barron MJ, Needham SJ et al. Gastrointestinal tract involvement associated with the 3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 2008;70:1290-2.
25. Doleris LM, Hill GS, Chedin P et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int* 2000;58:1851-8.
26. Guéry B, Choukroun G, Noël LH et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2099-108.
27. Seidowsky A, Hoffmann M, Glowacki F et al. Renal involvement in MELAS syndrome – a series of 5 cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 2012;80:1-7.28.
28. Cope TE, McFarland R, Schaefer A. Rapid-onset, linezolid-induced lactic acidosis in MELAS. *Mitochondrion* 2011;11:992-3.
29. Stacpoole PW. Why are there no proven therapies for genetic mitochondrial diseases? *Mitochondrion* 2011;11:679-85.
30. Sallevelt SC, Dreesen JC, Drüsedau M et al. Preimplantation genetic diagnosis in mitochondrial DNA disorders: challenge and success. *J Med Genet* 2013;50:125-32.

Diabetes og hørenedsættelse på grund af mitokondriel punktmutation

Jens-Jacob Lauterlein¹, Inger Olsen², Knud Yderstræde³ & Morten Frost Nielsen^{1,3}

Diabetes mellitus indgår i syndromet *maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD), der skønnes at være ætiologien bag 0,5-2,8% af alle diabetestilfælde [1]. MIDD nedarves maternelt monogent og skyldes en mitokondriel punktmutation: mtDNA3243A>G. Samme mutation kan forårsage *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* (MELAS).

SYGEHISTORIER

I. En 21-årig kvinde med nykonstateret diabetes (glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})-niveau: 162 mmol/mol) påbegyndte insulinbehandling under indlæggelse og havde efter tre måneder et velreguleret HbA_{1c}-niveau på 44 mmol/mol på basalbolusterapi. Hun fik kort

efter konstateret migræne. Hun havde igennem flere år haft et perceptivt høretab og kognitive forstyrrelser. Mater havde diabetes og normal hørelse, mens flere familiemedlemmer på maters side var hørehæmmede. Patienten og mater fik påvist mtDNA3243A>G.

II. En 46-årig mand, der havde haft insulinbehandlet diabetes mellitus igennem 15 år (basalbolusterapi), blev indlagt efter et komplekst partielt krampeanfald. Han havde metabolisk acidose (laktatniveau: 19 mmol/l, pH-værdi: 7,1) og var neurologisk intakt fra set et kendt perceptivt høretab. Laktoacidosen ophævedes i løbet af et halvt døgn. Tre dage senere blev han genindlagt efter et lignende anfald med laktoaci-

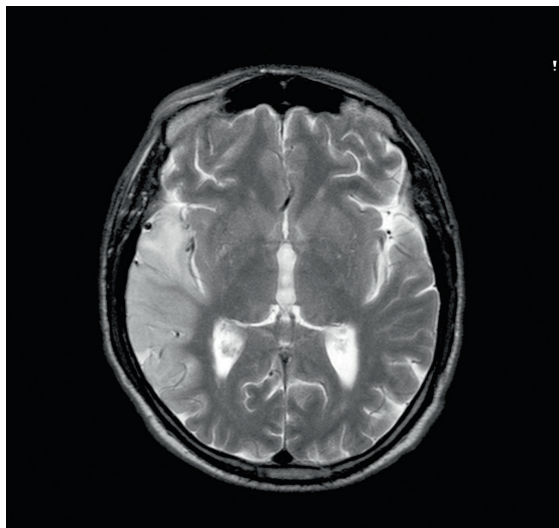
KASUISTIK

- 1) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding Sygehus
- 2) Sygehusapoteket, Sygehus Lillebælt, Kolding Sygehus
- 3) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr læger
2014;176:V05130313

FIGUR 1

MR-skanning af cerebrum.



dose (laktatniveau: 12 mmol/l, pH-værdi: 7,2). Siden udskrivelsen havde han haft hukommelsessvækkelse, været præget af apraksi og haft usikker gangfunktion. CT af cerebrum viste forandringer i højre temporal-lap, hvilket tydede på nyere infarkt område, og ved MR-skanning påvistes der et højresidigt gyralt ødem temporoparietalt (**Figur 1**). Neurologisk fandt man nu diskret venstresidig *neglect*, usikker gang og balance samt lettere kognitiv påvirkning.

På baggrund af patientens diabetes, hørenedsættelse, laktoacidose og apopleksilignende tilfælde havde man mistanke om MIDD henholdsvis MELAS. Ved gennemgang af tidligere journaler fandt man, at han i 2003 fik stillet diagnosen MIDD (**Figur 2**) med påvisning af mtDNA3243A>G. Der blev senere fundet generaliseret muskelatrofi, og en MR-skanning viste uændret infarktsequelae med aftagende ødem.

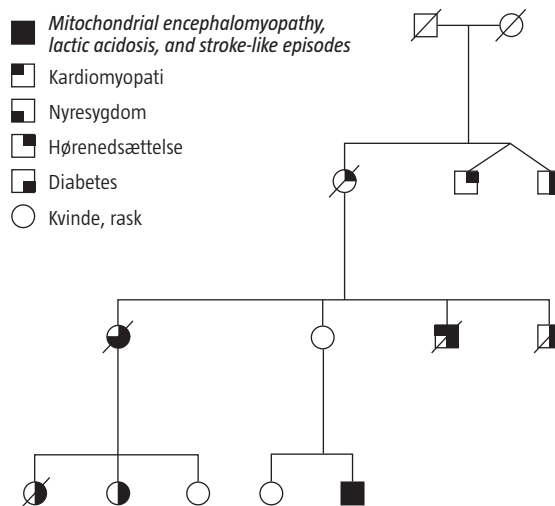
DISKUSSION

MtDNA3243A>G blev først påvist hos patienter med det kliniske syndrom MELAS, men mutationen er siden også påvist hos patienter med MIDD [2]. Debuttidspunkt og sværhedsgrad af MIDD er varierende, og der er ikke fuld penetrans for kombinationen af diabetes og døvhed. Progredierende perceptiv høretab kan udvikles fra barndommen, mens diabetes oftest udvikles i 20-40-årsalderen. Der synes at være en progredierende insulinsekretionsdefekt, hvorfor patienter med MIDD oftest bliver insulinkrævende. På grund af risikoen for laktoacidose bør Metformin ikke anvendes [3].

Mitochondriesygdom kan medføre defekt funk-

FIGUR 2

Stamtræ for patienten (markeret med pil) i sygehistorie II.



tion af respirationskæden og er derfor ofte kendetegnet ved symptomer fra væv med høj metabolisk aktivitet som f.eks. neuroner, muskelvæv og endokrine organer. Ratioen muteret-wildtype-mtDNA er udtryk for heteroplasmigraden. Der kan forekomme store variationer imellem både forskellige vævstyper og de enkelte celler i vævet. Den store individuelle variation i den fænotypiske præsentation kan dog kun delvist forklares ved en høj heteroplasmigrad [4].

De to sygehistorier illustrerer den store fænotypiske variation ved mitokondriel sygdom. Den første patient havde symptomer, der var forenelige med MIDD, hvortil der desuden kom migræne, som er en kendt sygdomsassocieret hos denne gruppe af patienter [5], mens den anden udviklede MELAS. Delelementer i MELAS-syndromet kan findes isoleret eller i kombination hos patienter med MIDD [1]. Hyppigst ses myopati, som kan medføre nedsat arbejdskapacitet. Der er påvist gavnlig effekt af konditionstræning ved mitokondriesygdom, som derfor anbefales. En progression fra MIDD til MELAS kan være udtryk for, at de kliniske symptomer forværres over tid.

Mitokondriesygdom kan ligne en række almindelige tilstande og bør overvejes ved multisystems sygdom, komplekse neurologiske symptomer eller neurologiske symptomer, der er kombineret med symptomer fra andre organsystemer. Diagnosen i sygehistorierne blev stillet på baggrund af en samlet vurdering af anamnesen, herunder især insulinbehandlet diabetes og hørenedsættelse foruden neurologiske symptomer og laktoacidose (sygehistorie II), der ikke blot kunne forklares ved kramper. Det er

vigtigt med en grundig familieanamnese, der bidrager til at stille en korrekt diagnose (få mistanke om mitokondriesygdom) og som til en vis grad kan prædiktere fænotypen. Det anbefales, at denne gruppe af patienter samles på få behandlingssteder, for at man kan få større indblik i tilstandens natur, de behandlingsmæssige konsekvenser og den genetiske rådgivning.

KORRESPONDANCE: Jens-Jacob Lauterlein, Skarøvej 10, 6000 Kolding.
E-mail: jens-jacob.lauterlein2@rsyd.dk

ANTAGET: 30. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;134:721-8.
2. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-3.
3. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy* 2010;30:1179-96.
4. Frederiksen AL, Kyvik KO, Andersen PH. Mitokondriel diabetes med fokus på maternally inherited diabetes and deafness. *Ugeskr Læger* 2004;166:2785-8.
5. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *Lancet Neurology* 2002;1:343-51.

Lavt differentieret liposarkom i lungen mistolket som infektion med *Echinococcus multicularis*

Monija Mrgan¹ & Dorte Rytter²

I denne sygehistorie beskrives en gigantisk tumor i thorax hos en 63-årig mand, som blev indlagt med dyspnø. Der var tale om et lavt differentieret liposarkom, som i modsætning til andre liposarkomer ikke indeholder makroskopisk fedt [1]. Der er i den engelsksprogede litteratur kun rapporteret om 14 tilfælde af primære liposarkomer i lungerne [2].

SYGEHISTORIE

En 63-årig tidligere rask mand af filippinsk herkomst blev indlagt pga. tiltagende dyspnø, tør hoste, smerter i højre side af thorax, et mindre vægttab og nattevædd.

Objektivt fandt man, at han havde svækkede respirationslyde på højre side. Paraklinisk fandt man let forhøjet C-reaktivt protein, let leukocytose med overvægt af eosinofile granulocytter og normale levertal. Ved en CT blev der påvist en stor, velafgrænset, cystisk tumor med en inhomogen opladning apikalt i højre lunge (Figur 1). Desuden var der cystiske lymfeknuder i mediastinum samt cystiske processer i venstre binyre og nyrehilus. Med baggrund i skanningsfundene og hans rejseanamnese blev mistanken om infektion med *Echinococcus* rejst. Patienten blev testet for *Echinococcus*-antistoffer og var positiv for *E. multicularis*, men ikke for *E. granulosus*. Man påbegyndte behandling med albendazol og planlagde torakotomi med resektion af cysten.

Kort efter blev patienten genindlagt med forvær-

ring af dyspnøen og nyopstået hæshed. En ny CT viste, at cysten var vokset, og at der var forskydning af cor og mediastinum mod venstre. Der var ikke udført biopsi på et tidligere tidspunkt pga. risikoen for spredning af *E. multicularis*. Der blev hurtigt foretaget operation, og man fandt en infiltrativ voksende tumor. Det patologiske svar fra Statens Serum Institut (SSI) var lavt differentieret liposarkom med metastaser til de hilære lymfeknuder. En lungebiopsi blev ligeledes sendt til SSI, hvor der ved polymerasekædereaktion (PCR) blev påvist nonhumant eukaryot-DNA. Ved en efterfølgende sekventering af PCR-produktet påvist der *Balantidium coli*. DNA fra lungebiopsien blev ydermere testet for *E. multicularis*-DNA, men testen var negativ. Efterforløbet blev kompliceret med infektion, pleuraleffusion og almen svækkelse, hvilket til sidst førte til døden.

DISKUSSION

Lavt differentieret liposarkom er en malign fedtvævstumour, som er vanskelig at diagnosticere, da den viser sig anderledes end andre liposarkomer og dermed let mistolkes som en ikkemalign tilstand. Lavt differentieret liposarkom forekommer hyppigst i 40-60-årsalderen og ses som en solid, velafgrænset, hypodens, inhomogen proces uden makroskopisk fedt. Primær lavt differentieret liposarkom ses yderst sjældent i lungerne [1-3]. Patienten i denne sygehistorie havde cancersuspekterede symptomer, og ved CT blev der påvist

KASUISTIK

- 1) Akut Medicinsk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
- 2) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Fredericia Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V01130061