

4. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9:1497-507.
5. Schweitzer J, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:795-808.
6. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 3):10-21.
7. Serretti A, Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. *J Clin Pharm Ther* 2011;89:142-7.
8. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 2009;6:1506-33.
9. Clayton A, Keller A, McGarvey EL. Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs. *J Affect Disord* 2006;91:27-32.
10. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:157-64.
11. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23:176-94.
12. Madoe B, Bettica P, Milleri S et al. The effects of citalopram and fluoxetine on sexual behavior in healthy men: evidence of delayed ejaculation and unaffected sexual desire. *J Sex Med* 2008;5:2431-41.
13. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psych* 2002;63:357-66.
14. Corona G, Ricca V, Bandini E et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009;6:1259-69.
15. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329-33.
16. Clayton A, Kornstein S, Prakash A et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007;4:917-29.
17. Behnke K, Sogaard J, Martin S et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:358-64.
18. Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:121-7.
19. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:151-6.
20. Croft H, Settle E, Jr., Houser T et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999;21:643-58.
21. Thase ME, Clayton AH, Haight BR et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
22. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM et al. Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2006;51:234-42.
23. Montejo AL, Prieto N, Terleira A et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2010;24:111-20.
24. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001;23:1040-58.
25. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psych* 2005;66:686-92.
26. Gelenberg AJ, Dunner DL, Rothschild AJ et al. Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the PREVENT study. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:266-73.
27. Wade A, Crawford GM, Angus M et al. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:133-41.

## Det komplekse kliniske billede ved arvelige mitokondriesygdomme

Anja Lisbeth Frederiksen<sup>1</sup>, Morten Frost Nielsen<sup>2</sup>, Knud Yderstræde<sup>3</sup> & John Vissing<sup>4</sup>

Mitokondriesygdomme omfatter en gruppe af lidelser med mitokondriel dysfunktion (dvs. reduceret oxidativ fosforylering) med komplekse kliniske symptomer. De er ofte kendetegnet ved multiorganaffektion og såvel varierende fænotype som penetrans, både intra- og interfamilært. Endvidere er de enkelte sygdomsmanifestationer, som f.eks. diabetes og nedsat fysisk udholdenhed, hver især hyppigt forekommende i baggrundsbefolkningen, og symptomerne knyttes derfor kun i beskedent omfang til mitokondriesygdom. Det medfører, at udredningen af denne patientgruppe ofte strækker sig over længere tid, før den kausale sammenhæng erkendes, og mitokondriesygdom diagnosticeres. Symptomatologien er mangfoldig og indbefatter blandt andet migræne, epilepsi, ataksi, myopati, apopleksilignende anfald, oftalmoplegi, ptose, retinitis pigmentosa, hørenedsættelse (HI), kardiomyopati, tarmdysmotilitet, nefropati og diabetes (Figur 1). Visse manifestationer debuterer i

barnealderen, og en række kliniske specialer har derfor berøring med denne patientgruppe.

Det intracellulære organel, mitokondriet, stammer fra endosymbiotiske prokaryoter [1] og generer adenosintrifosfat ved oxidativ fosforylering, men mitokondriet indtager desuden en central rolle for såvel den intracellulære calciumhomeostasis, dannelse af frie radikaler, reaktive oxygenspecies som apoptoseprocesser.

To centrale elementer knyttes til mitokondriet. For det første bærer det eget maternelt nedarvet 16 kb cirkulære genom (mtDNA) i 10-10.000 eksemplarer pr. celle. Derudover kan både det enkelte mitokondrie, de enkelte celler og individuelle væv ved mutation i mtDNA samtidig indeholde både muteret mtDNA og *wildtype* (normalt) mtDNA i varierende grader [2]. Dette centrale paradigme benævnes heteroplasm. Der er association mellem mængden af muteret mtDNA og udvikling af symptomer – en højere

### STATUSARTIKEL

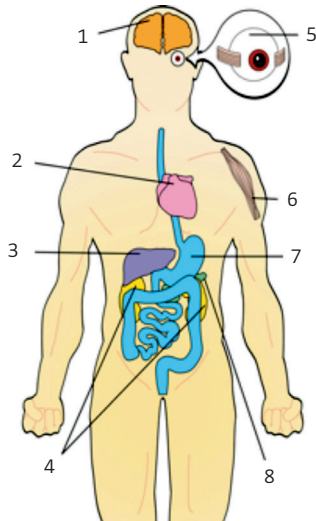
- 1) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 2) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Kolding Sygehus
- 3) Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital
- 4) Neuromuskulær Forskningsenhed, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2014;176:V05130314

FIGUR 1

Organer, der primært påvirkes ved mitokondriesygdom, og hyppigst forekommende symptomer.

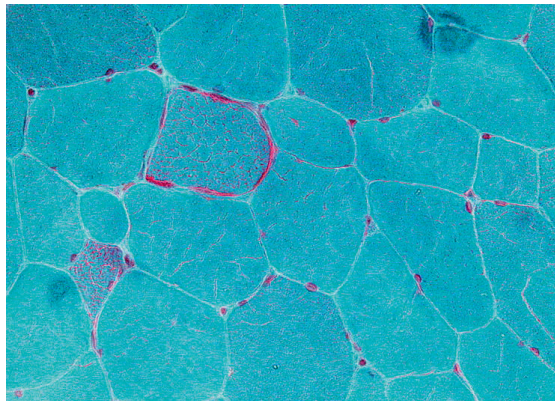
- 1. Nervesystem:** cerebralt infarkt (ofte < 40 år), epilepsi, migræne, demens, hørenedsættelse og døvhed
- 2. Hjerte:** kardiomyopati (hjertesvigt og ledningsforstyrrelse)
- 3. Lever:** leverpåvirkning
- 4. Nyrer:** fokal segmental glomerulær sklerose, cystenyre



- 5. Øjne:** ptose, oftalmoplegi, retinitis pigmentosa
- 6. Skeletmuskulatur:** muskeludtrætning og smerter
- 7. Mave-tarm-kanal:** kvalme, kronisk intestinal pseudoobstruktion
- 8. Pankreas:** diabetes

FIGUR 2

Muskelbiopsi med *ragged red fibres*. Gomoris trikromfarvning.



mutationsbyrde associerer til tidligere debut af symptomer og et mere udtalt fænotypisk præg [3].

Såvel mutationer i det nukleare (nDNA) som mtDNA kan føre til mitokondriesygdom. Denne sygdom blev tidligere betragtet som sjælden, men den varierende fænotype og penetrans har medført en betydelig underdiagnosticering.

På nuværende tidspunkt er mere end 200 patologiske mutationer i det mitokondrielle genom beskrevet [4], og med en prævalens af bærertilstanden på 1:200-400 [5] er det en gruppe af patienter, som mange læger med jævne mellemrum vil møde i det kliniske arbejde.

En af de hyppigst forekommende mitokondrielle punktmutationer er substitution af adenin med guanin

i position 3243 i *tRNA<sup>leu(UUR)</sup>*-genet (*mtDNA3243A>G*) [6], der ofte betegnes som *mitochondrial encephalomyopathy, lacto-acidosis and stroke-like episodes* (MELAS)-mutationen, men som oftere giver det kliniske syndrom *maternally inherited diabetes and deafness* (MIDD). Med den udtalte grad af fænotypisk heterogenitet præsenterer mutationen klassiske aspekter af mitokondriesygdom.

Nedenfor beskrives en række af de kliniske symptomer, der associeres til *mtDNA3243A>G*, hvor hvert enkelt symptom for sig kan være det umiddelbart mest fremtrædende.

### MYOPATI

Som følge af et højt antal mitokondrier og højt iltbehov under fysisk aktivitet er muskelvæv følsomt for mitokondriedysfunktion. Ved høje mutationsbyrder i musklen udvikles der muskeludtrætning og dyspnø ved aktivitet. Musklerne har ofte morfologiske forandringer i form af ophobning af abnorme mitokondrier, såkaldte *ragged red fibres* [7] (Figur 2). I barnealderen har patienterne ofte oplevet vanskeligheder ved at følge med i idrætstimer og under leg. Omend der gennemsnitligt ses et højere P-laktatniveau i hvile, kan denne måling ikke anvendes som sikker screening for myopati, da mange *mtDNA3243A>G*-mutationsbærere vil have normale værdier i hvile. Respirationskædens enzymaktivitet undersøgt på muskelvæv kan vise nedsat aktivitet, specielt af kompleks I og IV. Længere tids træning er påvist at være både sikker og gavnlig for den fysiske ydeevne [8].

### CEREBRALT INFARKT

I sygdommens klassiske form kan patienterne i tidlig alder få enten occipitale [9] eller temporale infarkter. Op mod 40% af de cerebrale infarkter hos patienter under 40-årsalderen skyldes mitokondriesygdom [10]. Det er endnu uafklaret, om den underliggende patofysiologiske mekanisme er vaskulær eller cellulær [11]. Da patienterne ikke har tromboser, foretages der ikke trombolysis i det akutte stadium eller profylaktisk antitrombotisk behandling.

### EPILEPSI

Epilepsi ses hos patienter med *mtDNA3243A>G*-mutationer og udvikles ofte sekundært til infarktlesion [12]. Mutationen associerer endvidere til migrænelignende hovedpine.

### ATAKSI

Patienterne har ofte usikker gang og generel kraftnedsættelse. Ved CT kan der hos nogle påvises såvel basalgangliekalcifikationer som strukturelle forandringer i form af cerebral og cerebellar atrofi. Neuro-

patologisk er der endvidere påvist tab af purkinjeceller samt degenerative forandring i aksoner og dendritter med sekundært tab af myelin [13]. Trods cerebellar atrofi er dysartri og nystagmus sjældne. De dominerende neurologiske symptomer er myopati og slagtilfælde.

### PTOSE

Ptose og oftalmoplegi udvikles hos mitokondriepatienter med progressiv ekstern oftalmoplegi, hyppigst pga. deletioner i det mitokondrielle genom, men det kan også ses hos patienter med *mtDNA3243A>G*-mutationer [14]. Øjenmuskelparese kan være det primære symptom, men oftest vil personen have en række andre mutationsassocierede symptomer.

### ØJNE

Retinitis pigmentosa udgør en heterogen gruppe af arvede degenerative retinopatier, der oftest er et monosymptomatisk fund, men som i 20-30% af tilfældene indgår som led i et syndrom. Da fundet ikke er karakteristisk hos diabetespatienter, der går til regelmæssig øjenkontrol, bør mitokondriesygdom overvejes især ved samtidig forekomst af et af de øvrige *mtDNA3243A>G*-associerede symptomer eller familær disposition.

### HØRETAB

Det er beskrevet, at der hos 29-65% af *mtDNA3243A>G*-mutationsbærere udvikles et symmetrisk sensorineuralt høretab [15]. Initialt afficeres de lavfrekvente toner [16], og symptomerne debuterer ofte helt ned i barnealderen. Progressionen i HI er individuel, men visse patienter får dog et fuldstændigt høretab inden for en dekade. Gennem de senere år har en del patienter fået cochleaimplantat med særdeles god effekt. Regelmæssig audiologisk kontrol vurderes at være indiceret fra barndommen.

### DIABETES

Patienter, der har diabetes og er bærere af *mtDNA3243A>G*, har oftest normal/lavt BMI, og deres lidelse kan misklassificeres som enten type 1- eller type 2-diabetes. De har negativ øcelle- og GAD65-antistof- og lavt/normalt C-peptidniveau. Diabetes udvikles oftest efter 20-årsalderen, men en del mutationsbærere har nedsat glukosetolerans [17], ligesom visse kvinder får gestationel diabetes. HI observeres ofte som komorbiditet, og tilstanden benævnes da MIDD. Patienterne kan få ketoacidose, hvorfor kliniske kontroller og behandlingsregimer som for type 1-diabetes tilrådes. Ofte har patienterne kun marginalt forhøjede blodglukoseværdier og et lavt insulinbehov. På grund af risikoen for laktatacidose bør behandling



### FAKTABOKS

Mitokondriepunktmutationer har maternal arvegang.

Mitokondriesygdomme har særdeles variabel fænotypisk fremtoning og er underdiagnosticerede.

Organer med høj oxidativ aktivitet, såsom muskler, hjerne, hjerte og endokrint væv, er særligt udsatte ved mitokondriesygdom.

Træning har gavnlig effekt på iltoptagelsen i muskelvæv hos patienter med *mtDNA3243A>G*-mutation.

Risiko for laktatacidose bør have in mente ved medicinsk behandling.

Mange lægefaglige specialer følger patienter med mitokondriesygdomme.

med metformin undgås, og for øvrige antidiabetiske medicinske behandlinger er erfaringsgrundlaget praktisk talt ikkeeksisterende.

### KARDIOMYOPATI

Kardielle symptomer kan som en sjælden, men meget alvorlig manifestation ses i form af akut udviklet pumpevigt pga. hypertrofisk eller dilateret kardiomyopati [18], hvor eneste behandlingsmulighed er hjertetransplantation [19], som også er foretaget hos patienter med *mtDNA3243A>G*-mutation i Danmark. Kardiomyopati er observeret helt ned i spædbarnsalderen. Derudover er der beskrevet øget frekvens af ledningsforstyrrelser som Wolff-Parkinson-White-syndrom hos *mtDNA3243A>G*-mutationsbærere sammenlignet med kontrolpersoner [20]. Regelmæssig vurdering i kardiologisk regi må derfor anbefales.

### GASTROINTESTINALE SYMPTOMER

Kronisk intestinal pseudoobstruktion (KIP) er en sjælden, multiætiologisk tilstand, der er forårsaget af intestinal dysmotilitet. Tilstanden er karakteriseret ved kroniske symptomer i form af abdominale smerter, kvalme og opkastninger med røntgenologiske tegn på dilatation af tarmsystemet uden mekanisk obstruktion [21]. I en gruppe patienter med KIP (n = 80) kunne der påvises mitokondriemutationer hos 19% [22]. Hos patienter med mitokondriemutationer kan KIP potentielt forårsages af nedsat mitokondriel fedtsyreoxidation [23]. Ved patologiske undersøgelser har man påvist udtalt COX-negative fibre i glatmuskellelaget i intestinalkanalen hos patienter med *mtDNA3243A>G*-mutation [24], hvilket formodes at bidrage til dysmotiliteten.

KIP-symptomerne vil hos patienter med diabetisk *mtDNA3243A>G*-mutation oftest blive mistolket og tilskrevet en autonom neuropati sekundært til diabetes.

### NEFROPATI

Baseret på caseserier er der observeret nyreaffektion

hos en mindre gruppe patienter, der havde fokal segmental glomerulær sklerose (FSGS) [25] og i enkelte tilfælde cystenyrer [26], hvilket oftest debuterer i 20-40-årsalderen. På diagnosetidspunktet er der oftest andre *mtDNA3243A>G*-associerede symptomer i form af HI og diabetes [27] samt evt. en positiv familiehistorie med lignende symptomer i den materielle gren af familien.

Hos patienter med diabetes vil en efterfølgende nefropati ofte blive opfattet som en sendiabetisk komplikation analog til KIP. Ligeledes er Alports syndrom ofte den primære diagnostiske overvejelse ved kombinationen af FSGS og HI.

### MEDICINSK BEHANDLING AF MITOKONDRIESYGDOMME

Der findes ingen kurativ behandling af mitokondriesygdomme. Laktoacidose observeres hyppigere qua den nedsatte oxidative fosforylering, hvilket har betydning for den medicinske behandlingsstrategi, idet visse medikamina som bl.a. biguanider og visse antibiotika kan inducere eller forværre laktatacidose [28].

Behandling af mitokondriesygdom er for nuværende udelukkende symptomatisk og dermed rettet mod de enkelte sygdomsmanifestationer. I enkelte cases er der rapporteret om klinisk effekt ved behandling med respirationskædekofaktorer som CoQ10, men i casekontrolstudier har man ikke kunnet dokumentere nogen signifikant effekt af hverken CoQ10, karnitin, dikloroacetat, L-arginin eller diverse vitaminer [29].

### HVORNÅR BØR MITOKONDRIESYGDOM OVERVEJES?

Mistanke om mitokondriesygdom styrkes ved matri-lineære tilfælde af ovenstående tilstande, især ved tilfælde af koeksisterende sygdomsmanifestationer såsom tidligt debuterende HI, diabetes, kardiomyopati, ataksi og cerebrale infarkter. *MtDNA3243A>G*-mutationen blev først beskrevet ved syndromet MELAS og siden ved MIDD. En central pointe er, at det fænotypiske spektrum strækker sig fra asymptomatiske over oligosymptomatiske personer til patienter, der har overlap mellem MELAS og MIDD. Inden for det enkelte kliniske speciale vil det styrke overvejelserne om mitokondriesygdom, hvis der hos patienter er multiorganaffektion med symptomer, der ikke oplagt kan knyttes til hinanden.

I den forbindelse er det vigtigt at understrege betydningen af med jævne mellemrum at spørge til familier disposition ved de almindelige kliniske kontroller.

### UDREDNING AF MITOKONDRIESYGDOM

Diagnosen stilles ved molekylærgenetisk screening af

DNA fra blod alternativt bukkal mucosa eller urin-sediment. Manglende påvisning af mutation kan skyldes lav eller manglende mutation i det undersøgte væv. I de tilfælde er det sikrest at undersøge DNA fra muskelvæv.

Udredning inkluderer ofte muskelbiopsi med undersøgelse for *ragged red fibres*. Øvrige undersøgelser som protonvægtet MR-spektroskopi kan vise laktatophobning i ellers raskt udseende væv hos patienter med høj mutationsbyrde og udfald i centralnervesystemet. Forhøjet P-laktatniveau er for uspecifikt til diagnostik, men en god indikator for sygdommene.

### GENETISK RÅDGIVNING

Det mitokondrielle genom overføres via ægcellen, og alene kvinder transmitterer mitokondiemutationer. Såvel patientens mor som søskende har dermed risiko for at være bærere. Børn af en mutationsbærende kvinde har betydelig risiko for at arve mutationen, men varierende grader af heteroplasm betynder, at det er yderst vanskeligt at prædikere såvel risikoen for sygdom som fænotypen.

Genetisk rådgivning anbefales mhp. information om arvegang, varierende fænotyper og familieopsporing med tilbud om prædiktiv genetisk test samt mulighed for klinisk opfølgning og information forud for planlægning af en graviditet.

Det er meget vanskeligt at forudsige et kommende barns fænotype ud fra maters fænotype og heteroplasmigrad [30]. Af denne årsag er prænatal diagnostik med chorionvillusbopsi ikke anvendelig, idet et negativt resultat ikke sikkert udelukker, at fosteret bærer mutationen. Ved bestemmelse af heteroplasmigrad i chorionvillus vil man heller ikke kunne prædikere, hvilke symptomer det kommende barn vil kunne få.

### KONKLUSION

På baggrund af multiorganaffektion og meget varierende fænotype, hvor der ofte er en årrække imellem udviklingen af de enkelte symptomer, begynder udredningsforløbet for patienter med mitokondriesygdom (dvs. *mtDNA3243A>G*-mutationen) ofte sent i sygdomsprocessen.

Udredning, genetisk rådgivning, behandling og klinisk opfølgning håndteres fordelagtigt ved tværfaglige forløb.

**KORRESPONDANCE:** Anja Lisbeth Frederiksen, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense.  
E-mail: anja.frederiksen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 15. juli 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 30. september 2013

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

## 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 Lauterlein<sup>1</sup>, Inger Olsen<sup>2</sup>, Knud Yderstræde<sup>3</sup> & Morten Frost Nielsen<sup>1,3</sup>

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<sub>1c</sub>)-niveau: 162 mmol/mol) påbegyndte insulinbehandling under indlæggelse og havde efter tre måneder et velreguleret HbA<sub>1c</sub>-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