



Vzácný prípad progresívneho mitochondriálneho ochorenia v detskom veku – kazuistika

MUDr. Stanislava Suroviaková, PhD.¹, MUDr. Adam Markocsy, PhD.^{1,3}, MUDr. Matúš Igaz¹,
MUDr. Otília Petrovičová, PhD.^{1,3}, MUDr. Vladimír Zolák, PhD.¹, MUDr. Babeta Hofericová²,
prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.¹, prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott. Ric., MHA^{1,3}

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Neurologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Mitochondriálne ochorenia sú spôsobené dysfunkciou mitochondriálnej DNA alebo jej regulačných mechanizmov. Mutácie v géne *POLG*, kódujúcom mitochondriálnu DNA polymerázu gama, sú najčastejšou genetickou príčinou týchto porúch a vedú k širokému spektru fenotypov. Jedným z najzávažnejších prejavov je Alpersov-Huttenlocherov syndróm (AHS), charakterizovaný refraktérnou epilepsiou, progresívnou encefalopatiou a hepatálnou insuficienciou. V predkladanom článku prezentujeme kazuistiku 6-ročnej pacientky s geneticky potvrdenou homozygotnou mutáciou v géne *POLG*, u ktorej došlo k náhlému rozvoju fokálneho záchvatu s rýchlou progresiou neurologických symptómov. Napriek intenzívnej liečbe sa rozvinula *epilepsia partialis continua*, došlo k multiorgánovému zlyhaniu a následnému exitu. Kazuistikou chceme zdôrazniť fenotypovú variabilitu *POLG*-asociovaných ochorení a diagnostické výzvy pri ich včasnom rozpoznaní. Identifikácia charakteristického EEG vzorca a neurorádiologických nálezov môže byť kľúčová pre včasnú diagnostiku pacienta s podozrením na AHS.

Kľúčové slová: Alpersov-Huttenlocherov syndróm, epilepsia, mitochondrie, *POLG* gén.

A rare case of progressive mitochondrial disease in childhood: a case report

Mitochondrial diseases are caused by dysfunction of mitochondrial DNA or its regulatory mechanisms. Mutations in the *POLG* gene, encoding mitochondrial DNA polymerase gamma, are the most common genetic cause of these disorders, leading to a broad spectrum of phenotypes. One of the most severe manifestations is Alpers-Huttenlocher syndrome (AHS), characterized by refractory epilepsy, progressive encephalopathy, and hepatic insufficiency. In this article, we present a case study of a 6-year-old female patient with a genetically confirmed homozygous *POLG* mutation who experienced a sudden onset of focal seizures with rapid neurological deterioration. Despite intensive treatment, the disease progressed to *epilepsia partialis continua*, multiple organ failure, and eventual death. This case highlights the phenotypic variability of *POLG*-associated disorders and the diagnostic challenges in their early recognition. The identification of characteristic EEG patterns and neuroimaging findings may be crucial for the timely diagnosis of patients suspected of having AHS.

Key words: Alpers-Huttenlocher syndrome, epilepsy, mitochondria, *POLG* gene.

ÚVOD

Mitochondriálne ochorenia predstavujú klinicky a geneticky heterogénnu skupinu porúch, ktorých spoločným menovateľom je zlyhanie bunkového energetického metabolizmu. Mitochondrie, esenciálne bunkové organely, zabezpečujú produkciu energie vo forme adenoíntrifosfátu (ATP) prostredníctvom systému oxidatívnej fosforylácie. Tieto organely sú jedinečné tým, že obsahujú vlastný genóm – mitochondriálnu DNA (mtDNA), ktorá kóduje 13 podjednotiek respiračného reťazca. Väčšina ostatných proteínov nevyhnutných pre správnu mitochondriálnu funkciu je však kódovaná jadrovou DNA (nDNA) (Rahman et Copeland, 2019). Tkanivá s vysokou energetickou náročnosťou, ako napríklad neuróny, sú mimoriadne senzitívne na poruchy mitochondriálnych funkcií. Následkom sú multisystémové ochorenia s dominujúcou neurologickou symptomatikou, ktoré sa často manifestujú už v detstve a sú sprevádzané progresívnym charakterom (Saneto, 2016; Rahman et Copeland, 2019).

Kľúčovú úlohu v udržiavaní integrity mtDNA zohráva gén **POLG**, ktorý kóduje katalytickú podjednotku **mitochondriálnej DNA polymerázy gama** – enzýmu zodpovedného za replikáciu a opravu mtDNA. Mutácie v tomto géne sú najčastejšou príčinou dedičných mitochondriálnych ochorení a definujú skupinu tzv. **POLG-asociovaných ochorení** (*POLG* – *related disorders*, *POLG*-RDs). Odhaduje sa, že približne 2 % populácie

sú nosičmi patogénnych variantov v géne *POLG*. *POLG*-RDs sa vyznačuje výraznou fenotypovou variabilitou a kontinuum klinických prejavov s nástupom od včasného detstva až po dospelosť (Saneto, 2016; Rahman et Copeland, 2019). Vzhľadom na absenciu jednoznačnej genotypovo-fenotypovej korelácie môže identická mutácia viesť k odlišným klinickým prejavom alebo ich kombinácii, čo tak výrazne komplikuje predikciu klinického priebehu ochorenia (Rahman et Copeland, 2019).

Jedným z najčastejších a klinicky najzávažnejších prejavov mitochondriálnych ochorení sú **epileptické záchvaty**, pričom ich výskyt sa odhaduje u 35–60 % pacientov, v detskej populácii dosahuje incidencia približne 40 % (Hikmat et al., 2017). V prípade *POLG*-RDs je výskyt epilepsie ešte vyšší – viac než 80 % pediatrických pacientov má epileptické záchvaty už v iniciálnom štádiu ochorenia. Tieto epileptické záchvaty bývajú najčastejšie fokálneho charakteru, mnohokrát s tendenciou k rýchlej progresii do status *epilepticus* (SE). U niektorých pacientov sa epilepsia prezentuje fulminantným nástupom, keď už iniciálny záchvat prechádza do refraktérneho SE, bez predchádzajúcich varovných príznakov (Rahman et Copeland, 2019; Lim et Thomas, 2020).

Hoci sú mitochondriálne ochorenia v populácii zriedkavé, ich včasné rozpoznanie má zásadný význam pre správny terapeutický prístup, prognózu a genetické poradenstvo pre rodinu pacienta.



V nasledujúcej kazuistike predstavujeme prípad pacientky s geneticky potvrdeným POLG-RDs, ktorý bol už publikovaný z pohľadu virologických, imunologických a genetických aspektov (Suroviaková et al., 2025). V aktuálnej práci sa však zameriavame na podrobnú klinickú perspektívu prípadu s dôrazom na fenotypový priebeh, semiológiu epileptických prejavov, elektrofyziológické a neurorádiologické nálezy, ako aj na diagnostické a terapeutické výzvy, ktorým čelí neurológ pri podozrení na POLG-RDs.

KAZUISTIKA

Šesťročná pacientka bola akútne hospitalizovaná pre náhle vzniknutý fokálny záchvat. Ráno po prebudení udávala nešpecifické symptómy – cefaleu, celkovú slabosť, vertigo, nauzeu s rozvojom opakovaného vracania. V priebehu hodín sa rozvinul fokálny motorický záchvat s deviaciou bulbov a hlavy, poruchou vedomia a klonickými záškľbmi pravej hornej končatiny. Napriek štandardnej medikácii benzodiazepínovými preparátmi (BZD), následnej eskalácii protizáchvatovej liečby (PZL) fenobarbitalom a valproátom (VPA) konvulzie pretrvávali s rozvojom poruchy vedomia. Pacientka bola intubovaná a uvedená do tiopentalovej (THP) kómy. Po navodení EEG vzorca *burst-suppression* bola po 24 hodinách iniciovaná postupná redukcia anestetik. Avšak po odznení anestézie opätovne začali akrálne záškľby charakteru myoklonií na pravej hornej končatine.

V osobnej a rodinnej anamnéze neboli zaznamenané závažné pozoruhodnosti, pre- a perinatálna anamnéza bola bez patologických zmien, psychomotorický vývoj prebiehal do daného veku primerane. Retrospektívne sa však ukázalo, že od troch rokov veku mala pacientka epizodické stavy charakterizované akútnou ataxiou, nystagmom, nauzeou, vracaním a vertigom, občasne aj s cefaleou. Tieto stavy boli krátkodobé a spontánne odznievali, zväčša po spánku. Pacientka bola opakovane neurologicky vyšetrená, MRI vyšetrenie mozgu a EEG bolo bez patologického nálezu.

Vstupné laboratórne vyšetrenia vrátane zápalových parametrov, aminotransferáz a sérového laktátu nevykazovali abnormálne hodnoty. Likvorologické vyšetrenie však preukázalo izolovanú hyperproteinorachiu (1,03 g/l) pri normocytárnom náleze. Infekčná etiológia bola vylúčená sérologicky aj likvorologicky. EEG v akútnom štádiu zaznamenalo rytmické vysokovoltážne delta vlny so superponovanou epileptickou aktivitou v rozsahu ľavej hemisféry (Obr. 1). MRI mozgu detegovalo hyperintenzívne ložisko v ľavom talame na T2/FLAIR sekvenciách s reštrikciou difúzie v DWI, bez patologických zmien v ADC a bez postkontrastného enhancementu. Pre pretrvávajúce kontinuálne myoklonie akrálne na pravej hornej končatine bola prechodne iniciovaná kontinuálna liečba intravenóznym midazolamom (MDZ). V laboratórnych odberoch bola zachytená mierna elevácia aminotransferáz (AST 0,87 μ kat/l, ALT 0,63 μ kat/l). Z toho dôvodu bol po troch dňoch liečby vysadený VPA, čo viedlo k normalizácii hepatálnych parametrov. Napriek tomu, že autoimunitná etiológia bola sérologicky aj likvorologicky vylúčená, vzhľadom na klinickú progresiu bola začatá empirická imunoterapia (12. deň hospitalizácie). V prvej línii boli podané pulzy kortikoidov, imunoglobulíny (IVIG) a pre nelepšenie stavu aj plazmaferéza. V ďalšom priebehu aj po eskalácii PZL – pridaním levetiracetamu, lakozamidu, topiramátu, brivaracetamu a fenytoínu, došlo len k parci-

Tab. 1. Diagnostické kritériá na stanovenie klinickej diagnózy AHS (upravené podľa Saneto, 2016)

Klinická triáda

- refraktérne epileptické záchvaty
- oneskorenie alebo regres v psychomotorickom vývoji
- hepatopatia

V prípade absencie hepatopatie alebo ďalších podporných náleзов je možné diagnózu potvrdiť len prostredníctvom sekvenovania POLG génu, biopsie pečene alebo postmortem vyšetrenia.

Ďalšie klinické príznaky (na stanovenie diagnózy je nutná prítomnosť najmenej dvoch z nasledujúcich príznakov):

- cerebrálna atrofia (preferenčne viac centrálna ako v kortikálnej oblasti), s ventrikulomegáliou opakovane preukázaná na MRI/ CT
- MRI spektroskopie s nálezom zníženej koncentrácie N-acetylaspartátu, s normálnou koncentráciou kreatínu a zvýšeným laktátom
- zvýšená koncentrácia proteínov v mozgovomiechovom moku (> 100 mg/dl)
- abnormálny EEG záznam s prítomnosťou multifokálnej paroxyzmálnej aktivity s vysokovoltážnym delta spomalením (200 – 1000 uV) a prítomnosťou epileptiformných grafoelementov charakteru hrotov a kumulácie hrotov (10 – 100 μ V, 12 – 25 Hz)
- atrofia optického nervu alebo kortikálna slepota
- abnormálne vizuálne evokované potenciály (VEP) pri normálnom elektroretinograme
- izolovaný deficit komplexu IV alebo kombinovaný deficit komplexov I, III a IV elektrónového transportného reťazca v pečeni (s aktivitou $\leq$ 20 % normy)
- kvantitatívna deplécia mtDNA v kostrovom svale alebo pečeni ($\leq$ 35 % normy)
- zvýšené koncentrácie laktátu v krvi alebo mozgovomiechovom moku aspoň pri jednom vyšetrení, bez súčasného akútneho hepatálneho zlyhania
- znížená enzymatická aktivita polymerázy gamma ($\leq$ 10 % normy) v kostrovom svale alebo pečeni
- súrodenec s potvrdenou diagnózou AHS

álnej kontrole pravostranných myoklonií, so zlepšením stavu vedomia. Doplnili sme vyšetrenie NGS (*Next-Generation Sequencing*) panelu génov asociovaných s epilepsiou.

Na 38. deň sa však stav dramaticky zhoršil – došlo k prehĺbeniu poruchy vedomia a rozvoju *epilepsia partialis continua* (EPC) pod obrazom kontinuálnych pravostranných myoklonií. V likvore prišlo k progresii hyperproteinorachie (1,57 g/l) a v sére opätovne k elevácii aminotransferáz (AST 1,2 a ALT 0,6 μ kat/l). Na MRI mozgu sa vyskytli nové T2/FLAIR hyperintenzívne lézie v okcipitálnom kortexe bilaterálne s dominanciou vľavo, bilaterálnych bazálnych gangliách a ľavom gyrus precentralis. Nález v talame ostal stacionárny. Pribudla dilatácia subarachnoidálnych priestorov, svedčiaca o atrofizácii mozgového parenchýmu (Obr. 2).

Napriek opakovane upravovanej PZL stav progredoval až do obrazu bilaterálnych myoklonií, EEG zobrazilo kontinuálny vzorec rytmickej delta aktivity so superponovanou epileptickou aktivitou hemisferálne vpravo. V laboratórnych vyšetreniach progredoval vzostup aminotransferáz (AST 2,8 a ALT 0,8 μ kat/l) a zaznamenali sme aj eleváciu sérového laktátu (2,9 mmol/l).

Po 65 dňoch hospitalizácie, pri pretrvávajúci bilaterálnych myoklonií a zhoršenej poruche vedomia, bola pacientka opätovne uvedená do medikamentózne THP kómy. Stav aj napriek intenzívnej terapii progredoval do multiorgánového zlyhania s letálnym koncom. Krátko po úmrtí genetické vyšetrenie potvrdilo prítomnosť homozygotnej patogénnej mutácie c. 1399G>A p.(Ala467Thr) (NM_002693.3) v exóne 7 génu POLG, ktorá je charakteristická pre **Alpersov-Huttenlocherov syndróm** (AHS).

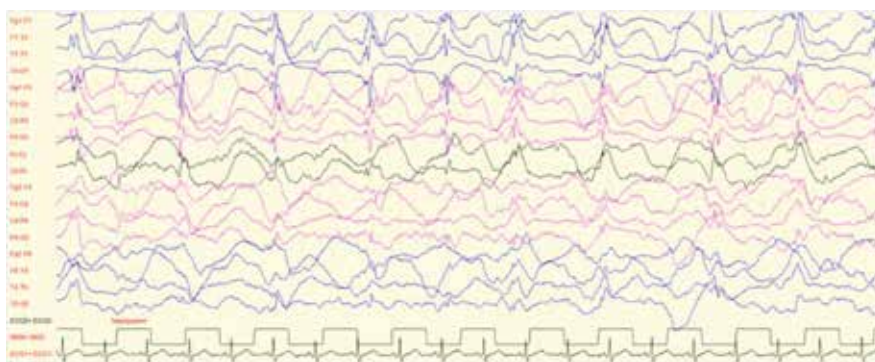
DISKUSIA

V predkladanej kazuistike prezentujeme prípad pacientky s geneticky potvrdenou homozygotnou mutáciou p.Ala467Thr v géne *POLG*. Tento variant patrí medzi najčastejšie patogénne varianty v kaukazskej populácii, s odhadovaným výskytom približne 0,6 %. Klinická manifestácia *POLG*-RDs je extrémne variabilná, od detského nástupu AHS až po syndrómy SANDO (syndróm senzorickej ataxie, neuropatie, dyzartrie a oftalmoplégie) či MEMSA (syndróm myoklonickej epilepsie, myopatie a senzorickej ataxie) v dospelosti (Neeve et al., 2012). Homozygotné recesívne mutácie častejšie vedú k miernejšiemu fenotypu s neskorším nástupom príznakov, zatiaľ čo zložené heterozygotné mutácie sú typicky spojené so skorším nástupom, závažnejším a progresívnejším priebehom ochorenia. Napriek týmto všeobecným trendom je zdokumentovaná značná interindividuálna klinická variabilita aj pri identických mutáciách (Tzoulis et al., 2006; Saneto, 2016).

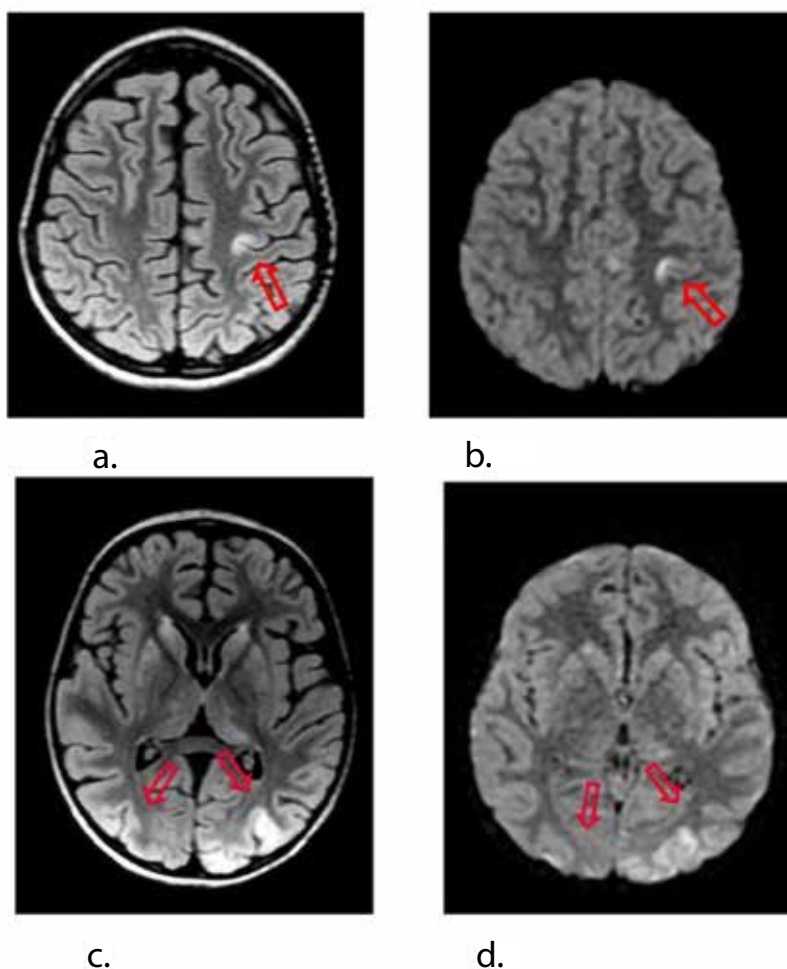
AHS je vzácne progresívne mitochondriálne ochorenie, ktoré je najčastejšie hláseným typom *POLG*-RDs v detskej populácii (Lim et Thomas, 2020), čo z neho robí kľúčovú klinickú jednotku v diferenciálnej diagnostike farmakorezistentnej epilepsie detského veku.

AHS je syndróm charakterizovaný triádou príznakov: refraktérne epileptické záchvaty, psychomotorické oneskorenie alebo regres a hepatálna dysfunkcia. AHS patrí medzi syndrómy vyčerpania mtDNA, pri ktorých dochádza k postupnému poklesu počtu kópií mtDNA v postihnutých tkanivách. Deplécia mtDNA spôsobuje závažné narušenie bunkového energetického metabolizmu najskôr v neurónoch a progresiou dochádza k bunkovej dysfunkcii a neurodegenerácii (Hikmat et al., 2017). Ochorenie má typicky bimodálnu distribúciu, pričom najčastejšie sa manifestuje buď v ranom detstve (2–4 roky), alebo v juvenilnom veku (17–24 rokov). Táto variabilita poukazuje na komplexný vplyv genetických, epigenetických, imunologických a environmentálnych faktorov (Saneto, 2016). Presná prevalencia AHS nie je známa, odhaduje sa na približne 1 : 100 000 živonarodených detí, no vzhľadom na fenotypovú heterogenitu, diagnostické úskalia a možnú poddiagnostikovanosť môže byť reálne vyššia (Saneto, 2016). Diagnostika AHS je založená na identifikácii klinickej

Obr. 1. EEG zobrazuje lavostranné rytmické vysokovoltážne delta vlny so superponovanými hrotmi, tzv. RHADS vzorec (rhythmic high amplitude delta with superimposed spikes)



Obr. 2. MRI mozgu zobrazuje FLAIR hyperintenzívne lézie v oblasti ľavého precentrálneho gyru (a), zodpovedajúcu hyperintenzitu v DWI sekvencii (b), FLAIR hyperintenzívne lézie v okcipitálnom kortexe bilaterálne, s dominanciou vľavo (c), s korelátom v DWI sekvencii (d)



DWI – difúzne vázanie; FLAIR – inverzné zobrazenie s potlačením signálu tekutiny

triády a podporných laboratórnych a zobrazovacích nálezoch (Tab. 1) (Saneto et al., 2013). V iničiálnych fázach môžu byť symptómy nešpecifické – u našej pacientky predchádzali manifestáciou refraktérneho epileptického záchvatu epizódy nauzey, vertiga a ataxie, pravdepodobne odrážajúce postihnutie okcipitálneho laloka, čo koreluje s publikovanými prípadmi (Engelsen et al., 2008).

V súčasnosti neexistujú špecifické biomarkery, ktoré by umožňovali spoľahlivú a včasnú detekciu *POLG*-RDs, čo tak predstavuje významnú diagnostickú výzvu. Sérová koncentrácia laktátu môže byť zvýšená, avšak normálna hodnota nevylučuje diagnózu, najmä v skorých štádiách ochorenia. Hyperproteinorachia je častá, ale rovnako nešpecifická a nespoľahlivá ako diskriminačný parameter (Cohen et al., 2010). Najčastejším a často iničiálnym

neurologickým prejavom AHS sú **epileptické záchvaty** – typicky fokálne, s vysokým rizikom progresie do refraktérneho status epilepticus. V systematickom prehľade Anagnostou et al. (2016), zahrňajúcom 229 pacientov s epilepsiou pri POLG-RDs, boli najčastejšími typmi záchvatov fokálne motorické (64 %), myoklonické (58 %), generalizovaný konvulzívny status epilepticus (SE) (49 %) a fokálny motorický SE (34 %). V našom prípade išlo o explozívny nástup fokálnych záchvatov, sprevádzaný vývojom EPC, čo je častý klinický obraz už pokročilých štádií POLG-RDs. U našej pacientky bol detegovaný homozygotný patogénny variant p.Ala467Thr v géne *POLG*, ktorý spolu s variantmi p.Trp748Ser a p.Gly848Ser patrí medzi najčastejšie opisované mutácie identifikované u pacientov s epilepsiou pri POLG-RDs (Anagnostou et al., 2016).

Charakteristickým **EEG nálezom** u detí s AHS je tzv. **RHADS vzorec** (*rhythmic high-amplitude delta with superimposed (poly)spikes* – rytmická vysokovoltová delta aktivita so superponovanou epileptickou aktivitou), opísaný už v roku 1986 Boyd et al. u detských pacientov s AHS. Tento vzorec bol pozorovaný aj u našej pacientky (Obr. 1) a jeho prítomnosť by mala pri výskyte refraktérneho SE iniciovať ciele genetické vyšetrenie na mitochondriálne ochorenia vrátane testovania génu *POLG* (Wolf et al., 2009; van Westrhenen et al., 2018).

V systematickom prehľade 136 pacientov s epilepsiou asociovanou s POLG-RDs neurozobrazovacie nálezy zahrňali *stroke-like* lézie až v 43 % prípadov, najčastejšie v okcipitálnych lalokoch (Anagnostou et al., 2016). Medzi ďalšie typické neurorádiologické nálezy patrili postihnutia talamov, bazálnych ganglií, cerebella a prítomnosť generalizovanej mozgovej atrofie. Gonçalves et al. (2020) u detských pacientov s POLG-RDs často opisovali uni- alebo bilaterálne zmeny signálu v perirolandickej oblasti a/alebo uni-/bilaterálne talamické lézie, ktoré často korelovali s výskytom EPC. U väčšiny pacientov bola zaznamenaná prítomnosť tzv. **perirolandického znaku** (Obr. 2a, Obr. 2b) – signálové zmeny v pre- alebo postcentrálnom gyre, ktoré sa vyskytovali v rôznych štádiách ochorenia. Predpokladá sa, že výskyt perirolandického znaku súvisí s apoptózou neurónov po akútnom metabolickom zlyhaní v tejto energeticky náročnej oblasti dominantnej hemisféry, pričom najsenzitívnejšou zobrazovacou sekvenciou na detekciu týchto zmien je DWI. U našej pacientky bola pri iniciálnom MRI vyšetrení detegovaná T2/FLAIR hyperintenzívna lézia v ľavom talame, pri progresii ochorenia aj v perirolandickej a okcipitálnej oblasti bilaterálne akcentovane v laloku dominantnej hemisféry (Obr. 2), čo koreluje s publikovanými prípadmi.

Patogenéza predominancie postihnutia okcipitálneho kortexu pri AHS nie je plne objasnená. Predpokladá sa, že vysoká metabolická aktivita tejto oblasti zvyšuje jej zraniteľnosť pri poruchách funkcie mitochondriálneho respiračného reťazca. Epileptické záchvaty ďalej zvyšujú energetické nároky neurónov, ktoré sú už ohrozené depléciou mtDNA. Pokles intracelulárnych energetických rezerv vedie k hyperexcitabilite neurónov, pričom kľúčovú úlohu zohráva dysfunkcia sodíkovo-draslíkovej ATPázy a zníženie membránového potenciálu (Hikmat et al., 2017). Jedným z dôsledkov neuronálnej apoptózy v primárnej vizuálnej kôre je **kortikálna slepota**, ktorá môže byť v počiatočných štádiách prechodná, avšak s progresiou ochorenia sa stáva ireverzibilnou. **Periférna neuropatia** patrí medzi časté neurologické prejavy AHS a vyskytuje sa u väčšiny pacientov. Klinicky sa manifestuje stratou vnímania algických, termických a taktilných podnetov, pričom v neskorších

štádiách dochádza aj k oslabeniu vibračného vnímania (Saneto, 2016).

Hepatálna dysfunkcia, ďalší pilier klinickej triády AHS, môže vzniknúť spontánne alebo precipitovať iatrogénne – najmä expozíciou VPA, ktorý je známy hepatotoxickým účinkom u pacientov s *POLG* mutáciami. Podávanie VPA predstavuje zásadný rizikový faktor pre rozvoj fulminantnej hepatálnej insuficiencie, pričom histopatologické zmeny v hepatálnom parenchýme sú identické u pacientov s expozíciou VPA aj u tých, ktorí jej neboli vystavení (Saneto, 2016). V prezentovanom prípade došlo k miernej elevácii transamináz po iniciácii liečby VPA, ktorá po jeho vysadení rýchlo ustúpila až s normalizáciou hepatálnych enzýmov. Podobný prípad reverzibilnej hepatotoxicity bol opísaný u 2-ročného chlapca s AHS, u ktorého po vysadení VPA došlo k obnoveniu normálnej funkcie pečene (McFarland et al., 2008). Z preventívneho hľadiska sa preto odporúča genetické vyšetrenie génu *POLG* pred nastavením na liečbu VPA u pacientov s podozrením na mitochondriálne ochorenie (Gonçalves et al., 2020).

Z terapeutického hľadiska neexistuje v súčasnosti kauzálna liečba AHS. Manažment liečby je výlučne symptomatický, s dôrazom na kontrolu epileptických záchvatov, metabolickú stabilizáciu a prevenciu iatrogénnych komplikácií. Dosiahnutie kontroly epileptických záchvatov je náročné a často neúspešné. Medzi experimentálne terapeutické prístupy patrí koenzým Q10, karnitín, L-arginín a iné mitochondriálne podporné látky, avšak ich klinický efekt ostáva nejasný (Gonçalves et al., 2020).

Predkladaná práca rozširuje naše predchádzajúce pozorovania publikované v časopise *Cureus* (Suroviaková et al., 2025), v ktorých sa dôraz kládol predovšetkým na úlohu infekcie SARS-CoV-2 ako potenciálneho environmentálneho spúšťača mitochondriálneho ochorenia u geneticky predisponovaného jedinca. Na rozdiel od predchádzajúcej publikácie, aktuálne prezentovaná práca sa zameriava na detailnú analýzu klinického priebehu z pohľadu detského neurológa a vytvára tak nový klinický kontext, relevantný najmä pre odborníkov podieľajúcich sa na diferenciálnej diagnostike a manažmente refraktérnych epileptických záchvatov v detskom veku.

■ ZÁVER

AHS predstavuje závažné mitochondriálne ochorenie s progresívnym priebehom a vysokou mortalitou. Klinická heterogenita POLG-RDs, absencia špecifických biomarkerov a variabilita neurorádiologických nálezov zdôrazňujú potrebu multidisciplinárneho prístupu ačasnej genetickej diagnostiky. Zároveň prezentovaným prípadom zdôrazňujeme potrebu vysokej miery klinickej ostražitosťi pri detských pacientoch s refraktérnym alebo opakujúcim sa nevysvetliteľným konvulzívnym SE či EPC a hepatálnou dysfunkciou.

Včasná diagnostika je kľúčová, pričom EEG a neurorádiologické nálezy môžu poskytnúť významné diagnostické indície, aj keď nemusia byť prítomné u všetkých pacientov. Identifikácia charakteristických zmien v ranných štádiách ochorenia môže významne urýchliť stanovenie diagnózy a predísť podávaniu VPA, ktorý predstavuje vysoké riziko vzniku hepatálnej insuficiencie u pacientov s *POLG* mutáciami.

Skorá diagnostika, najmä pomocou genetickej analýzy *POLG* génu, je zásadná pre nasmerovanie liečby, prognostické hodnotenia a genetické poradenstvo rodine.

**Declarations:****Declaration of originality:**

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Článok je prevzatý z: Neurol. praxi. 2026;27(4):313-318

MUDr. Adam Markocsy, PhD.

adam.markocsy@gmail.com

Literatúra

1. Anagnostou ME, Ng YS, Taylor RW, McFarland R. Epilepsy due to mutations in the mitochondrial polymerase gamma (POLG) gene: A clinical and molecular genetic review. *Epilepsia*. 2016;57(10):1531-1545. <https://doi.org/10.1111/epi.13508>.
2. Boyd S, Harden A, Egger J, Pampiglione G. Progressive Neuronal Degeneration of Childhood with Liver Disease ("Alpers' Disease"): Characteristic Neurophysiological Features. *Neuropediatrics*. 1986;17(02):75-80. doi:10.1055/s-2008-1052505.
3. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. In: Adam MP. (Eds.) *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington. 2010.
4. Engelsen BA, Tzoulis C, Karlsen B, et al. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain: a journal of neurology*. 2008;131(Pt 3):818-828. <https://doi.org/10.1093/brain/awn007>.
5. Gonçalves FG, Hill B, Guo Y, et al. The Periorlandic Sign: A Unique Imaging Finding Observed in Association with Polymerase γ -Related Disorders. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2020;41(5):917-922. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6514>.
6. Hikmat O, Eichele T, Tzoulis C, Bindoff LA. Understanding the Epilepsy in POLG Related Disease. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 24;18(9):1845. doi: 10.3390/ijms18091845. PMID: 28837072; PMCID: PMC5618494.
7. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2020;24:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.02>.
8. McFarland R, Hudson G, Taylor RW, et al. Reversible valproate hepatotoxicity due to mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma (POLG1). *Arch Dis Child*. 2008;93:151-3. doi:10.1136/adc.2007.122911.
9. Neeve VC, Samuels DC, Bindoff LA, et al. What is influencing the phenotype of the common homozygous polymerase- γ mutation p.Ala467Thr? *Brain*. 2012;135:3614-26. doi:10.1093/brain/aww298.
10. Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jan;15(1):40-52. doi: 10.1038/s41582-018-0101-0. PMID: 30451971; PMCID: PMC6879668.
11. Saneto RP. Alpers-Huttenlocher syndrome: the role of a multidisciplinary health care team. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:323-33. doi:10.2147/JMDH.S84900.
12. Saneto RP, Cohen BH, Copeland WC, Naviaux RK. Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatric neurology*. 2013;48(3):167-178. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.014>.
13. Suroviakova S, Zolakov V, Igaz M, et al. COVID-19 Infection as a Possible Trigger for POLG-Related Mitochondrial Disease: A Case Report. *Cureus*. 2025;17(1):e77592. doi:10.7759/cureus.77592.
14. Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain*. 2006;129:1685-92. doi:10.1093/brain/awl097.
15. van Westrhenen A, Cats EA, van den Munckhof B, et al. Specific EEG markers in POLG1 Alpers' syndrome. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2018;129(10):2127-2131. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.07.016>.
16. Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. *Epilepsia*. 2009;50(6):1596-1607. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01877.x>.