

doi: 10.3897/bgcardio.30.e127924

РЯДЪК СЛУЧАЙ НА МИТОХОНДРИАЛНА КАРДИОМИОПАТИЯ С ДЕБЮТ В ЮНОШЕСКА ВЪЗРАСТ

Л. Бърдарска¹, К. Генова², З. Шоманова³, Т. Чамова⁴, И. Търнев⁴, М. Господинова⁵, А. Кънева¹

¹Отделение по детска кардиология, Национална кардиологична болница – София, България

²Център за магнитно-резонансна образна диагностика, УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ – София, България

³Интердисциплинарна секция „Сърдечна недостатъчност“, Клиника по сърдечна и торакална хирургия и Клиника по кардиология, Университетска клиника Мюнстер – Мюнстер, Германия

⁴Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ – София, България

⁵Референтен център по сърдечни амилоидози, УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ – София, България

RARE CASE OF MITOCHONDRIAL CARDIOMYOPATHY IN ADOLESCENT GIRL

L. Bardarska¹, K. Genova², Z. Shomanova³, I. Tournev⁴, T. Chamova⁴, M. Gospodinova⁵, A. Kaneva¹

¹Pediatric Cardiology Department, National Heart Hospital – Sofia, Bulgaria

²MRI Centre, SMDLOD “N. I. Pirogov” – Sofia, Bulgaria

³Interdisciplinary Heart Failure Section, Department of Cardiac and Thoracic Surgery and Department of Cardiology, University Hospital Muenster – Muenster, Germany

⁴Clinic of Neurology, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia, Bulgaria

⁵Cardiac Amyloidosis Reference Centre, University Hospital Saint Ivan Rilski – Sofia, Bulgaria

Резюме.

Митохондриалните заболявания са рядка и хетерогенна група, при която често има сърдечно засягане. Предизвикват се от дефекти в ядрената или митохондриалната ДНК. Последните възникват de novo или се унаследяват от майката. Представяме случай на 13-годишно момиче с митохондриална кардиомиопатия с малигнен ход. Дебютът на заболяването е с претампонада и ритъмно нарушение (предсърдно мъждене). Образните изследвания установяват неспецифични промени, несъответни на конкретен вид кардиомиопатия – хипертрофия и дилатация на лявата камера и хипертрабекуларизация. Възниква съмнение за митохондриална кардиомиопатия и поради честото мултисистемно засягане пациентката е консултирана с невролог. Изследвани са серумен лактат в покой и креатин фосфокиназа, които са повишени. Електромиографията показва миогенна увреда. Извършена е ендомиокардна биопсия. Изключени са активни възпалителни промени и е доказан дефицит на комплекс III. Генетичното изследване установява вероятно патогенна мутация в митохондриалната ДНК, унаследена от майката (асимптомнен носител). Поради бързата прогресия на заболяването – две години след началото, се налага сърдечна трансплантация. Митохондриалните кардиомиопатии поставят диагностични и терапевтични трудности поради разнообразното клинично протичане и липсата на ясни критерии. Често има мултиорганно засягане, поради което е необходим мултидисциплинарен и мултипараметричен подход.

Ключови думи: митохондриални заболявания, кардиомиопатии, кардиомиопатии в детска възраст

Адрес за кореспонденция: д-р Лилия Бърдарска, Отделение по детска кардиология, Национална кардиологична болница, Ул. Коньовица № 65, 1309 София, тел: +3592 9211 123, e-mail: l.bardarska@yahoo.com

Abstract.

Mitochondrial diseases are rare and heterogeneous conditions frequently affecting the heart. They are caused by mutations in nuclear or mitochondrial DNA with maternal inheritance or de novo occurrence. We present a case of 13-year-old girl with malignant mitochondrial cardiomyopathy. First presentation of the disease is with tamponade and atrial fibrillation. Cardiac imaging shows non-specific changes of the left ventricle that cannot be explained by any cardiomyopathy: hypertrophy, dilation, hypertrabeculation. These findings raised the suspicion for mitochondrial cardiomyopathy.

The patient is examined by neurologist due to multisystem character of the disease. Electromyography reveals myopathy. Serum lactate and creatine phosphokinase are elevated. Acute inflammation is excluded with endomyocardial biopsy which also discovers complex III deficiency. Genetic testing identified likely pathogenic mutation in mitochondrial DNA with maternal inheritance. Two years after initial presentation patient was referred for cardiac transplantation due to fast progression of the disease. Mitochondrial cardiomyopathies have variable clinical manifestation which impedes the diagnosis and makes impossible the creation of unified criteria. The disease often affects various organs with high oxygen demand. Multiparametric approach and multidisciplinary team are recommended to increase diagnostic accuracy..

Key words: mitochondrial disease, mitochondrial cardiomyopathy, cardiomyopathies in adolescents

Address for correspondence: Lilia Bardarska, MD, Pediatric Cardiology Department, National Heart Hospital, 65 Konyovitsa Str., Bg – 1309 Sofia, tel: +359 2 9211 123, e-mail: l.bardarska@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Митохондриалните заболявания представляват хетерогенна група, предизвикана от дефект в митохондриалната, или нуклеарна ДНК. Съречното засягане се характеризира с хипертрофична, дилативна, некомпактна кардиомиопатия често с ритм-но-проводни нарушения [1]. Разнообразната клинична картина – от асимптомно протичане до тежко мултиорганно засягане, затруднява диагнозата [2].

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Представяме случая на момиче с фамилна обремененост за артериална хипертония и исхемична болест на сърцето по бащина линия, което е хоспитализирано за пръв път в Клиника по детска кардиология на 13-годишна възраст с предсърдно мъждене (ПМ) и претампонада (табл. 1). Перикардният излив е дрениран и е с биохимична характеристика на трансудат. Спонтанно възстановява синусов ритъм, но ЕКГ остава с нисък волтаж на QRS в периферните отвеждания, левокамерно обременяване, нормална реполяризация (фиг. 1). Лабораторните изследвания показват миоцитолита, IgM антитела срещу грип тип А и IgG срещу Epstein Barr. Ехокардиографията установява хипертрофия на лявата камера (ЛК) с размери на септума и задната стена по 12-14 mm, хиперехогенност и снижена ежекционна фракция (ЕФ). Изключена е артериална хипертония. Като най-вероятна диагноза е приет остър миоперикардит. Пациентката е изписана с терапия от 2 диуретика, АСЕ инхибитор, нестероидно противовъзпалително и Изопринозин. Две седмици по-късно постъпва с рецидив на перикардния излив и левостранен плеврален излив, повлияни консервативно. Наблюдават се няколко рецесуса във върховата зона като при некомпактна ЛК кардиомиопатия. Ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) не доказва зони на едем в двете

INTRODUCTION

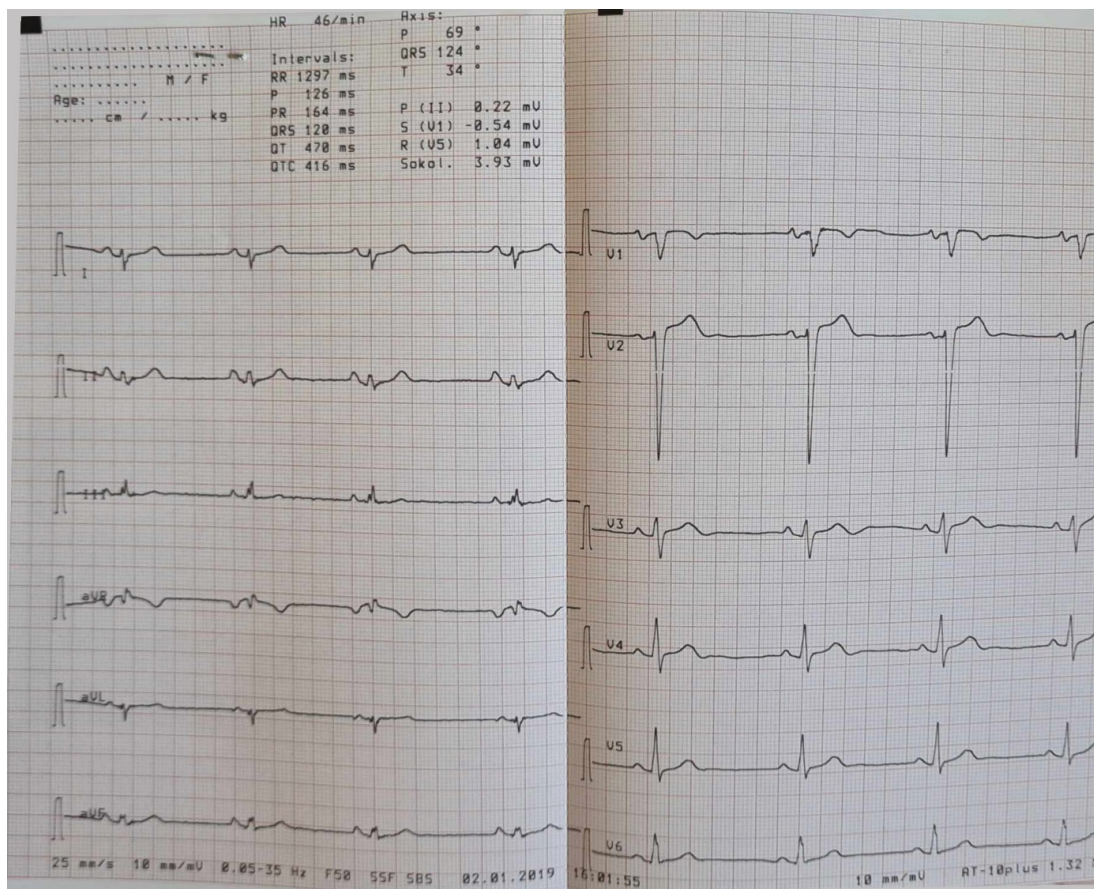
Mitochondrial diseases are heterogenous conditions caused by genetic defects in mitochondrial or nuclear DNA. Cardiac manifestation consists of hypertrophic, dilated, left ventricular non-compaction cardiomyopathy frequently accompanied by rhythm disorders [1]. Variable clinical manifestation from no symptoms to severe multi-organ failure impedes the diagnosis [2].

CASE PRESENTATION

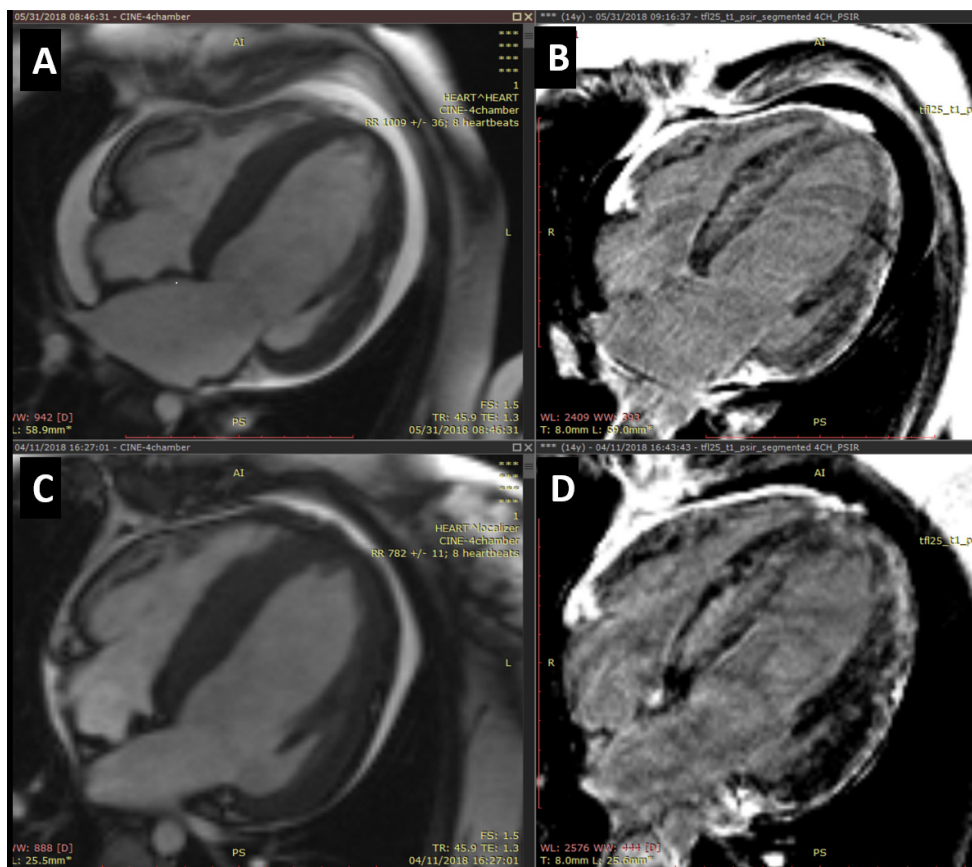
Female adolescent with family history of arterial hypertension and ischemic heart disease first presented to Pediatric Cardiology Department at the age of 13 with tamponade and atrial fibrillation (AF) (Table 1). Transudative pericardial effusion was drained. Spontaneous restoration of sinus rhythm occurred with low voltage of QRS in peripheral leads and left ventricular (LV) strain pattern on ECG (Figure 1). Normal laboratory tests on admission despite elevated cardiac enzymes, Grippe A IgM antibodies and Epstein Barr IgG antibodies. LV hypertrophy with septal and posterior wall dimensions of 12-14 mm, hyper echogenicity of the endocardium and reduced ejection fraction (EF) were found on echocardiography. Arterial hypertension was excluded. Myopericarditis was suggested as the most probable diagnosis. Patient was discharged on dual diuretic therapy, ACE inhibitor, non-steroid anti-inflammatory agent and Isoprinosine. Two weeks after she was readmitted with pericardial and left pleural effusions and treated with drugs. Few recesses in the apical part of LV raised the suspicion for LV non-com-

камери. ЛК е дилатирана и сферично ремоделирана с хипертрофия на септума до 17-18 mm и задната стена – до 12 mm. Наблюдават се зони на късно усилване в двете камери и мастни депозити по епикардната повърхност на ЛК (фиг. 2 А, В). В следващите месеци, след инфекциозно заболяване, настъпва бързо клинично влошаване. Напредва дилатацията на левите кухини и дисфункцията на ЛК (фиг. 2 С, D и фиг. 3). Регистриран е нов пристъп от ПМ, прекъснал спонтанно. Наблюдават се единични предсърдни екstrasистоли, както и полиморфни камерни екstrasистоли. Стартирана е терапия с Амиодарон. Оптимизирана е терапията за СН, като е включен и бета-блоккер. Възниква съмнение за митохондриално заболяване, поради което е консултирана с невролог. Изследвани са серумен лактат в спокойно състояние и креатин фосфокиназа (повишени). Електромиографията доказва миогенна увреда. Ендомиокардната биопсия установява дефицит на комплекс III. Установена е вероятно патогенна мутация в митохондриалната ДНК, унаследена от майката (асимптомнен носител). Генетичното изследване е извършено като част от програма за включване в листата на чакащите за сърдечна транс-

paction cardiomyopathy and the patient was referred for cardiac magnetic resonance (CMR). No edema was found. LV was dilated and hypertrophied with septal and free wall dimensions 17-18 and 12 mm respectively. We observed areas of late enhancement in both ventricles and fatty deposits on the epicardial surface of the LV (Figure 2 A, B). After infectious disease, rapid clinical worsening occurred in the following months. LV dilatation and function deteriorated as well (Figure 2 C, D and Figure 3). There was new episode of AF with spontaneous resolution. Rare premature atrial and polymorphic ventricular beats were also present. Amiodarone was initiated and heart failure therapy was optimized adding beta-blocker. Patient was examined by neurologist because of mitochondrial disease suspicion. Creatine phosphokinase and lactate were elevated. Electromyography revealed myopathy. Endomyocardial biopsy found complex III deficiency and genetic testing – likely pathogenic mutation in mitochondrial DNA with maternal inheritance with the



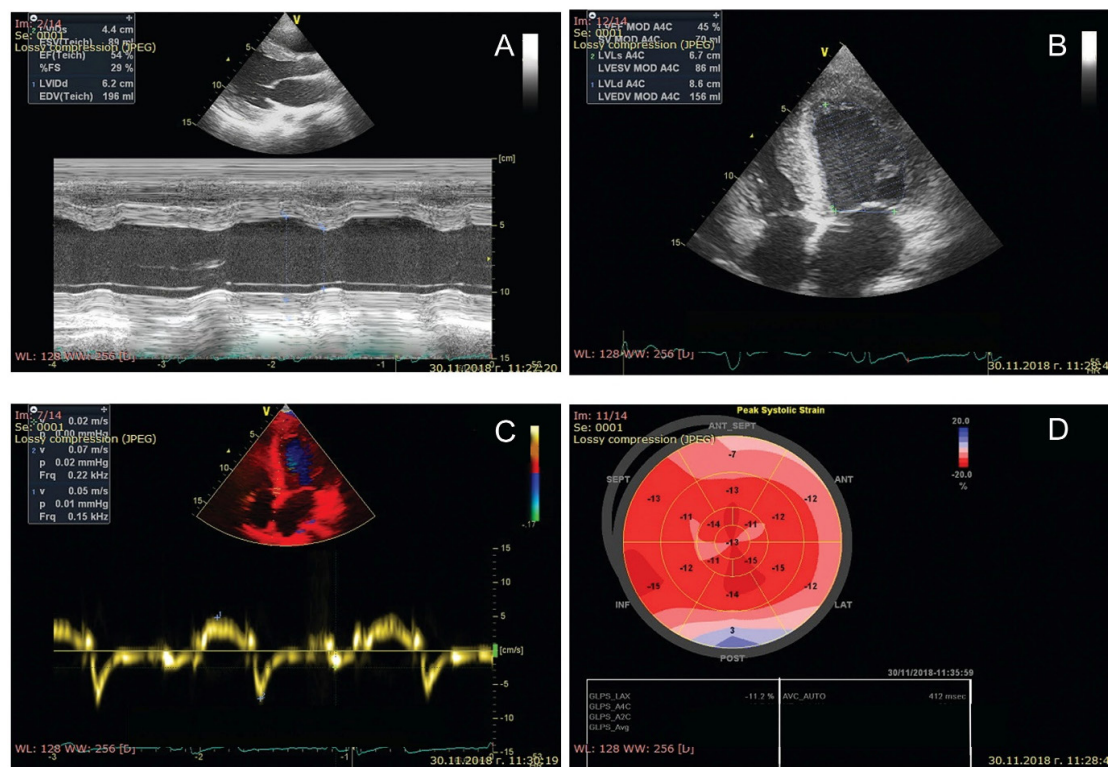
Фиг. 1. 12-канална електрокардиограма в синусов ритъм // Fig. 1. 12 lead ECG in sinus rhythm



Фиг. 2. ЯМР изследвания с интервал пет месеца: първо изследване (А и В) и контролно изследване (С и D). Дилатирана лява камера с дифузно задебелен миокард и субепикарден мастен депозит в свободната стена на лява камера средно (А). Интензивно късно усилване на практика във всички сегменти на миокарда на лява и дясна камери – в дълбочина на миокарда и субепикардно в свободната стена (В). На контролното изследване се установява прогресия на дилатацията на лявата камера (С) и разпространението и интензивността на късното усилване (D).

Fig. 2. Cardiac MRI examinations five months apart: first study (A and B) and control study (C and D). Dilated left ventricle with diffuse thickening of the myocardium and subepicardial fatty deposit in the mid free wall of the left ventricle (A). Intense late enhancement in virtually all myocardial segments of the left and right ventricles in depth, extending to subepicardial regions along the free wall (B). On the control MRI scan, progression of left ventricular dilatation (C) and the extent and intensity of late enhancement (D) are detected.

On the control MRI scan, progression of left ventricular dilatation (C) and the extent and intensity of late enhancement (D) are detected.



Фиг. 3. Двумерна ехокардиография. Парастерален срез по дългата ос, показващ дилатация и хипертрофия на ЛК и снижена ЕФ (А). Четиринукинен срез с измерване на ЕФ по метода на Симпсън (В). Тъканен доплер на ЛК (С). Миокардна деформация – нарушен лонгитудинален стрейн на всички сегменти на ЛК (D).

Fig. 3. 2D echocardiography. Parasternal long axis view showing dilated, hypertrophied LV with reduced EF (A). Four chamber view and EF measurement with the Simpson method (B). Tissue Doppler of the LV (C). Myocardial strain imaging showing global systolic function impairment with reduced longitudinal strain of all LV segments (D).

(B). Tissue Doppler of the LV (C). Myocardial strain imaging showing global systolic function impairment with reduced longitudinal strain of all LV segments (D).

Таблица 1: Хронология на заболяването

Период	Находка
Януари 2018	Лесна умора
7 март 2018	Перикарден излив (претампонада), ПМ СК 323 U/l (ref 130), СК-МВ 52.8 U/l (ref 25), Tnl 2.26 ng/ml Хирургичен дренаж (трансудат) Миокардна деформация: дискинезия на септалните и базални сегменти (лонгитудинален стрейн -12)
30 март 2018	Рецидив на перикардна излив СК 103 U/l, СК-МВ 22.4 U/l, Tnl 0.76 ng/ml Консервативно лечение (Furosemide, Methylprednisolone)
11 април 2018	ЯМР на сърце: хипертрофия на ЛК, без зони на едем, обширни зони на късно гадолиниевото усилване, мастни депозити по епикардна повърхност на ЛК
Април-Юни 2018	Ежемесечни прегледи ЕхоКГ: прогресивна ЛК дисфункция с намаляване на ЕФ до 48-49%
11 ноември 2018	Задух, гръдна болка, хоспитализация СК 158 U/l СК-МВ 29.7 U/l, Tnl 1.36 ng/ml, BNP 623 pg/ml ЕКГ предсърдно мъждене, спонтанно възстановен синусов ритъм Холтер ЕКГ предсърдни и камерни екстрасистоли с 2 морфологии (10%) ЕхоКГ ЕФ 37% по Симпсън
21 декември 2018	Консултация по документи в референтен център за кардиомиопатии в Мюнстер, Германия: Съмнение за митохондриално заболяване
Декември 2018	Консултация с невролог и електромиография: миогенна увреда СК 459 U/l, СК-МВ 48 U/l, lactate 2.92 mmol/l (ref 2.2)
Януари 2019	Семейството емигрира
Февруари 2019	Ендомиокардна биопсия: хипертрофия, фиброза и фиброеластоза. Няма данни за активен възпалителен процес. Установен дефицит на комплекс III Генетично изследване (ядрена и митохондриална ДНК): вероятно патогенен вариант в митохондриалната ДНК, унаследен от майката
Ноември 2019	Клинично влошаване след вирусна инфекция Реферирана за сърдечна трансплантация
Май 2020	Успешна сърдечна трансплантация в чужбина

Table 1. Disease Timeline

Time Period	Event
January 2018	Reduced exercise capacity, fatigue
7 March 2018	Pericardial effusion (tamponade), AF СК 323 U/l (ref 130), СК-МВ 52.8 U/l (ref 25), Tnl 2.26 ng/ml Surgical drainage (transudate) Myocardial strain: septal and basal segments impairment (longitudinal strain -12)
30 March 2018	Pericardial effusion recurrence СК 103 U/l, СК-МВ 22.4 U/l, Tnl 0.76 ng/ml Drug treatment (Furosemide, Methylprednisolone)
11 April 2018	Cardiac CMR: LV hypertrophy, no edema, vast areas of late gadolinium enhancement, epicardial fatty deposits
April-June 2018	Monthly examinations Progressive LV dysfunction on echocardiography with EF 48-49%
11 November 2018	Hospital re-admission with chest pain and shortness of breath СК 158 U/l СК-МВ 29.7 U/l, Tnl 1.36 ng/ml, BNP 623 pg/ml AF on ECG with spontaneous resolution Holter ECG - Premature atrial, premature ventricular beats- polymorphic (10%) Echocardiography – LV EF 37%
21 December 2018	Consultation of tests and imaging results at Cardiomyopathy reference center in Muenster, Germany: Probable mitochondrial disease
December 2018	Neurologic examination, electromyography: myopathy СК 459 U/l, СК-МВ 48 U/l, lactate 2.92 mmol/l (ref 2.2)
January 2019	The family leaves country
February 2019	Endomyocardial biopsy: hypertrophy, fibrosis и fibroelastosis. No active inflammation. Complex III deficiency. Genetic testing (nuclear and mitochondrial DNA): likely pathogenic mutation in mitochondrial DNA with maternal inheritance (mother is asymptomatic carrier)
November 2019	Clinical worsening after viral infection Send to Cardiac transplantation center
May 2020	Successful cardiac transplantation abroad

плантация, поради което не е предоставен резултат за точния дефект. Поради прогресивното влошаване, две години след началото на заболяването, при пациентката е извършена успешна сърдечна трансплантация в чужбина, където продължава проследяването. При девойката персистира леко ограничен физически капацитет, вероятно дължащ се на миопатия, но не са препоръчани специфични терапевтични мерки.

ОБСЪЖДАНЕ

Митохондриалните кардиомиопатии са редки – 38% при възрастни и до 21% от децата с митохондриални заболявания [3, 4]. Клиничното протичане е хетерогенно, което прави невъзможно изработването на диагностични критерии. Дебютът и клиничните влошавания са свързани с метаболитни кризи, предизвикани от стрес, фебрилитет, инфекциозно заболяване или операция. Неспецифичните промени в миокарда, несъответни на конкретна кардиомиопатия, и мулти-органното засягане са насочващи. Често се налага биопсия, която е трудноосъществима и рискова интервенция в детска възраст. Генетично изследване на пробанда и родствениците от първи ред също може да бъде диагностично, но стандартните панели за кардиомиопатии при възрастни не включват митохондриалната ДНК. В конкретния случай интересна е липсата на симптоматика при майката, която може да се обясни с хетероплазмия под прага на клинична изява, унаследена като хомоплазмия. Ново проучване, използващо данни от цялостно геномно секвениране при неселектирани клинично популации показва, че хетероплазмията, води до вариабилна пенетрантност и експресивност на митохондриалните гени и е вероятна причина за асимптомно носителство на патогенни мутации [5].

Изводи

Представеният клиничен случай е рядък и до точната диагноза се достигна година след началото на симптоматиката. Необходим бе мултипараметричен и мултидисциплинарен подход в съответствие с последните препоръки на Европейското кардиологично дружество [6].

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография/References

1. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Texas Heart Inst J.* 2013;40(4):385–94.
2. Braunwald E. Mitochondrial cardiomyopathy: a fertile field for research. *Eur Heart J.* 2023 Jul 7;44(26):2361–2.
3. Savvatis K, Vissing CR, Klouvi L, Florian A, Rahman M, Béhin A, et al. Cardiac Outcomes in Adults With Mitochondrial Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Oct;80(15):1421–30.
4. Imai-Okazaki A, Matsunaga A, Yatsuka Y, Nitta KR, Kishita Y, Sugiura A, et al. Long-term prognosis and genetic background of

mother being asymptomatic carrier. Genetic testing was performed as part of transplantation program and the exact result is not available. Due to progressive clinical worsening patient underwent successful cardiac transplantation 2 years after the initial presentation. Patient's physical capacity remained mildly reduced during follow up which was probably due to myopathy but no further treatment was required.

DISCUSSION

Mitochondrial cardiomyopathies are rare occurring in 38% of adults and up to 21% of children with mitochondrial disease [3, 4]. Due to their clinical heterogeneity it is impossible to make unified diagnostic criteria. First manifestation and clinical deteriorations are often linked to metabolic crisis following stress, febrile and infectious illness, surgery. Non-specific changes not associated with single cardiomyopathy and multi-organ involvement can be helpful. Endomyocardial biopsy is often needed for diagnostic confirmation which is a complicated and high risk intervention in pediatric population. Genetic testing of the proband and first degree relatives can also be of guidance minding the fact that most adult gene panels do not include mitochondrial DNA. In our case the lack of symptoms in the mother is interesting and could be explained with heteroplasmy below the critical value for phenotypic manifestation inherited as homoplasmy. Recent study using data from whole genome sequencing in clinically unselected populations shows that heteroplasmy leads to variable penetrance and expressivity of mitochondrial gene defects so that the latter could be accidental findings [5].

CONCLUSION

We present a rare and difficult case which took a year to be diagnosed correctly. Multi-parametric approach and multi-disciplinary team are recommended to increase diagnostic accuracy as stated by European Cardiac Association [6].

No conflict of interest was declared

cardiomyopathy in 223 pediatric mitochondrial disease patients. *Int J Cardiol.* 2021 Oct;341:48–55.

5. Cannon SJ, Hall T, Hawkes G, Colclough K, Boggan RM, Wright CF, et al. Penetrance and expressivity of mitochondrial variants in a large clinically unselected population. *Hum Mol Genet.* 2024 Feb 18;33(5):465–74.

6. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.