症例報告

ミトコンドリア DNA に多重欠失をみとめた sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis の 1 例

田中 弘二 1 立石 貴久 1 河村 信利 1 大八木保政 1 浦田美秩代 2 吉良 潤 $^{-1}$ *

要旨:症例は 62 歳男性である. 8 年前より歩行時のふらつきが出現. 弟は 20 歳代から四肢脱力が出現し, 46 歳時に死亡. 入院時眼球運動障害, 構音障害, 四肢の筋力低下, 下肢の位置覚低下をみとめた. 血液, 髄液中の乳酸, ピルビン酸が高値であった. 筋生検で群集萎縮と赤色ぼろ線維を, 神経生検で大径有髄線維優位の軸索消失, たまねぎ形成をみとめた. ミトコンドリア DNA 検査にて多重欠失をみとめ, sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis (SANDO) と診断した. 本邦で SANDO の臨床像でミトコンドリア DNA の欠失が示された報告はなく貴重な症例と考えられた.

(臨床神経 2013:53:205-211)

Key words: ミトコンドリア病, 外眼筋麻痺, sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis (SANDO), ミトコンドリア DNA, 多重欠失

はじめに

ミトコンドリア病におけるミトコンドリア DNA(mtDNA)変異の種類には、点変異、欠失、重複が挙げられ、点変異の多くは母系遺伝の遺伝形式をとる ¹⁾²⁾. 一方、多種類の DNA 欠失が同時に存在する多重欠失のばあいには、常染色体優性ないし劣性遺伝の形式をとる ¹⁾²⁾. 筋肉をはじめとする体組織での mtDNA の多重欠失は mtDNA の維持や修復機構に関与する核遺伝子の異常によって生じると考えられており、mtDNA 多重欠失症候群と呼ばれている ³⁾. 今回、感覚失調性ニューロパチー、外眼筋麻痺、構音障害をみとめ、mtDNA に多重欠失を証明し sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis(SANDO)と診断した 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者:62歳,男性

主訴:四肢の脱力,歩行時のふらつき

既往歴:56歳時に右耳の痛みとともに右顔面神経麻痺が

出現し,近医での針治療と内服で軽快した.

家族歴:5人兄弟で末の弟が20歳代より両下肢の脱力が 出現,進行し,車椅子生活となった,精査目的に38歳時に 他院へ入院. 神経学的には四肢の筋力低下と腱反射消失をみとめたが、網膜色素変性症は指摘されなかった. 心電図にて完全右脚ブロックあり. 血清の乳酸, ピルビン酸が軽度上昇していた. 電気生理学的に軸索障害型の末梢神経障害を呈していた. 腓腹神経生検にて大径有髄線維の減少, 再生線維の増加, およびたまねぎ形成をみとめており, Charcot-Marie-Tooth 病(CMT)と診断された. なお, 遺伝子検査はなされていない. その後自宅療養していたが 46 歳時に死亡. 死因の詳細は不明であった. 配偶者とは離婚. 家系図を Fig. 1 に示す.

現病歴:生来健康であったが54歳頃より歩行時のふらつ

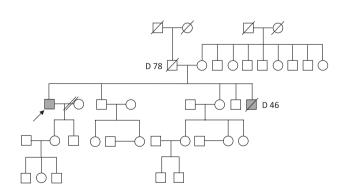


Fig. 1 Pedigree tree of the present SANDO family.

(受付日:2010年8月5日)

^{*}Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

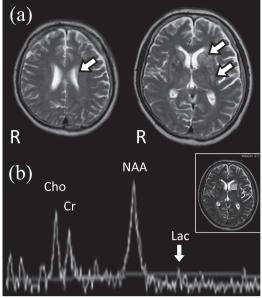
¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学

²⁾ 九州大学病院検査部

きを自覚するようになった. 56歳時より右下肢の脱力が出現, 階段が上りにくくなり, その後両下肢の脱力が徐々に出現, 進行した. 57歳時より両上肢の脱力が出現. 59歳時より左聴力低下が出現し, その後も上記症状が徐々に進行,症状出現後より体重が7kg減少し, 本年になり立ち上がるのにも苦労する程となったため, 精査目的に当科入院した.

入院時所見:身長166 cm, 体重59.5 kg, 血圧141/103 mmHg, 脈拍85/分, 体温36.6°C, 一般身体所見に特記事項はない. 神経学的所見では意識は清明, 脳神経では両側の眼瞼下垂があり, 対光反射は正常で上方視優位の全方向性の眼球運動障害をみとめた. 人形の目現象はみられなかった. 軽度の右末梢性顔面神経麻痺, 左感音性難聴をみとめた. 発語は不明瞭であったがリズムは保たれており, 軟口蓋の挙上は良好であったが,飲水,食事時に軽度の嚥下障害がみられた. 運動系では四肢にびまん性の筋萎縮と四肢近位筋優位の筋力低下があり,協調運動では両下肢優位に失調をみとめた. 四肢で腱反射は消失していた. Romberg 徴候陽性, Gowers 徴候陽性で歩行は筋力低下のため不安定であるのに加え,開脚歩行,失調性歩行で,継ぎ足歩行は不可能であった. 感覚系では表在覚は正常であったが,振動覚,位置覚は両下肢で中等度低下していた.

検査所見:血液検査では血算は正常,一般生化学では CK は 139 U/l と正常範囲内で、AST 45 IU/l、ALT 50 IU/l、γ-GTP 68 IU/l と軽度肝酵素が上昇し、乳酸 19.9 mg/dl、ピルビン酸 1.05 mg/dl と軽度上昇していた。また IgA-κ型の M 蛋白を検 出したが、IgA は 437 mg/dl と正常範囲内であった。髄液検査 では蛋白 29 mg/dl、細胞数 1/ul であったが、乳酸 16.3 mg/dl、 ピルビン酸 0.96 mg/dl と軽度上昇していた. 胸部 X 線検査で は両側の横隔膜が挙上しており、肺機能検査では VC 1960 ml, %VC 57.1%と拘束性障害を呈し、動脈血ガス分析ではpCO。 60.1 mmHg と二酸化炭素分圧が上昇していた. 心電図にて 完全右脚ブロック、左脚前肢ブロックの2枝ブロックをみと めたが、心エコーでは壁運動の低下や輝度の変化はみられな かった. 脳波検査では全般性に間欠的徐波が出現していたが, 明らかな棘波はみとめなかった. 神経伝導検査では、神経伝 導速度の低下をみとめなかったが, 左右正中神経, 左脛骨神 経の複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP) はそれぞれ 2.9 mV, 2.2 mV, 2.4 mV と低下をみとめた. また, 左右正中神経, 左尺骨神経, 右腓腹神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential: SNAP) はそれぞれ 4.1 μV, 3.3 μV, 2.6 μV, 1.7 μV と低下し, 右尺骨神経, 左腓腹神経では SNAP が誘発されなかった. 針筋電図検査では右第一背側骨間筋, 右上腕二頭筋, 右前脛骨筋, 右大腿四頭筋, 胸部傍脊柱筋に 巨大運動単位電位と干渉波形の減少などの慢性神経原性所見 をみとめ、右三角筋、胸部傍脊柱筋では線維性収縮電位など の脱神経所見をみとめた. 頭部 MRI では両側の大脳白質内 側, 基底核に T2 延長病変をみとめ, MR スペクトロスコピー にて同部位に大きくはないが乳酸のピークをみとめた. 脳血 流 SPECT では基底核をふくむ大脳半球で血流低下をみとめ た (Fig. 2). 高次脳機能検査では改訂長谷川式認知症スケー



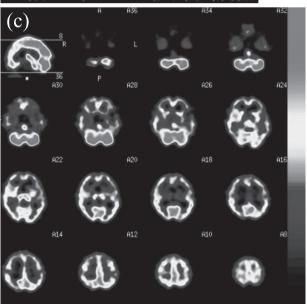


Fig. 2 Brain MRI (a), MR spectroscopy (b), and SPECT (c) of the present patient.

(a) T_2 -weighted MR images (axial, 1.5 T, TR 3,000 ms, TE 80 ms) showing hyperintense lesions in the bilateral basal ganglia and cerebral white matter. (b) A small peak for lactate is visible on MRS. (c) Cerebral blood flow is diffusely decreased in basal ganglia and cerebral cortices.

ル28点,簡易知能試験26点で、ウェクスラー成人知能評価 尺度-IIIでは言語性 IQ 90,動作性 IQ 59,総合 IQ 72で動作 性 IQ が低下していた. 眼底検査にて網膜色素変性はみとめ なかった. 好気的運動負荷試験では15分間の運動負荷にて 乳酸、ピルビン酸ともに著増した(Fig. 3). 当院耳鼻科での 検査の結果、構音、嚥下障害の原因は咽頭喉頭筋の筋力低下 によるものと診断された.

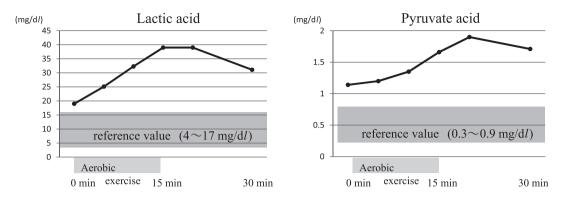


Fig. 3 Aerobic exercise test.

In an aerobic exercise test, marked increases in both lactate (left) and pyruvic acid (right) levels in serum are observed.

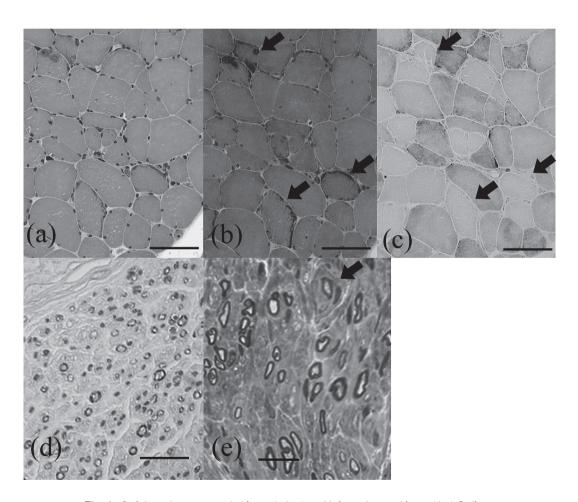


Fig. 4 Left lateral vastus muscle biopsy (a, b, c), and left sural nerve biopsy (d, e) findings.

(a) Hematoxylin and eosin staining shows variation in muscle fiber size accompanied by a few inflammatory cell infiltrates. (b) Modified Gomori trichrome staining demonstrates ragged red fibers (arrows). (c) These ragged red fibers show diminished cytochrome c oxidase (COX) activity on COX staining in the biopsied muscle (arrows). MBP staining (d) shows a marked loss of large myelinated fibers. Toluidine blue staining (e) also demonstrates marked loss of large myelinated fibers and some onion-bulb formations (arrows).

Scale bars: 50 μm in (a), (b), and (c), 30 μm in (d), 10 μm in (e).

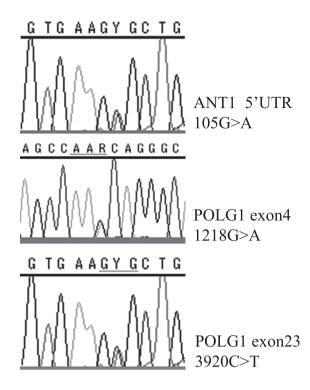


Fig. 5 Sequencing results indicating the mutations in *ANT1* and *POLG1* genes.

Direct sequencing shows single base substitutions in ANT-1 (exon 1 c.105G>A, 5' untranslated region) and POLG-1 (exon 4, c.1218G>A, p. and exon 23 c.3920C>T, p.A1217V).

左大腿外側広筋からの筋生検ではヘマトキシリンエオジン (HE) 染色にて軽度の炎症細胞の浸潤,筋線維の大小不同を,ゴモリトリクローム染色にて赤色ぼろ線維をみとめ,チトクローム C 酸化酵素 (CCO) 染色では赤色ぼろ線維の部位に一致して染色性が低下していた (Fig. 4a~c). 腓腹神経の生検では HE 染色にて炎症細胞浸潤はみとめず,ミエリン塩基性蛋白免疫染色,トルイジンブルー染色にて大径有髄線維優位の神経線維脱落がうたがわれ,少数のたまねぎ形成をみとめた (Fig. 4d, e).

筋組織の mtDNA 検査にて np8470 から np13446 までの 4977 bpの common deletion に加えて、np3258 から np16569 までの 15863 bp、np3263 から np16569 までの 15757 bp、np3270 から np16569 までの 15750 bpと 10 Kbp を超える大きな欠失と np9923 から np16072 までの 6149 bpの計 5 種類の多重欠失をみとめた、多重欠失のヘテロプラスミー定量は 55%であった. ANTI、Twinkle、POLG1、POLG2 の 4 遺伝子の遺伝子検査をおこなったところ、POLG1 遺伝子の exon 4 に 1218G>A、L316L とアミノ酸置換をともなわない変異、exon23 に 3920G>T、A1217V とアミノ酸置換をともなう変異がみられた(Fig. 5)。また、ANTIの exon 1の5 非翻訳領域 105G>Aに変異をみとめた.これらはいずれもヘテロ変異で、Twinkleと POLG2 には変異はみられなかった.

考 察

SANDO は、Fadic らが 1997 年に 4 家系を報告したミトコンドリア病で、感覚失調性ニューロパチー、構音障害、眼球運動障害を 3 主徴としている 4. 臨床的には歩行障害で発症し、血中、髄液中の乳酸値が高く、電気生理学的・病理学的

Table 1 Reported cases of SANDO with mitochondrial DNA or nuclear gene abnormality.

Age/Sex	Onset age	Family history	Ragged red fibers (muscle pathology)	Demyelination (nerve pathology)	mtDNA deletions (muscle)	Nuclear DNA mutation
37y/F ⁴⁾	26y	(-)	(+)	(+)	(+)	N.D.
40y/M ⁴⁾	10y	(-)	(+)	(+)	(+)	N.D.
$41y/M^{4)}$	31y	(-)	(-)	N.D.	(+)	N.D.
$44y/F^{4)}$	24y	(-)	(-)	N.D.	(+)	N.D.
9y/M ⁴⁾	20y	(-)	(-)	N.D.	(+)	POLG1
$57y/M^{16)}$	52y	(-)	(-)	(+)	N.D.	POLG1
$43y/M^{27}$	40y	(-)	(+)	N.D.	(+)	N.D.
52y/M ¹⁵⁾	12y	(-)	(-)	(+)	N.D.	POLG1
48y/M ¹⁷⁾	18y	(+)	(+)	(+)	N.D.	POLG1
$39y/F^{21)}$	36y	(+)	N.D.	N.D.	N.D.	Twincle
15y/M ¹⁸⁾	8y	(-)	N.D.	N.D.	(+)	POLG1
$44y/M^{19)}$	39y	(-)	(+)	(+)	(+)	POLG1
$54y/F^{20)}$	46y	(+)	(+)	N.D.	(+)	POLG1
$34y/F^{20)}$	31y	(+)	(-)	N.D.	(+)	POLG1
$33y/M^{20)}$	32y	(+)	(+)	N.D.	(+)	POLG1
$30y/F^{20)}$	27y	(+)	N.D.	N.D.	N.D.	POLG1
$58y/M^{20)}$	38y	(+)	(-)	N.D.	(+) (blood)	POLG1
62y/M (this case)	54y	(+)	(+)	(+)	(+)	POLG1, ANT1

には高度の軸索障害型の感覚運動神経障害を呈し、筋病理で は赤色ぽろ線維がみとめられることが多い. mtDNA 解析に て多重欠失を呈するため、慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO) の一部と同様にミトコンドリア多重欠失症候群の 一つと考えられているが⁴⁾,本疾患は末梢神経障害が高度で 失調性ニューロパチーを呈する点で、CPEO とは異なってい る. また、失調性ニューロパチーを呈するミトコンドリア病 の鑑別として神経原性脱力・運動失調・網膜色素変性症候群 (NARP)⁵⁾, ミトコンドリア神経胃腸管脳筋症 (MNGIE)⁶⁾, autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia (AdPEO)⁷⁾ が挙げられるが、本症例では NARP で合併する 網膜色素変性症をみとめず、母系遺伝の形式をとっていな かった. また MNGIE で合併する白質脳症, 消化器症状はな く、AdPEO のように常染色体優性遺伝形式はとっておらず、 眼球運動障害よりも四肢の失調性ニューロパチーを主体とす る臨床像から、これらは否定的と考えた. SANDO は本邦で は過去に1例の報告がなされている8). 失調性ニューロパチー を主症状とし構音障害、眼球運動障害を呈し、筋病理で多数 の赤色ぼろ線維と CCO 活性陰性線維をみとめているものの、 筋肉の mtDNA 検査にて多重欠失は検出されていない。本症 例は失調性ニューロパチーを主体とし、構音障害、眼球運動 障害の SANDO の3主徴を有し、筋肉の mtDNA にて多重欠 失をみとめたことから SANDO と診断した本邦はじめての症 例である.

これまでの既報例(Table 1)と比較すると、本症例も SANDO の特徴である歩行障害で発症し、診察上は外眼筋麻 痺、構音、嚥下障害、近位筋優位の筋力低下とともに失調性 ニューロパチーを呈し、血液、髄液検査にて乳酸、ピルビン 酸が高値で、神経生理学的検査で軸索障害を主体とした末梢 神経障害をみとめた. また筋生検で赤色ぼろ線維, mtDNA の多重欠失をみとめ、神経生検では大径優位と考えられる神 経線維の脱落とともに少数のたまねぎ形成をみとめた. SANDO の既報例のうち心伝導ブロックがみとめられた報告 は1例のみであった9. ミトコンドリア病では心筋症のほか に伝導ブロックをきたすことがあり、Kearns-Savre 症候群に おける伝導ブロックが知られている. その病態として心筋の 刺激伝導系において CCO 活性陰性の心筋線維が存在するこ とで電気信号の伝達に影響がおよび、伝導障害を生じるもの と考えられている¹⁰⁾. 本症例では心電図上2枝ブロックを みとめ,同胞にも生前完全右脚ブロックがみとめられていた. なお、完全房室ブロックを生じたばあいは体内式ペースメー カー植え込みの適応となり、ミトコンドリア病にともなう2 枝ブロックは急速に完全房室ブロックへと移行することがあ るため 11)12), 今後も慎重な経過観察が必要と考えられた.

ミトコンドリア多重欠失症候群は核遺伝子変異によって体組織でのmtDNAの多重欠失をきたす疾患の総称であり、ミトコンドリアの維持修復にかかわる体細胞遺伝子の異常と考えられている 2 . これまで報告されている遺伝子異常としてPOLGI, POLG2, Twinkle, ANT1, TP, DGUOK, TK2, MPV17, SUCLA2, RRM2B, SUCLG1 がある $^{13)14}$. そのうち臨

床的に SANDO 患者で報告されているのは $POLGI^{9)15)^{-20}$, $Twinkle^{21}$ であるが、進行性外眼筋麻痺では $POLG2^{22}$, $ANTI^{23)24}$ の変異も報告されている。そのため今回は POLGI, POLG2, ANTI, Twinkle の 4 遺伝子に関して検査をおこない、POLGI と ANTI に点変異をみとめた。しかし、変異の部位は既報例と異なっており、同様の症状を呈していた同胞例の遺伝子解析をおこなっていないので、この変異が SANDO の病因かどうかについては更なる調査が必要と考えられた。

これらの核遺伝子変異が mtDNA 異常を介して末梢神経障害をきたす機序は不明とされているが、CMT2 の原因の一つである mitofusin 2 (MFN2)、および CMT4 の原因の一つである ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 (GDAPI) はともにミトコンドリア外膜上に位置し、これらの遺伝子異常にともなってミトコンドリア機能の障害をきたし、末梢神経の脱髄をひきおこすと考えられている $^{25(26)}$. 本邦のSANDO の報告例 $^{8)}$ 、本症例および同胞例においても腓腹神経生検にて病理学的にたまねぎ形成をみとめており、SANDO の末梢神経障害においても CMT2、CMT4 と同様の機序が存在することが推察された.

mtDNA 検査にて多重欠失をみとめた SANDO の一例を報告した. 本邦にて SANDO の臨床像を呈し mtDNA の欠失までが証明された報告はなく, 貴重な症例と考えられた.

本論文の要旨は第 186 回日本神経学会九州地方会(2009 年, 宮崎) で発表した.

謝辞:稿を終えるにあたり、情報提供をいただきました大阪赤十 字病院 宮本勝一先生にこの場をお借りしてお礼申し上げます.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Johns DR. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 1995; 333:638-644.
- 2) 後藤雄一. ミトコンドリアとミトコンドリア病. ミトコンドリア病 (狭義). 遺伝形式からみたミトコンドリア病の分類と遺伝相談. 日臨 2002;60:693-697.
- 3) Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. Science 1999;283:1482-1488.
- Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. Neurology 1997;49:239-245.
- Holt IJ, Harding AE, Petty RKH, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. Am J Hum Genet 1990;46:428-433.
- 6) Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. Neurology 1994;44:721-727.
- Zeviani M, Servidei S, Gellera C, et al. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. Nature 1989;339:309-311.

- 8) 眞野 篤, 菊川公紀, 土屋俊晶ら. 外眼筋麻痺と失調性ニューロパチーを呈したミトコンドリアミオパチーの1例. 臨床神経 2003:43:564-567.
- Van Goethem G, Luoma P, Rantamaki M, et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. Neurology 2004;63:1251-1257.
- 10) Hübner G, Gokel JM, Pongratz D, et al. Fatal mitochondrial cardiomyopathy in Kearns-Sayre syndrome. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1986;408:611-621.
- Schwartzkopff B, Frenzel H, Breithardt G, et al. Ultrastructural findings in endomyocardial biopsy of patients with Kearns-Sayre syndrome. J Am Coll Cardiol 1988;12:1522-1528.
- Polak PE, Zijlstra F, Roelandt JRTC. Indications for pacemaker implantation in the Kearns-Sayre syndrome. Eur Heart J 1989; 10:281-282.
- 13) Spinazzola A, Invernizzi F, Carrara F, et al. Clinical and molecular features of mitochondrial DNA depletion syndromes. J Inherit Metab Dis 2009;32:143-158.
- 14) Copeland WC. Inherited mitochondrial diseases of DNA replication. Annu Rev Med 2008;59:131-146.
- 15) Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, et al. Recessive POLG mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. Neuromuscul Disord 2003;13:133-142.
- 16) Di Fonzo A, Bordoni A, Crimi M, et al. POLG mutations in sporadic mitochondrial disorders with multiple mtDNA deletions. Hum Mutat 2003;22:498-499.
- 17) Mancuso M, Filosto M, Bellan M, et al. POLG mutations causing ophthalmoplegia, sensorimotor polyneuropathy, ataxia, and deafness. Neurology 2004;62:316-318.
- 18) Naïmi M, Bannwarth S, Procaccio V, et al. Molecular analysis of ANT1, TWINKLE and POLG in patients with multiple deletions

- or depletion of mitochondrial DNA by a dHPLC-based assay. Eur J Hum Genet 2006;14:917-922.
- Gago MF, Rosas MJ, Guimarães J, et al. SANDO: two novel mutations in POLG1 gene. Neuromuscul Disord 2006;16:507-509.
- Milone M, Brunetti-Pierri N, Tang LY, et al. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by POLG mutations. Neuromuscul Disord 2008;18:626-632.
- 21) Hudson G, Deschauer M, Busse K, et al. Sensory ataxic neuropathy due to a novel C10Orf2 mutation with probable germline mosaicism. Neurology 2005;64:371-373.
- 22) Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C, et al. Mutant POLG2 disrupts DNA polymerase γ subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. Am J Hum Genet 2006;78:1026-1034.
- 23) Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. Science 2000; 289:782-785.
- 24) Agostino A, Valletta L, Chinnery PF, et al. Mutations of ANT1, Twinkle, and POLG1 in sporadic progressive external ophthalmoplegia (PEO). Neurology 2003;60:1354-1356.
- 25) Niemann A, Ruegg M, La Padula V, et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot-Marie-Tooth disease. J Cell Biol 2005;170:1067-1078.
- 26) Baloh RH, Schmidt RE, Pestronk A, et al. Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. J Neurosci 2007; 27:422-430.
- Okun MS, Bhatti MT. SANDO: another presentation of mitochondrial disease. Am J Ophthalmol 2004;137:951-953.

Abstract

A case of sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis with multiple mitochondrial DNA deletions

Koji Tanaka, M.D.¹⁾, Takahisa Tateishi, M.D.¹⁾, Nobutoshi Kawamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasumasa Ohyagi, M.D. Ph.D.¹⁾, Michiyo Urata, Ph.D.²⁾ and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University ²⁾Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report the case of a 62-year-old man with sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis (SANDO). He developed gait disturbance at 54 years of age, muscle weakness at 56 years, and difficulty hearing at 58 years. His brother had muscle weakness in both legs from age 20 years, and was diagnosed with Charcot-Marie-Tooth disease because he had muscle weakness of the four extremities, decreased CMAP and SNAP amplitudes on peripheral nerve conduction tests, and loss of large myelinated fibers and onion-bulb formations on sural nerve biopsy. His brother died aged 46 years, but no accurate cause of death was identified. Neurological examination of the present patient revealed bilateral ptosis, external ophthalmoparesis, dysarthria, dysphagia, sensorineural hearing loss, mild weakness and atrophy of proximal muscles in all four limbs, severe sensory ataxia, and disturbance of deep sensation in his legs. He showed elevation of lactate and pyruvate levels in cerebrospinal fluid and serum. An aerobic exercise test disclosed a marked increase in lactate and pyruvate levels in serum. On nerve conduction study, amplitudes of CMAP and SNAP, and F wave-evoked frequency were decreased. Needle electromyography showed chronic neurogenic patterns with fibrillation potentials in the extremity muscles. Head MRI demonstrated T₂ prolonged lesions in the bilateral basal ganglia, while brain MRS revealed a small lactate peak. Biopsy of his left lateral vastus muscle showed ragged-red fibers and group atrophy, and some muscle fibers had decreased cytochrome c activity. Left sural nerve biopsy revealed a marked loss of large myelinated fibers, and some onion-bulb formations. Genetic testing disclosed a large mtDNA deletion in the biopsied muscle. Among nuclear genes, we found point mutations in ANT-1 (exon 1 c.105G>A, 5' untranslated region) and POLG-1 (exon 4, c.1218G>A, p. and exon 23 c.3920C>T, p.A1217V). We diagnosed SANDO. This is the first case of SANDO with large mitochondrial DNA deletions in Japanese.

(Clin Neurol 2013;53:205-211)

Key words: mitochondrial disease, external ophthalmoparesis, sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoparesis (SANDO), mitochondrial DNA, multiple deletion