

MELAS SINDROM – PRIKAZ BOLESNIKAMilutin Petrović¹, Gordana Tončev¹, Tatjana Bošković-Matić¹, Aleksandar Gavrilović¹, Živana Minić²¹ Klinika za neurologiju, Klinički centar Kragujevac² Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu**MELAS SYNDROME – CASE REPORT**Milutin Petrović¹, Gordana Tončev¹, Tatjana Bosković Matic¹, Aleksandar Gavrilović¹, Zivana Minić²¹ Clinic for Neurology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia² Institute of Forensic Medicine, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia**SAŽETAK**

Sindrom koji obuhvata mitohondrijalnu encefalomiopatiju, laktatnu acidozu i epizode koje nalikuju moždanom udaru (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) skraćeno se označava kao MELAS. To je retko (procenjena prevalenca je 16/100000), progresivno, neurodegenerativno i neizlečivo oboljenje. Nastaje kao posledica mutacije mitohondrijalne DNK.

Prikazan je slučaj bolesnice koja ima 24 godine, obolele od MELAS-a. Prvi simptomi javili su se u 13. godini u vidu glavobolje i povraćanja. Kasnije se registruju epi-napadi u početku tipa atipičnih apsansa, a potom kompleksnih parcijalnih i generalizovanih tonično-kloničnih napada. Često su bili refraktarni na primenjenu antiepileptičku terapiju. U daljem toku bolesti dolazi do poremećaja govora, pamćenja, vida i sluha, sa psihičkim izmenama. Motorna slabost se javljala kao posledica ponavljanih ishemijskih napada i encefalomalacije. Navedeni znaci bolesti imali su korelat u dijagnostičkim postupcima. Magnetna rezonanca endokranijskog prostora pokazuje znake stalne progresije bolesti sa nekrozom u više zona mozga. Nađen je povišen nivo laktata, evidentiran press sekvencama koje odgovaraju sekvelama oštećenja oksidativnog metabolizma.

Elektroencefalografija pokazuje znake epileptiformne disfunkcije. Genetsko ispitivanje je bilo pozitivno.

Pošto nema kauzalne terapije, rano prepoznavanje i simptomatsko lečenje može da bude korisno.

Ključne reči: MELAS sindrom, atributi bolesti, dijagnoza.

UVOD

Sindrom koji obuhvata mitohondrijalnu encefalomiopatiju, laktatnu acidozu i epizode koje nalikuju moždanom udaru (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, MELAS) retko je, progresivno, neurodegenerativno i neizlečivo oboljenje koje nastaje kao posledica mutacije mitohondrijalne dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), a to znači da se nasleđuje od majke. Prvi put ga je opisao Pavlakis 1984. godine (1). Činjenica da se ovaj sindrom retko nalazi u opštoj populaciji (procenjena prevalenca je 16/100 000) i da se često pogrešno dijagnostikuje, daje značaj prikazu ovog oboljenja (2).

ABSTRACT

Syndrome that includes mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes is briefly called MELAS. It is a rare (estimated prevalence is 16/100 000), progressive, neurodegenerative and incurable disease. It is a result of mutation of mitochondrial DNA.

We report herein a case of 24-year-old woman who suffers from MELAS. First symptoms occurred in the age of 13 in the manner of headache and vomiting. Later on seizures have been registered, in the beginning as atypical absans like, and than in the way of complex partial and generalised tonic-clonic seizures. They were often refractory with the applied antiepileptic therapy. In the course of illness speech disorder, memory loss, sight and hearing disorder occurred with psychiatric changes. Motor weakness appeared as a result of repeated brain ischaemia and ecephalomalacia. Previously mentioned signs of the disease had their correlation in the diagnostic procedures.

Endocranial MR showed signs of continuous deterioration of the disease with necrosis in numerous parts of the brain. Elevated lactate level has been found, marked with press sequences that matches sequelae of oxidative metabolism. EEG showed signs of epileptiform dysfunction. Genetic investigation was positive.

Since there is no causal therapy, early recognition and symptomatic treatment may be of certain benefit.

Keywords: MELAS syndrome, disease attributes, diagnosis.

MELAS je udružen sa bar 6 poznatih *point* mutacija od kojih su 4 locirane na istom genu za transportnu ribonukleinsku kiselinu. 3243 *point* mutacija (izmena adenina u guanin) prisutna je u 80% slučajeva na pomenutom genu (3). Defekt u respiratornom lancu uzrokuje redukciju sinteze adozin-tri-fosfata (ATP-a) i energetske deprivaciju ćelije, a time i oštećenje tkiva i konačno organizma (4).

Patofiziološki gledano epizode nalik moždanom udaru su nevasikularne etiologije. Smatra se da nastaju kao posledica disfunkcije oksidativne fosforilacije. Lezije nisu ograničene vaskularnom teritorijom pripadajuće arterije.

Povećana produkcija slobodnih radikala dovodi do vazokonstrikcije. Azot monoksid (NO) pokazuje visok afinitet vezivanja za citohrom c oksidazu i direktnom

kompeticijom za mesto vezivanja kiseonika na citohrom c oksidazi u krvnim sudovima centralnog nervnog sistema reverzibilno izmenjuje kiseonik što rezultuje sniženjem nivoa dostupnog kiseonika i slobodnog NO kao potentnog vazodilatatora (5).

Povezivanje mitohondrijalne disfunkcije sa širenjem kortikalne depresije može da objasni selektivnu distribuciju ishemičnih lezija u posteriornim delovima korteksa (6).

Postoje tri kategorije kliničkih karakteristika:

1. Kardinalne manifestacije: epizode nalik moždanom udaru, epi-napadi, laktatna acidoza, crvena iskrzana vlakna (*red ragged fibers*) pri biopsiji mišića koja su posledica abnormalne mitohondrijalne proliferacije, zamaranje, početak simptoma pre četrdesete godine.
2. Česte manifestacije: normalan rani razvoj, slabost ekstremiteta, nizak rast, hemianopsija, glavobolja, povraćanje, slabost sluha, povišeni proteini u likvoru, demencija.
3. Ostale manifestacije: mioklonus, cerebelarni znaci, periferna neuropatija, pigmentarna retinopatija, oftalmoplegija, atrofija optikusa, nefropatija, kardiomiopatija, Wolff–Parkinson–Whiteov sindrom (7).

Smrt nastupa najčešće u trećoj deceniji života zbog kardiopulmonalne insuficijencije, status epileptikusa i aspiracione pneumonije.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo slučaj bolesnice koja ima 24 godine kod koje su se prve tegobe javile 1999. u trinaestoj godini starosti. Tada je primljena na Kliniku za infektivne bolesti u Kragujevcu i lečena je zbog intenzivne glavobolje, mučnine i povraćanja. Iz lične anamneze preležala je rubeole i varicele u ranom detinjstvu. Iz porodične anamneze uočeno je da je ocu u 46. godini urađen koronarni by-pass. Ima rođenu sestru koja je u potpunosti zdrava. Na Kliniku za pedijatriju javila se 2000. godine kada je imala prvu krizu svesti koja je po opisu odgovarala parcijalnom motornom napadu, a nekoliko meseci posle drugog napada, po istom tipu, uvedena je antiepileptična terapija valproičnom kiselinom u ukupnoj dozi od 500 miligrama. Elektroencefalografski nalaz (EEG) je u oba navrata bio normalan. Kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma bila je uredna. Sledeće godine ponovo dolazi na Kliniku za pedijatriju zbog povišene temperature, jake glavobolje, povraćanja, konfuznosti, usporenosti, verbalne agnozije, krize svesti sa svetlucanjem pred levim okom i generalizovanog tonično-kloničnog napada. Tada urađen CT endokranijuma pokazao je ishemične lezije levo temporookcipitoparijetalno. Na disfunkciju leve hemisfere ukazao je EEG. Nalaz lumbalne punkcije bio je uredan.

Zbog opisanih promena upućena je na Univerzitetu dečju kliniku u Beogradu gde je urađena magnetna rezonanca (MR) endokranijuma koja je pokazala izražene promene temporoparijetookcipitalno sa leve strane, kao i slične promene u kapsuli interni i externi levo. Epi-napadi, shvaćeni kao atipični apsans, povukli su se posle primenjene terapije. Kontrolni EEG pokazao je bolju organizaciju ritma iznad leve hemisfere, diskretno niže amplitude. Nastavljena je terapija karbamazepinom 2 puta po 400 miligrama i valproičnom kiselinom u dozi od 500 miligrama.

Do januara 2005. godine bolesnica je bila bez novih tegoba, uz povremene pojave glavobolje i krize svesti, da bi u januaru ponovo usledilo pogorašnje sa povišenom temperaturom i glavoboljom, mučninom, povraćanjem, zamućenim vidom i razvojem slabosti desne polovine tela. Tada je ponovo hospitalizovana na neurološkom odeljenju Univerzitetske dečje klinike gde je urađena MR spektroskopija. Nalaz MR spektroskopije ukazao je na evidentan manji inverteriran dublet koji se prikazuje iznad bazne linije što odgovara piku laktata. Prikazuje se i redukcija nivoa N-acetil apsartata, koji je marker oštećenja aksona. Citobiohemijski nalaz likvora bio je uredan, kao i izoelektrično fokusiranje.

Vizuelni evocirani potencijali pokazali su kortikalni odgovor nižih amplituda, produženu latencu P100 talasa, više levo. Posumnjalo se da je reč o MELAS-u.

Nastavljena je terapija karbamazepinom 2 puta po 400 miligrama i valproičnom kiselinom u dozi od 500 miligrama, uz flunarizin 2 puta po 5 miligrama, koenzim Q 10 i l-karnitin.

Iste godine učinjen je i kontrolni MR endokranijuma koji je ukazao na novu leziju temporookcipitalno levo koja ima akutnu prezentaciju sa izraženim edemom i mas efektom. Promene u bazalnim ganglijama imale su stacionaran izgled. Uočena je delimična, ali značajna restitucija promena parijetookcipitalno levo i parasagitalno levo. Urađena je i digitalna subtrakciona angiografija i nalaz je bio uredan.

U aprilu 2006. godine hospitalizovana je u Institutu za neurologiju gde je analiziran nivo serumskih laktata pre zamora i posle zamora i dobijene vrednosti posle zamora 3,74 mmol/l, što je bilo iznad gornje granice referentnih vrednosti od 2,22 mmol/l. Kontrolni MR endokranijuma ukazao je na kortikalnu encefalomalaciju obostrano parijetoposteriorno i temporookcipitalno praćeno laminarnim nekrozama, levo temporookcipitalno i atrofijom bazalnih ganglija. Genetsko ispitivanje urađeno je na Medicinskom fakultetu „Carl Gustav Craus“ u Drezdenu i bilo je pozitivno na MELAS.

Usledila je hospitalizacija 2008. godine zbog učestalih epizoda odsutnosti, do 5 puta u toku dana. Tada je i ukinuta terapija valproatom koji je pokazao mitohon-

drijalnu toksičnost i stimulisao pojavu epizoda nalik moždanom udaru. U opisu svog stanja istakla je da se brzo zamara i da već posle 20 pređenih koraka mora da se odmori. Kontrolni MR endokranijuma pokazao je pogoršanje u odnosu na prethodni.

Poslednja hospitalizacija bila je u oktobru 2010. godine zbog mioklonizama obe ruke i lica, više sa desne strane, poremećaja govora – neartikuliranih zvukova, nemogućnosti da samostalno hoda, otežanog gutanja, oslabljenog vida, povišene temperature i uznemirenosti.

Magnetna rezonanca endokranijuma pokazala je obostranu atrofiju bazalnih ganglija, kortiko-subkortikalnu encefalomalaciju sa porencefaličnim zonama obostrano supratentorijalno. Sada se epi- napadi kupiraju lamotriginom u dozi od 250 miligrama ujutru i uveče.

DISKUSIJA

MELAS je multisistemsko oboljenje koje obično nastaje posle normalnog ranog detinjstva. Često ga karakteriše nizak rast, fokalni i generalizovani epi-napadi i rekurentne epizode koje nalikuju moždanom udaru. Neki se žale na epizode migreniformne glavobolje, a česti su periodi povraćanja koji se podudaraju sa fazama laktatne acidoze. Pošto se retko javlja, najčešće se pogrešno dijagnostikuje.

Kod naše pacijentkinje bili su prisutni:

1. normalan rani razvoj i kliničke manifestacije;
2. povišen nivo serumskih laktata posle zamora;
3. hiperintenzne promene na T2 sekvencama, cerebralna atrofija i kalcifikati u bazalnim ganglijama na učinjenim MR endokranijuma;
4. snižen nivo N-acetil-aspartata i inverteriran dublet koji odgovara laktatu na urađenoj MR spektroskopiji;
5. epileptiformna disfunkcija na EEG-u i
6. pozitivna genetska analiza.

Terapijske mogućnosti obuhvataju primenu L-arginina koji inhibiše preuzimanje glutamata u mitohondijama i smanjuje neurotoksičnost – prevenira i smanjuje stepen oštećenja kod epizoda nalik moždanom udaru (8,9). Askorbinska kiselina, riboflavin, koenzim Q10, vitamini K1 i K3, nikotinamid i kreatin monohidrat povećavaju produkciju ATP-a ili transfer elektrona (10–12). Smatra se da kombinacija idebenona-analoga koenzima Q10 i riboflavina ima ulogu da reguliše metabolički disbalans (13).

U poslednje vreme istražuje se veza nivoa laktata i stepena neurološkog deficita (14).

Veruje se da se primenom odgovarajućeg antiepileptika i smanjenjem broja epileptičnih napada prevenira i nastanak epizoda nalik moždanom udaru. Potvrđeno je da valproate treba izbegavati jer se epi-napadi kod njihovog

korišćenja pogoršavaju kod pacijenata sa mitohondrijalnim bolestima (15).

Da bi se što ranije postavila dijagnoza danas se istražuje korišćenje urinarnog epitela kao izbornog tkiva za neinvazivnu dijagnostiku 3243 point mutacije (16).

Radi se i na razvoju DNK biočipa koji bi se koristio za multiplu detekciju *point* mutacija na mitohondrijalnoj DNK (17).

Što se ranije posumnja i potvrde dijagnostički kriterijumi veće su mogućnosti za ranu kontrolu bolesti. Pošto nema kauzalne terapije, rano prepoznavanje i simptomatsko lečenje može da bude korisno, pre svega da bi se odložile terminalne komplikacije bolesti i za sada neizostavni smrtni ishod.

LITERATURA

1. Pavlakis SG, Phillips PC, Dimauro S, et al: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol.* 1984; 16:481–8.
2. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection: Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, 2010, Nov; 1: Listed in alphabetical order of diseases. Available from: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB>
3. Mehrazin M, Shanske S, Kaufmann P, Wei Y, Coku J, Engelstad K. Longitudinal changes of mtDNA A3243G mutation load and level of functioning in MELAS. *Am J Med Genet A.* 2009; 149V(4):584–7.
4. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol.* 1992; 31(4):391–8.
5. Mark T, Gladwin and Sruti Shiva. The Ligand Binding Battle at Cytochrome c Oxidase How NO Regulates Oxygen Gradients in Tissue. *Circ. Res.* 2009; 104; 1136–38.
6. Betts J, Jarost E, Perry RH, et al. Molecular neuropathology of MELAS; level of heteroplasmy in individual neurons and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropath and Applied Neurobio.* 2006; 32:359–73.
7. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord.* 1992; 2(2):125–35.
8. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64(4):710–2.
9. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS Drugs* 2006; 20(6):443–64.

10. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy* 2010; 30(11):1179–96.
11. Matsumoto J, Saver JL, Brennan KC, Ringman JM. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke (MELAS). *Rev Neurol Dis*. 2005; 2(1):30–4.
12. Berbel-Garcia A, Barbera-Farre JR, Etessam JP, et al: Coenzyme Q 10 improves lactic acidosis, strokelike episodes, and epilepsy in a patient with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes). *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27(4):187–91.
13. Napolitano A, Salvetti S, Vista M, et al: Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci*. 2000; 21(5):S981–2.
14. Kaufmann P, Kaufmann P, Shungu DC, et al: Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004; 62(8): 1297–302.
15. Lin CM, Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. *Metab Brain Dis*. 2007; 22(1): 105–9.
16. McDonnell MT, Schaefer AM, Blakely EL, et al. Noninvasive diagnosis of the 3243A > G mitochondrial DNA mutation using urinary epithelial cells. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12(9):778–81.
17. Yang LP, Zhou AD, Hong LI, et al. Development of a DNA biochip for detection of known mtDNA mutations associated with MELAS and MERRF syndromes. *Yi Chuan* 2008; 30(10):1279–86.