

# Синдром митохондријалне миопатије, енцефалопатије и лактатне ацидозе с епизодама налик можданом удару (MELAS) – приказ болесника

Игор Н. Петровић<sup>1,2</sup>, Горана Мандић<sup>1,2</sup>, Марина Светел<sup>1,2</sup>, Наташа Драгашевић<sup>1,2</sup>, Весна Лачковић<sup>3</sup>, Владимир С. Костић<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Клиника за неурологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Синдром митохондријалне енцефаломиопатије и лактатне ацидозе с епизодама налик акутном можданом удару (енгл. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS*) јесте мултисистемски поремећај функције митохондрија који настаје као последица мутација у митохондријалној ДНК. У раду је приказан болесник са генетички потврђеним синдромом MELAS.

**Приказ болесника** Код болесника се синдром MELAS клинички испољио у виду ниског раста, склоности ка брзом замарању, понављаних епилептичних напада, прогресивног когнитивног пропадања, миопатије, сензоринеуралне глувоће, шећерне болести и појава налик можданом удару. Главобоље мигренозног типа, главни клинички знак, нису дијагностиковане. Неуровизуелизационе методе су показале инфарктна огњишта мождане коре задњих региона мозга. Електронска микроскопија биопсије узорка мишића показала је субсарколемално нагомилавање великог броја неправилних митохондрија с паракристалним инклузијама у скелетним мишићним ћелијама. Дијагноза је потврђена откривањем специфичне тачкасте мутације А→G на позицији 3243 у митохондријалној ДНК.

**Закључак** У случају окципиталних можданих инфаркта код младих особа и мултисистемског испољавања болести, у диференцијалну дијагнозу обавезно треба уврстити и синдром MELAS и обавити неопходна испитивања ради постављања праве дијагнозе болести.

**Кључне речи:** акутни мождани удар; епилептични напади; лактатна ацидоза; MELAS

## УВОД

Синдром митохондријалне енцефалопатије и лактатне ацидозе с епизодама налик акутном можданом удару (енгл. *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – MELAS*) јесте мултисистемски поремећај функције митохондрија који настаје као последица мутација у митохондријалној ДНК (мДНК). Основно генетско обележје митохондријалних поремећаја јесте хетероплазмија, односно истовремено постојање митохондрија с нормалном и поремећеном мДНК, од чијег односа зависи и фенотип болести [1, 2].

Синдром MELAS се убраја међу најчешће наследне болести узроковане мутацијом мДНК, а студије показују специфичне мутације у мДНК код 6,9% болесника с исхемијским инфарктом у потиљачним режњевима, односно код чак 14% свих особа оболелих од хипертрофичне кардиомиопатије [3].

Следе приказ болесника са генетички потврђеним синдромом MELAS и поређење добијених резултата с подацима из литературе.

## ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац стар 32 године, деснорук, примљен је на Одељење неурологије Ургентног центра у Београду због кризе свести с одликама генерализованог тоничко-клоничког напада праћеног продуженом постикталном конфузношћу у трајању од два сата. Током прегледа болесник је био свестан, психомоторно успорен, комуникативан и дезоријентисан у времену и простору. У неуролошком налазу су установљени семиптоза левог капка, обострано ослабљен слух, хипорексифлексија на екстремитетима и знак Бабинског с леве стране. У личној анамнези добијени су подаци о нормалном раном психомоторном развоју и одличним постигнућима у основној и средњој школи. У 13, а потом и у 16. години имао је епизоде утрнулости левих екстремитета и испада половине видног поља у трајању од три минуте до пет минута. Од своје 26. године слабије чује на оба ува. Утврђене су повишене вредности гликемије (до 15,9 mmol/l). У цитобиохемијском прегледу ликвора постојала је хиперпротеинорахија (0,69 g/l). Ексонографски преглед екстракранијалних крвних су-

## Correspondence to:

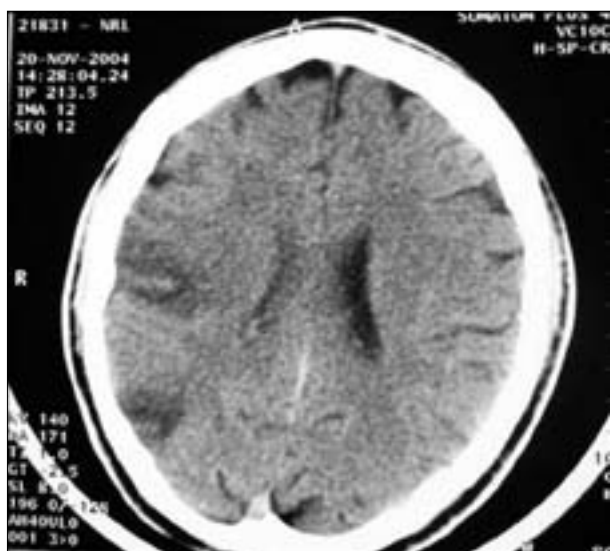
Vladimir KOSTIĆ  
Klinika za neurologiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 6, 11000 Beograd  
Srbija  
vladimir.s.kostic@gmail.com

дова врата и транскранијални преглед интракранијалних крвних судова мозга показали су нормалан налаз. Компјутеризована томографија (CT) мозга указала је на акутне и хроничне лезије исхемијског типа темпо-паријетално-окципитално са десне стране (Слика 1). Магнетном резонанцијом (MRI) ендокранијума четири дана од настанка тегоба уочене су фокалне лезије хиперинтензитетног сигнала (ХИС) на секвенцама T2W и FLAIR, локализоване у кори десног ангуларног и средњег темпоралног гируса (Слика 2). MRI ангиографија је искључила постојање аномалија васкуларног система. Вишекратни стандардни ЕЕГ указао је на успорену основну активност уз појаву парова и триплета високоволтажних стрм-спор талас комплекса обострано, израженије изнад центротемпоралних региона десне хемисфере мозга. Ехокардиографски пре-

глед срца је указао на почетну хипертрофичну кардиомиопатију. Допунским испитивањима је искључена могућност антифосфолипидног синдрома и коагулопатије као узрока болести.

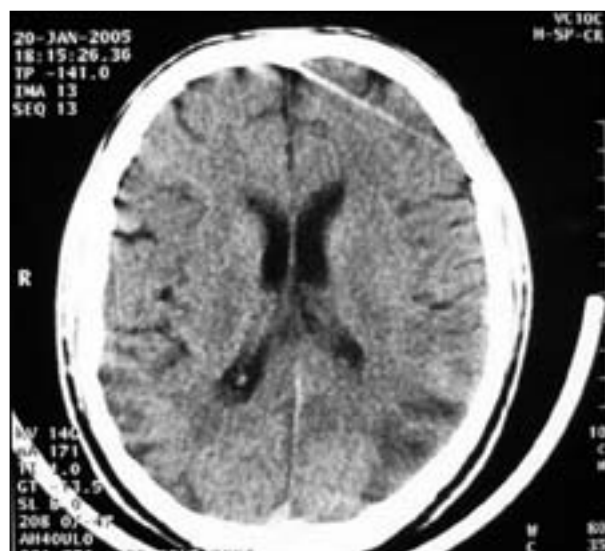
Током боравка на одељењу код болесника су у два наврата забележени парцијални моторни напади са секундарном генерализацијом, као и понављане епизоде слабости и утрнулости десних екстремитета, праћене десностраном хомонимном хемианопсијом и транскортикалном сензорном афазиијом у трајању од 10 до 90 минута.

Поновљени преглед CT мозга је поред претходно описаних промена, које су биле у знатној регресији, открио и зоне хиподензитета с леве стране окципитопаријетално, с одликама акутног исхемијског оштећења (Слика 3).



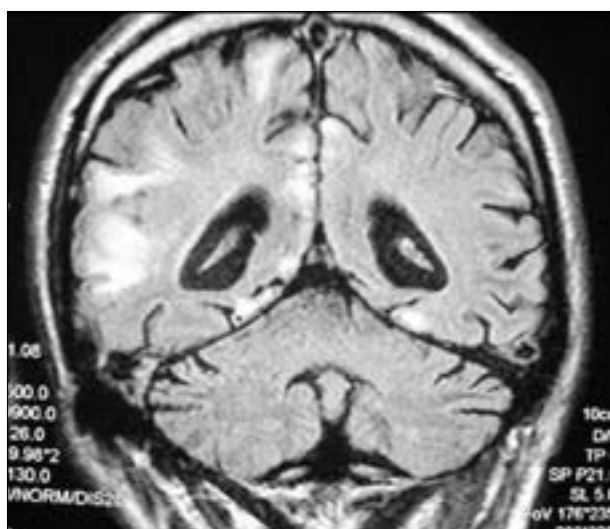
**Слика 1.** CT снимак мозга: хроничне и акутне исхемијске лезије локализоване темпо-паријето-окципитално у десној хемисфери

**Figure 1.** CT scan of the brain: chronic and acute ischemic lesions localized temporal-occipital in the right hemisphere



**Слика 3.** CT снимак мозга: зоне хиподензитета у региону кортекса лево окципитопаријетално

**Figure 3.** CT scan of the brain: hypodensity in the region of the left occipitoparietal cortex



**Слика 2.** MRI снимак мозга: хиперинтензитетни сигнал на секвенци FLAIR у пројекцији десног ангуларног и средњег темпоралног гируса

**Figure 2.** MRI of the brain: hyperintensity on the FLAIR sequence in the right angular and medial temporal gyrus



**Слика 4.** Биопсијски налаз скелетног мишића (електронска микроскопија, увећање  $\times 8000$ ): 1. издигнута сарколема; 2. бројне митохондрије неправилног облика с кристалодним инклузијама; 3. капилар континуираног типа; 4. миофibriли

**Figure 4.** Biopsy of the skeletal muscle (electronic microscopy, magnification  $\times 8000$ ): 1. elevated sarcolemma; 2. mitochondria with irregular shape and crystalloid inclusions (large number); 3. capillaries of continuous type; 4. myofibrils

Мултисистемско испољавање болести (шећерна болест, кардиомиопатија, сензоринеурална глувоћа, епилептични напади) праћено понављаним епизодама налик можданом удару, при изостанку фактора ризика за цереброваскуларну болест, указало је диференцијално дијагностички на могућност синдрома *MELAS*. Допунским испитивањима добијени су повишени нивои лактата у ликвору (4,12 *mmol/l*; референтне вредности 1,49-2,09 *mmol/l*) и серуму (4,14 *mmol/l*; референтне вредности 0,5-2,22 *mmol/l*) и миопатски потенцијали на електромиографији. Аудитивни евоцирани потенцијали се обострано нису генерисали због сензоринеуралног оштећења слуха, које је потврђено тонским аудиограмом. Протон-спектроскопском *MRI* у зонама ХИС забележени су повишени нивои лактата и умерено смањење неуронског маркера *N*-ацетиласпартата. Електронска микроскопија у биопсијском узорку скелетног мишића показала је типично супсарколемално нагомилавање великог броја митохондрија с паракристалним инклузијама у скелетним мишићима и глатким мишићним ћелијама артериола (Слика 4). Дијагноза је потврђена откривањем специфичне тачкасте мутације *A*→*G* на позицији 3243 у мДНК.

Код болесника је примењена терапија коензимом *Q* у укупној дневној дози од 300 *mg*, креатином у дози од 5 *mg* на дан и препаратима комплекса витамина *B*. У терапији епилептичних напада примењен је карбамазепин до дозе од 1600 *mg* на дан. Током двогодишњег периода клиничког праћења дошло је до стабилизације болести, нове појаве можданог удара нису забележене, док су се парцијални моторни епилептични напади без секундарне генерализације јављали у ређим интервалима.

## ДИСКУСИЈА

У раду је приказан болесник са синдромом *MELAS* код којег се болест клинички испољила у виду епилептичних напада, понављаних епизода налик можданом удару, пролазних (транзиторних) исхемијских напада (*TIA*), глувоће и миопатије. Синдром *MELAS* се одликује широким спектром клиничких испољавања који је, по свему судећи, одређен типом мутације и степеном хетероплаزمије у ћелијама појединих ткива, као и расподелом митохондрија са мутираном мДНК у различитим ткивима у организму [4]. Штавише, поред синдрома *MELAS*, код којег се мутација 3243 *A*→*G* у мДНК налази код 80% оболелих особа [5], постоје добро документовани описи удружености поменуте мутације и са миоклоничком епилепсијом са „искрзаним влакнима” (синдром *MERRF*), Лијевим (*Leigh*) синдромом, изолованом хипертрофичном кардиомиопатијом, прогресивном екстерном офталмоплегијом, митохондријалним дијабетес мелитусом и глувоћом,

због чега се и претпоставља корелација између степена митохондриоплазмје и фенотипског испољавања болести [5, 6, 7].

Клиничком сликом преовлађују симптоми органа и ткива с највишим степеном оксидативног метаболизма, какви су мозак, периферни нерви, скелетни мишићи, срчани мишић, али и ретина и Кортијев (*Corti*) орган, док класични фенотип обухвата низак раст, склоност ка брзом замарању, понављане епилептичне нападе, прогресивно когнитивно пропадање, миопатију, сензоринеуралну глувоћу и епизоде налик на мождани удар и *TIA*, које се углавном испољавају пре двадесете године [8].

Као одраз дисфункције митохондријалног респираторног ланца и синтезе АТП, долази до повећања нивоа лактата у серуму и ликвору код више од 90% болесника, а ниво протеина у ликвору је такође повишен [9, 10]. Једном када се производња енергије у ћелији смањи испод критичног прага, долази до компензаторне пролиферације свих митохондрија, укључујући и оне с мутираном ДНК, па се мишићна биопсија одликује супсарколемалним нагомилавањем атипичних митохондрија с кристалоидним инклузијама, тј. „искрзаним влакнима” (енгл. *ragged-red fibers*) [11].

Налази *CT* и *MRI* мозга показују инфарктна огњишта мождане коре код више од 80% болесника са синдромом *MELAS* и очувану суседну супкортикалну белу масу [10, 11]. Најчешће су захваћени задњи региони мозга (окципитална, паријетална и темпорална кора), што је забележено и у клиничкој слици приказаног болесника (хемипареза, хомонимна хемианопсија, транскортикална сензорна афазиа и једнострано просторно занемаривање). Механизам настанка исхемијског оштећења мозга није познат. Топографска расподела лезија се не поклапа с познатим зонама васкуларизације, нити са граничним зонама сустицања крвотока главних артеријских стабала мозга, што искључује атеротромботички механизам настанка исхемије [10, 11].

Терапијски приступ се заснива на превенцији и лечењу мултисистемских испољавања болести (епилепсија, кардиомиопатија, шећерна болест), као на и примени бројних пратећих фактора митохондријалног респираторног ланца. Прикази појединачних случајева и мањих серија оболелих указују на могући позитиван ефекат препарата као што су тиамин (50-100 *mg*/дан), рибофлавин (50-200 *mg*/дан), коензим *Q* (50-300 *mg*/дан), идебенон (90-270 *mg*/дан) и креатин (2-5 *mg*/дан) [11].

Код мултисистемског испољавања болести код младих особа, у виду комбинације прогресивне проксималне миопатије, ендокриних поремећаја, епилептичних напада и епизода налик можданом удару, при дијагностичком разматрању треба мислити и на митохондријалне цитопатије и обавити неопходна испитивања ради постављања тачне дијагнозе обољења.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Trischler HJ, Mendori R. Mitochondrial DNA alterations as a source of human disorders. *Neurology*. 1993; 43(2):280-8.
2. Apostolski S, et al. Genetika mitohondrijalnih encefalomioneuropatija. In: Kostić VS, Romac S, Apostolski S. Genetička osnova neuroloških bolesti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBIF; 1999. p.23-34.
3. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactat acidosis, and strokelike episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am J Hum Genet*. 1998; 63(2):447-54.
4. Betts J, Jarost E, Perry H, Schaefer AM, Taylor RW, Abdel-All Z, et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurons and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006; 32:359-73.
5. Fabrizi GM, Cardaioli E, Grieco GS, Cavallaro T, Malandrini A, Manneschi L, et al. The A to G transition at nt3243 of the mitochondrial tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) may cause an MERRF syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 61(1):47-51.
6. Koga Y, Akita Y, Takane N, Sato Y, Kato H. Heterogeneous presentation in A3243G mutation in the mitochondrial t RNA (Leu (UUR)) gene. *Arch Child*. 2000; 82(5):407-11.
7. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G, Shanske S, Sciacco M, Hirano M, et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord*. 1993; 3(1):43-50.
8. Ciafaloni E, Ricci E, Shanske S, Moraes CT, Silvestri G, Hirano M, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol*. 1992; 31(4):391-8.
9. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactat acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994; 9(1):4-13.
10. Schmiedel J, Jackson S, Schafer J. Mitochondrial Cytopathies. *J Neurol*. 2003; 250:267-77.
11. Scaglia E, 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.

## Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactate Acidosis with Stroke-Like Episodes Syndrome (MELAS): A Case Report

Igor N. Petrović<sup>1,2</sup>, Gorana Mandić<sup>1,2</sup>, Marina Svetel<sup>1,2</sup>, Nataša Dragašević<sup>1,2</sup>, Vesna Lačković<sup>3</sup>, Vladimir S. Kostić<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Mitochondrial encephalopathy, lactacidosis and stroke-like episodes (MELAS) represent a multisystemic dysfunction due to various mutations in mitochondrial DNA. Here we report a patient with genetically confirmed MELAS.

**Case Outline** A patient is presented whose clinical features involved short stature, easy tendency to fatigue, recurrent seizures, progressive cognitive decline, myopathy, sensorineural deafness, diabetes mellitus as well as stroke-like episodes. The major clinical feature of migraine type headache was not present. Neuroimaging studies revealed signs of ischemic infarctions localized in the posterior regions of the brain cor-

tex. Electron microscopy of the skeletal muscle biopsy showed subsarcolemmal accumulation of a large number of mitochondria with paracrystal inclusions in the skeletal muscle cells. The diagnosis of MELAS was definitively confirmed by the detection of a specific point mutation A to G at nucleotide position 3243 of mitochondrial DNA.

**Conclusion** When a relatively young patient without common risk factors for ischemic stroke presents with signs of occipitally localized brain infarctions accompanied with multisystemic dysfunction, MELAS syndrome, it is necessary to conduct investigations in order to diagnose the disease.

**Keywords:** acute brain stroke; seizures; lactacidosis; MELAS

Примљен • Received: 03/02/2011

Прихваћен • Accepted: 10/03/2011