MELAS syndróm

MUDr. Babeta Hofericová[1], prof. MUDr. Egon Kurča, PhD.[1], doc. MUDr. Vladimír Nosáľ, PhD.[1], prof. MUDr. Štefan Sivák, PhD.[1], MUDr. Róbert Ružinák, PhD.[1], MUDr. Stanislava Suroviaková, PhD.[2], doc. MUDr. Miriam Kolníková, PhD.[3]
[1]Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin
[2]Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Martin
[3]Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

MELAS syndróm (mitochondriálna encefalopatia, laktátová acidóza, stroke-like epizódy) je mitochondriálne ochorenie s progresívnym priebehom a multisystémovým poškodením. Postihuje predovšetkým systémy s vysokými energetickými nárokmi, akými sú nervový a svalový systém. Typicky začína medzi 5. – 15. rokom nešpecifickými príznakmi – bolesťami hlavy, svalovou slabosťou, neskôr sa vyskytnú epileptické záchvaty a stroke-like epizódy, ktoré vedú k hemianopsii, hemiparéze, kortikálnej slepote a kognitívnemu deficitu. Prezentujeme kazuistiku pacienta s týmto ochorením, ktorý napriek včasnej diagnostike a maximálnemu terapeutickému úsiliu podľahol ochoreniu v mladom veku.

Kľúčové slová: *MELAS, bolesti hlavy, epileptické záchvaty, stroke-like epizóda.*

MELAS syndrome

MELAS syndrome (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) is a mitochondrial disorder with a progressive course and multisystem involvement. It primarily affects systems with high energy demands, such as the nervous and muscular systems. The typical age of onset is between 5 and 15 years, with nonspecific symptoms, including headaches and muscle weakness, followed later by epileptic seizures and stroke-like episodes, leading to hemiparesis, hemianopsia, cortical blindness and cognitive deficit. We present a case report of a male patient with this condition, who succumbed to the disorder at a young age, despite early diagnosis and maximal therapeutic efforts.

Key words: *MELAS, headache, epileptic seizures, stroke-like episode.*

ÚVOD

Mitochondriálne ochorenia (MO) sú dedičné metabolické poruchy podmienené mutáciou mitochondriálnej DNA (mtDNA) alebo jadrovej (nDNA). Podstatou tejto heterogénnej skupiny ochorení je porucha mitochondriálnej funkcie - oxidatívnej fosforylácie, ktorá vedie k laktátovej acidóze a väčšinou k multisystémovému poškodeniu, predovšetkým k poškodeniu systémov s vysokými energetickými nárokmi akými sú nervový a svalový systém. Výskyt mitochondriálnych ochorení je u oboch pohlaví približne rovnaký. Môžu začínať v každom veku často nešpecifickými príznakmi, čo komplikuje ich diagnostiku. Priemerný čas stanovania diagnózy od prvých príznakov je 8 rokov (Wong et al., 2023). Neobjasnené postihnutie troch a viacerých orgánov môže poukazovať na MO (Finsterer, 2006).

MELAS (**M**itochondriálna **E**ncefalopatia, **L**aktátová **A**cidóza a **S**troke-like epizódy) **syndróm** je jedným z najčastejších mitochondriálnych ochorení s odhadovanou prevalenciou okolo 1–16/100 000 obyvateľov (Uusimaa et al., 2007). MELAS syndróm bol prvýkrát opísaný v roku 1984 (Pavlakis et al., 1984). 80 % prípadov MELAS syndrómu je podmienených mutáciou A3243G v oblasti mtDNA kódujúcej transportnú tRNA pre aminokyselinu leucín (Iizuka et al., 2005). Prevalencia tejto mutácie v populácii je okolo 236/100 000 (Manvaring et al., 2007). Klinické prejavy tejto mutácie sú veľmi heterogénne - nositelia tejto mutácie môžu byť klinicky asymptomatickí, môžu mať niektorú ne-syndromologickú mitochondropatiu (diabetes, hluchota) alebo môžu mať niektorý z mitochondriálnych syndrómov vrátane MELAS syndrómu.

GENETIKA MO

Mitochondriálne ochorenia môžu byť spôsobené mutáciou (vrodenou alebo získanou) v mtDNA alebo v nDNA, pričom mutácie v mtDNA sa vyskytujú častejšie ako mutácia v nDNA. Kým mtDNA kóduje najmä proteíny respiračného komplexu, nDNA najmä proteíny zodpovedné za replikáciu a opravu mtDNA. Existujú MO s X-viazaným, autosomálne recesívnym aj mitochondriálnym (maternálnym) typom dedičnosti. Bunky pacientov s chorobami spôsobenými mutáciami mtDNA obsahujú zmes molekúl normálnej a mutovanej mtDNA – tzv. heteroplazmia, je udávaná v percentách mutovanej mtDNA. Klinická manifestácia mitochondriálneho ochorenia tak závisí od percentuálneho zastúpenia mtDNA, ale aj od jej tkanivovej distribúcie - čím vyššie je jej zastúpenie v tkanivách energeticky náročnejších, tým závažnejší je klinický obraz (Žigrai et al., 2007). Vzťah variability klinickej symptomatiky s heteroplazmiou dokumentuje práca českých autorov, ktorí spracovali kohortu 50 pacientov s mutáciou A3243G – symptomatických bolo 33 pacientov (66 %) a asymptomatických 17 (34 %), vek nástupu prvých príznakov bol v rozmedzí 1–47 rokov. Najčastejšie sa vyskytujúcim príznakom bola myopatia, externá oftalmoplégia a hypakúza. Typická bola nasledovná časová náväznosť príznakov - migréna, myopatia, záchvaty, externá oftalmoplégia, stroke-like epizóda (SLE), hypakúza a diabetes mellitus (Dvoráková et al., 2016).

KLINICKÝ OBRAZ

MELAS syndróm typicky začína medzi 5. – 15. rokom prejavmi myopatie, bolesťami hlavy a epileptickými záchvatmi. Prvé príznaky sú často nešpecifické – intolerancia fyzickej záťaže, svalová slabosť, myalgie prevažne proximálnych svalových skupín, zaostávanie v raste, bolesti hlavy, nechutenstvo a vracanie. Neskôr sa začnú vyskytovať epileptické záchvaty a stroke-like epizódy. Epileptické záchvaty fokálne alebo fokálne s rozvojom do bilaterálne tonicko-klonických záchvatov (FBTCS) sú často kumulované a asociované s kortikálnou slepotou a alterovaným vedomím.

Tab. 1. Hlavné klinické kritériá diagnózy MELAS (Yamin et al., 2019)

- maternálny typ dedičnosti
- prvé príznaky do 40 rokov
- normálny psychomotorický vývoj pred ochorením
- intolerancia fyzickej záťaže
- migrenózna cefalea s nauzeou a vracaním
- stroke-like epizódy
- encefalopatia s epileptickými záchvatmi a/alebo demencia
- laktátová acidóza
- progresívny vývoj
- detekcia „ragged red fibres" pri biopsii priečne pruhovaného svalu

Tab. 2. Ďalšie klinické prejavy MELAS syndrómu (mutácie mtDNA A3243G) (podľa Žigrai a kol., 2007)

Centrálny nervový systém	**Srdce**
stroke-like epizódy	hypertrofická kardiomyopatia
migrenózne bolesti hlavy	poruchy srdcového rytmu
epileptické záchvaty	srdcové zlyhanie
demencia	artériová hypertenzia
chorea, balizmus	**Oči**
parkinsonský syndróm	pigmentová retinopatia
mozočková ataxia, myoklonus	makulárna dystrofia
Periférny nervový syndróm	atrofia nervus opticus
polyneuropatia	hyperterlorizmus
Ucho	**Obličky**
hypakúza	fokálna segmentálna glomeruloskleróza
Priečne pruhované svaly	nefrotický syndróm
intolerancia fyzickej záťaže	tubulárna dysfunkcia
myalgie	**Endokrinný systém**
progresívna externá oftalmoplégia	hypopituitarizmus
Gastrointestinálny systém	Hashimotova tyreoitída
paralytický ileus	hypoparatyreóza
obstipácia, hnačka	diabetes mellitus
vracanie	Addisonova choroba

Stroke-like epizódy predstavujú väčšinou prechodný (niekoľko hodín až týždňov trvajúci) neurologický deficit pripomínajúci cievnu mozgovú príhodu. Stroke-like epizódy postihujú najčastejšie okcipito-parietálnu oblasť, menej často temporálne a frontálne laloky v pomere 8 : 4 : 2 (Allard et al., 1988). Manifestujú sa hemianopsiou alebo kortikálnou slepotou, hemiparézou, zriedka afáziou alebo psychickými zmenami. Predzvesťou stroke-like epizódy býva často cefalea migrenózneho charakteru alebo epileptické záchvaty.

Patogenéza stroke-like epizódy nie je doposiaľ úplne objasnená. Najviac dôkazov podporuje teóriu neuronálnej hyperexcitability, ktorá vzniká pri poruche iónovej homeostázy v dôsledku mitochondriálnej dysfunkcie v neurónoch a bunkách mozgovej glie. Vzniknutá epileptická aktivita (pravdepodobne spolu s mitochondriálnou dysfunkciou endotelu a svaloviny mozgových ciev) vedie k poruche hematoencefalickej bariéry a vzniku vazogénneho edému v oblasti kortexu. Postupné zväčšovanie rozsahu stroke-like lézie je spôsobené depolarizáciou susedných neurónov. Stroke-like lézia nie je „typickou ischémiou", nie je spôsobená arteriálnou hypoperfúziou, nezodpovedá arteriálnemu teritóriu a je parciálne reverzibilná. Podľa niektorých prác je práve epileptický záchvat spúšťačom každej SLE (Iizuka et al., 2005).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika MELAS syndrómu vychádza v prvom rade z klinického obrazu (Tab. 1, 2). V laboratórnom náleze je zvýšená hodnota laktátu v sére (prítomná laktátová acidóza), najmä počas stroke-like epizódy, často sú zvýšené hepatálne a svalové enzýmy v sére. Veľký význam v diagnostike majú zobrazovacie metódy. CT a MR vyšetrenie mozgu zobrazuje viacpočetné kortikálne a subkortikálne infarktu podobné lézie prekračujúce hranice vaskulárnych teritórií, kalcifikácie v bazálnych gangliách a rôzny stupeň mozgovej a mozočkovej atrofie. V MRI obraze sú kortikálne lézie reprezentujúce akútnu SLE hyperintenzné v T2/FLAIR sekvenciách, v DWI sekvenciách vykazujú reštrikciu difúzie. MR spektroskopia môže potvrdiť zvýšenú koncentráciu laktátu v stroke-like ložisku, ale aj v normálne vyzerajúcom mozgovom tkanive (Möller et al., 2005).

V klinickej praxi je často pacientom s prvou SLE nesprávne diagnostikovaný mozgový infarkt, menej často vírusová alebo autoimunitná encefalitída. Oneskorené stanovenie správnej diagnózy vedie k oddialeniu adekvátnej liečby (Pizzamiglio et al., 2021). V roku 2023 boli formulované klinicko-rádiologické kritériá diagnózy SLE (Tab. 3), ktoré môžu pomôcť v diferenciálnej diagnostike akútnej SLE (Obr. 1).

Ďalším dôležitým vyšetrením je elektroencefalografia (EEG), keďže epileptické záchvaty sú jedným z hlavných príznakov MELAS syndrómu a často môžu byť dokonca prvým prejavom tohto ochorenia. Vyskytovať sa môžu fokálne záchvaty s aj bez poruchy vnímania, ale aj fokálne záchvaty s rozvojom do bilaterálne tonicko-klonického záchvatu, častý je epileptický status. V EEG zázname často nachádzame difúzne spomalenie, fokálne aj generalizované epileptiformné výboje. EEG vyšetrenie by malo byť realizované už v úvodných štádiách ochorenia, nielen pri klinickom podozrení na epilepsiu. Včasná detekcia epileptiformnej abnormity je dôležitá na spomalenie kognitívnej a vývojovej deteriorácie u týchto pacientov (Chevallier et al., 2014).

Vyšetrenie mozgovomiechového moku môže mať význam pri diferenciálnej diagnostike inej možnej etiológie – zápalovej alebo autoimunitnej. Rovnako ako v sére, aj v mozgovomiechovom moku je u pacientov s týmto ochorením zvýšená hodnota laktátu. Pri pátraní po postihnutí ďalších orgánov je nevyhnutné doplniť ďalšie pomocné vyšetrenia – elektromyografiu, očné vyšetrenie, kardiologické vyšetrenie, audiometriu, endokrinologické vyšetrenie a pod.

Diagnóza MELAS syndrómu môže byť definitívne potvrdená molekulárno-genetickým testovaním – dôkazom mutácie v mtDNA géne MTTL1, pričom najčastejšia, okolo 80 %, je mutácia A3243G. Menej časté sú mutácie T3271C a A3252G tohto génu, prípadne iných mtDNA génov. V prípade podozrenia na MO je preferovanou metódou genetického vyšetrenia mtDNA sekvenovanie novej generácie.

TERAPIA A PROGNÓZA

Z nemedikamentóznych postupov sa pacientom s MELAS syndrómom odporúča vyhýbať sa nadmernej fyzickej námahe, extrémnym teplotám, hypoglykémii, hladovaniu a predchádzať infekciám.

V súčasnosti nie je k dispozícii žiadna kauzálna liečba, ktorá by dokázala účinne spomaliť alebo zastaviť progresiu ochorenia.

V rámci symptomatickej liečby sa odporúča substitúcia vitamínmi (B, C, D), mitochondriálnymi kofaktormi (karnitín a koenzým Q10), citrulínom a arginínom. Napriek tomu, že neexistujú dostatočné klinické dôkazy, spoločnosť Mitochondrial Medicine Society odporúča suplementáciu L-arginínu jednak intravenózne v akútnej fáze SLE, ale aj perorálne ako profylaktickú liečbu, nakoľko klinické skúsenosti poukazujú na pokles frekvencie aj trvania SLE pri tejto liečbe. V akútnej fáze SLE sa odporúča nárazová dávka intravenózneho argíniumchloridu 0,5 g/kg do 3 hodín (deti), ev. 10 g/m² (dospelý), od nástupu symptómov s následným pokračovaním podávania tej istej dávky v kontinuálnej infúzii počas 24 hodín tri až päť dní. Nežiaduce účinky sú ojedinelé – hypotenzia, hyponatriémia, hyperkaliémia. Arginín v infúznej forme nie je v SR registrovaný, je potrebné požiadať MZ SR o povolenie použitia neregistrovaného lieku – individuálny mimoriadny dovoz. Mechanizmy spojené s potenciálnym klinickým zlepšením vyvolaným suplementáciou L-arginínu nie sú úplne objasnené, predpokladá sa, že L-arginín môže pôsobiť ako prekurzor oxidu dusnatého, ktorý zlepšuje prekrvenie mozgu (Barros et al., 2021). Citrulín ako prekurzor arginínu zvyšuje koncentráciu arginínu. V akútnom manažmente SLE je opodstatnené podávanie kortikosteroidov (dexametazón) s cieľom stabilizovať hematoencefalickú bariéru, redukovať edém a zlepšiť perfúziu postihnutého mozgového tkaniva (Ahmed et al., 2019). Antiagregačná a antikoagulačná liečba nie je v prípade SLE indikovaná (El-Hattab et al., 2017). Rovnako dôležité je nepodávať pacientom s MO lieky zhoršujúce aktivitu respiračného reťazca, ako napr. barbituráty, kyselina valproová, tetracyklíny a salicyláty.

Veľmi dôležitá je aj protizáchvatová liečba v interiktálnom období, ako aj počas SLE, keďže podľa niektorých prác je práve epileptický záchvat spúšťačom každej SLE. V liečbe epilepsie asociovanej s MO sa odporúčajú protizáchvatové lieky s nízkym mitochondriálnym toxickým potenciálom – benzodiazepíny, levetiracetam, lamotrigín, lakosamid, oxkarbazepín. Valproát nie je vhodnou liečbou pre jeho vysokú mitochondriálnu toxicitu.

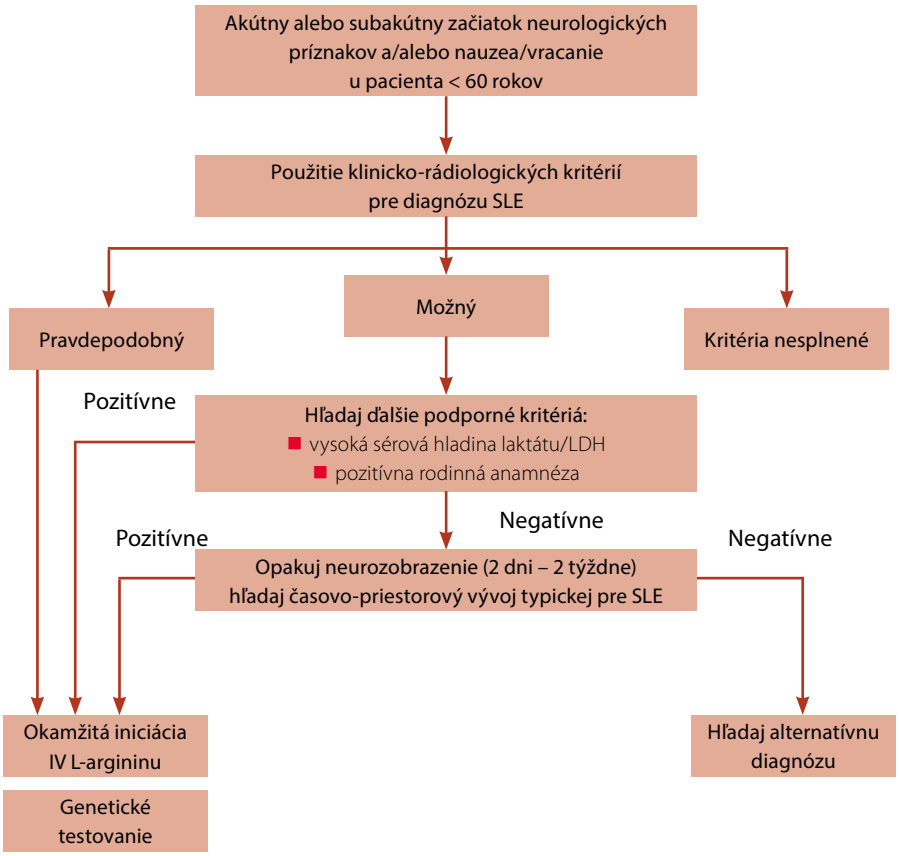
Hoci MELAS syndróm nie je častým ochorením, postihuje najmä mladých ľudí. Medián prežitia od vzniku prvých

Tab. 3. Klinicko-rádiologické kritériá pre diagnózu SLE (Khasminski et al., 2023)

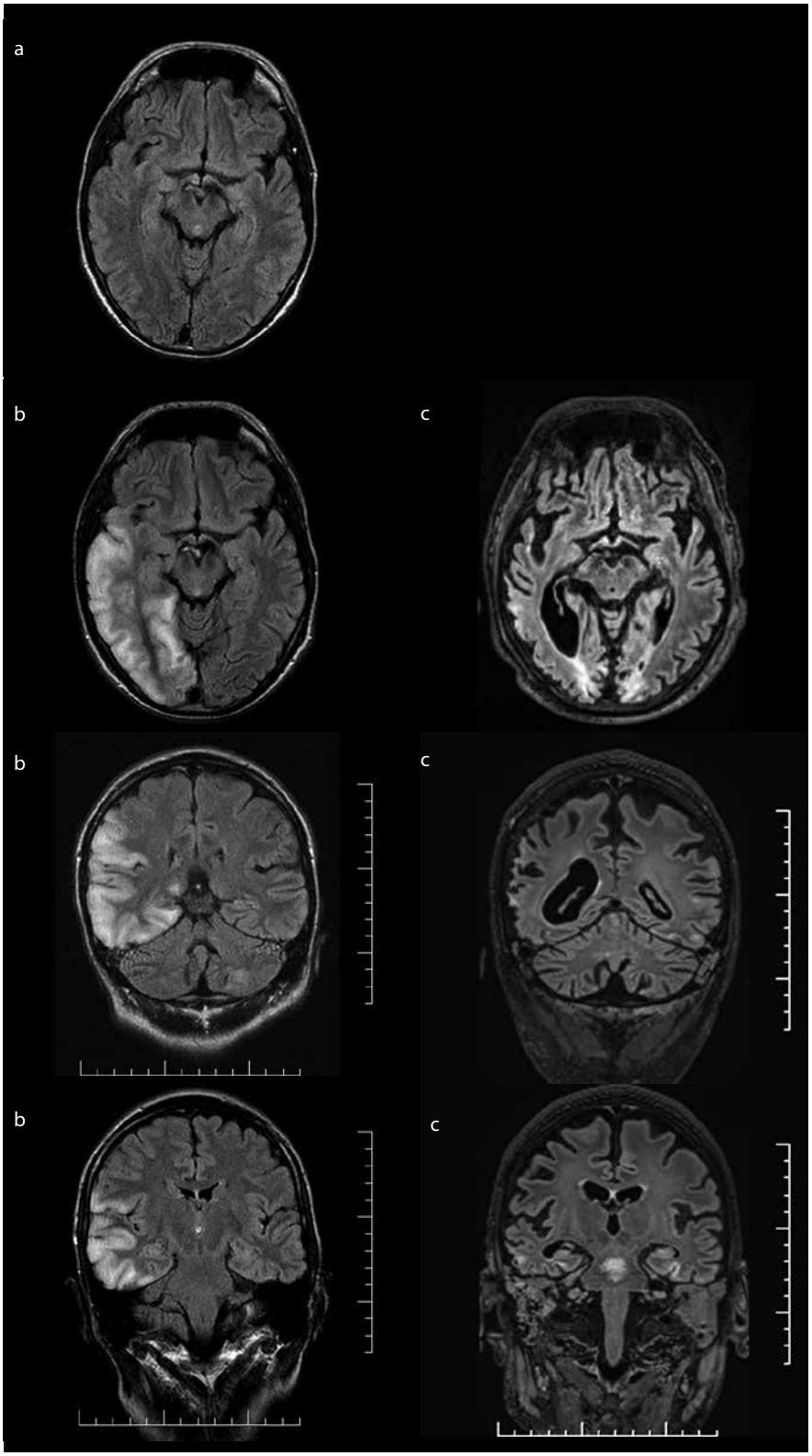
Diagnóza	Kritériá
Pravdepodobná SLE	■ Akútny alebo subakútny začiatok neurologických príznakov a/alebo nauzea/vracanie u pacienta < 60 rokov. ■ Prítomnosť ≥1 z nasledovných klinických kritérií: body mass index (BMI) < 20, anamnéza senzorineurálnej poruchy sluchu, bolesť hlavy, a/alebo výskyt záchvatov. ■ Akútna kortikálna lézia v distribúcii typickej pre SLE: ▪ temporálna zahrňujúca aspoň perioperkulárnu oblasť a/alebo ▪ okcipitálna zahrňujúca aspoň mediálnu okcipitálnu oblasť a/alebo ▪ akákoľvek kortikálna lézia nezodpovedajúca vaskulárnemu teritóriu. ■ Prítomnosť ≥ 1 z nasledovných neurozobrazovacích kritérií: cerebelárna atrofia, prítomnosť chronickej kortikálnej lézie s typickou SLE distribúciou, hyperémia, a venózna stáza v oblasti akútnej lézie na CTA. ■ Neprítomnosť uzáveru veľkej cievy
Možná SLE	■ Akútny alebo subakútny začiatok neurologických príznakov a/alebo nauzea/vracanie u pacienta < 60 rokov. ■ Prítomnosť ≥1 z nasledovných klinických kritérií: body mass index (BMI) < 20, anamnéza senzorineurálnej poruchy sluchu, bolesť hlavy, a/alebo výskyt záchvatov. ■ Akútna kortikálna lézia v distribúcii typickej pre SLE: ▪ temporálna alebo aspoň perioperkulárna oblasť a/alebo ▪ okcipitálna alebo aspoň mediálna okcipitálna oblasť a/alebo ▪ akákoľvek kortikálna lézia nezodpovedajúca vaskulárnemu teritóriu. ■ Neprítomnosť uzáveru veľkej cievy

CTA – CT angiografia; SLE – stroke-like epizóda

Obr. 1. Diagnostický algoritmus stroke-like epizódy (Khasminski et al., 2023)



Obr. 2. MRI mozgu FLAIR sekvencie, transverzálne a koronárne rezy, vývoj magnetickej rezonancie od roku 2016 do roku 2023 – 2016 (a), 2019 (b) a 2023 (c)



príznakov je približne 16,9 roka, priemerný vek úmrtia pacientov s MELAS syndrómom je 34,5 ± 19 rokov (Kaufmann et al., 2011).

KAZUISTIKA

Predstavujeme kazuistiku pacienta, ktorému bol diagnostikovaný MELAS syndróm vo veku 14 rokov – potvrdená heteroplazmatická mutácia A3243G. Prvé ťažkosti začal mať ako desaťročný, a to časté bolesti hlavy, bolesti brucha, intolerancia námahy a svalová slabosť. V laboratórnom obraze bola zistená elevácia hepatálnych a svalových enzýmov. EMG vyšetrenie potvrdilo myogénnu léziu. Pacient bol do svojich 19 rokov sledovaný detským neurológom, liečený bol symptomaticky – substitúcia arginín, citrulín, vitamíny, kofaktory.

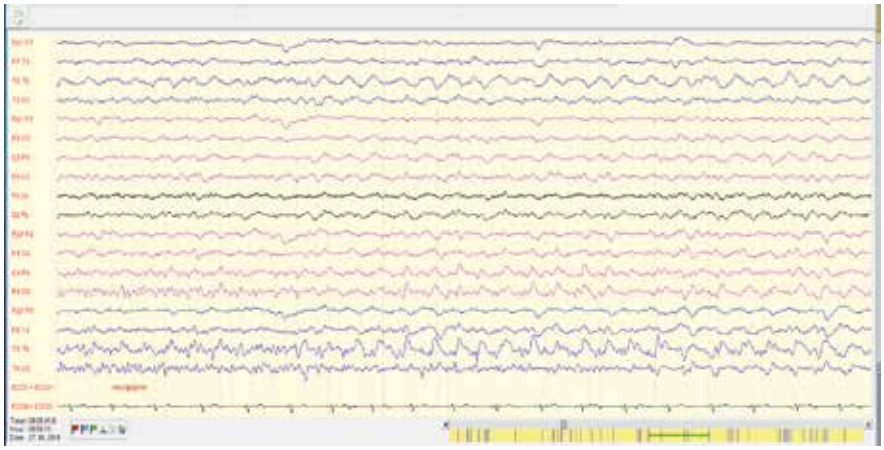
V roku 2016 (18-ročný) mal prvý epileptický záchvat generalizovaný tonicko-klonický, začalo sa u neho s protizáchvatovou liečbou levetiracetamom. Od toho istého roku mával tri až štyrikrát mesačne v nadväznosti na záťaž stavy nevoľnosti s vracaním, bolesťou hlavy. V roku 2017 (19-ročný) bol prvýkrát hospitalizovaný na našom pracovisku pre fokálny epileptický záchvat ľavostranný motorický s rozvojom do bilaterálneho tonicko-klonického záchvatu, ktorému predchádzal stav nevoľnosti s vracaním a prvýkrát aj s poruchou videnia – prestal vidieť na obe oči. Objektívny nález bol bez ložiskovej neurologickej symptomatiky, prítomný bol astenický habitus a generalizovaná svalová slabosť. CT vyšetrenie mozgu zobrazilo kalcifikáty v bazálnych gangliách obojstranne. MR vyšetrenie mozgu ukázalo fyziologický nález (Obr. 2a). Nasledovali opakované hospitalizácie pre recidivujúcu identickú symptomatiku v trvaní niekoľkých hodín až niekoľkých dní – nevoľnosť, bolesti hlavy, poruchy vízu charakteru svetielkovania alebo výpadku zorného poľa, niekedy so spontánnou úpravou, niekedy s progresiou do epileptického záchvatu fokálneho alebo bilaterálneho tonicko-klonického. V EEG zázname snímanom pri bolestiach hlavy so zrakovými pseudohalucináciami bola opakovane zaznamenaná iktálna epileptiformná aktivita začínajúca temporo-okcipitálne vpravo (Obr. 3), čo potvrdzovalo fokálne epileptické záchvaty bez poruchy vnímania a bez motorických prejavov so zrakovými pseudohalucináciami, ktoré sa často kumulovali. S ohľadom na základné ochorenie bola podávaná protizáchvatová liečba – diazepam a levetiracetam intravenózne. Postupne bol pacient nastavený na kombinovanú protizáchvatovú liečbu levetiracetamom v dennej dávke 3000 mg + lamotrigínom v dennej dávke 200 mg/d + oxkarbazepínom v dennej dávke 600 mg.

V roku 2019 (20-ročný) bol znovu prijatý pre kumuláciu FBTCS záchvatov s pretrvávajúcou bolesťou hlavy, poruchou vízu, ale už aj so slabosťou ľavostranných končatín. Objektívne neurologicky bola prítomná ľavostranná hemianopsia a ľahká ľavostran-

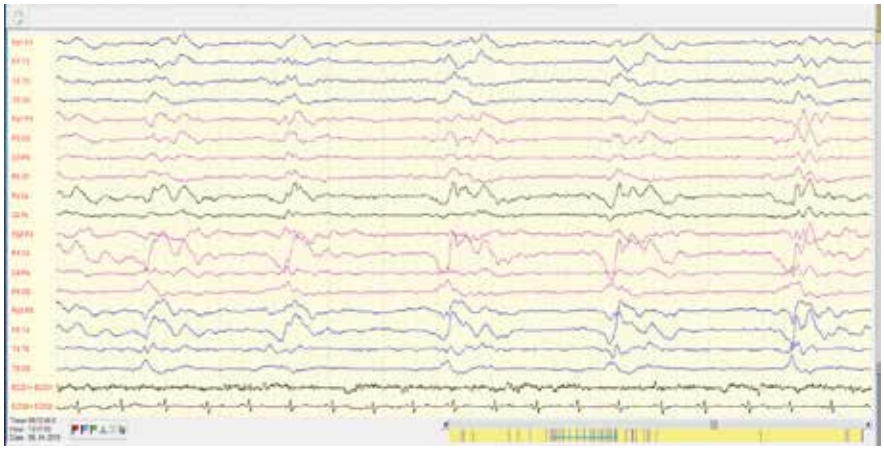
ná hemiparéza. V EEG zázname boli kontinuálne prítomné periodické lateralizované výboje (PLD) temporo-parieto-okcipitálne vpravo (Obr. 4). MR mozgu zobrazilo zmeny typické pre MELAS syndróm – infarktom podobné lézie temporo-parieto-okcipitálne vpravo (Obr. 2b). V laboratórnom obraze bola zvýšená koncentrácia laktátu v sére, hepatálnych a svalových enzýmov. V priebehu hospitalizácie napriek symptomatickej liečbe neurologický deficit progredoval, došlo k prehĺbeniu ľavostrannej hemiparézy na ťažkú, rozvinula sa porucha vedomia, najprv kvalitatívna, neskôr kvantitatívna. Stav sme hodnotili ako stroke-like epizódu a podali sme intravenózny arginín. Postupne došlo k zlepšeniu neurologického deficitu, úprave laboratórnych parametrov, ako aj EEG nálezu. Hemiparéza sa kompletne upravila, ale pretrvávala ľavostranná homonymná hemianopsia potvrdená aj vyšetrením pomocou Goldmannovho perimetra. Nasledovali ďalšie hospitalizácie pre opakované stroke-like epizódy na našej klinike, vždy s dobrým efektom po podaní intravenózneho arginínu. Napriek liečbe postupne dochádzalo ku kognitívnej deteriorácii. Psychológ konštatoval stredne ťažký dysexekutívny syndróm, oslabenie kognitívnych funkcií v oblasti krátkodobej mnestickej kapacity.

Od roku 2023 bol pacient opakovane hospitalizovaný na internej klinike pre gastroparézu s vracaním, ktorá viedla k výraznému úbytku na váhe a postupne až k úplnej intolerancii perorálneho príjmu. Na základe CT vyšetrenia bol diagnostikovaný syndróm arteria mezenterica superior (kompresia duodena medzi brušnou aortou a hornou mezenteriálnou tepnou v dôsledku úbytku mezenteriálneho tuku pri malabsorpcii). Pacient nesúhlasil s chirurgickým riešením, bol nastavený na dlhodobú domácu parenterálnu výživu, na ktorej došlo k nárastu hmotnosti a postupne aj k obnoveniu schopnosti perorálneho príjmu. Koncom roka 2023 v nadväznosti na protrahovaný respiračný infekt liečený antibiotikami došlo k rozvoju multiorgánového zlyhania (hepato-renálne zlyhanie, srdcové zlyhávanie, fluidotorax). Stav bol zároveň komplikovaný kumuláciou epileptických záchvatov fokálnych a FBTCS. Napriek komplexnej liečbe vrátane podania parenterálneho arginínu sa rozvinula ťažká metabolická acidóza s potrebou umelej pľúcnej ventilácie a dialýzy. Zvažovaná transplantácia pečene bola pre kardiálny

Obr. 3. EEG zobrazuje iktálnu epileptiformnú aktivitu temporo-okcipitálne vpravo pri bolestiach hlavy so zrakovými pseudohalucináciami



Obr. 4. EEG zobrazuje periodické lateralizované výboje temporo-parieto-okcipitálne vpravo so šírením kontralaterálne pri stroke-like epizóde



nález kontraindikovaná. V dôsledku multiorgánového zlyhania došlo pomerne náhle aj k zhoršeniu cerebrálnych funkcií – k rozvoju kvantitatívnej poruchy vedomia a kvadruplégie. MR mozgu bolo s nálezom rozsiahlej ischémie v oblasti ponsu a v medio-dorzálnej časti oboch temporálnych lalokov (Obr. 2c). Napriek maximálnemu terapeutickému úsiliu pacient v januári 2024 vo svojich 25 rokoch exitoval.

ZÁVER

MELAS syndróm predstavuje zriedkavé, ale závažné dedičné mitochondriálne ochorenie. Vzhľadom na komplexné patofyziologické aspekty ostáva jeho diagnostika a liečba aj dnes náročná. Zároveň postihuje najmä mladých ľudí, medián prežitia je necelých 17 rokov od vzniku prvých príznakov a úmrtie v priemere nastáva v nedovŕšených 35 rokoch života pacienta (Kaufmann et al., 2011). Najtypickejším a zároveň najzávažnejším prejavom sú opakované stroke-like epizódy sprevádzané epileptickými záchvatmi a migrenóznymi bolesťami hlavy. Včasná identifikácia ochorenia a jeho ďalší manažment vrátane multidisciplinárneho prístupu pri riešení rôznorodých potenciálnych komplikácií sú kľúčové na zníženie morbidity a zlepšenie kvality života pacienta. Napriek tomu, že zatiaľ neexistuje kauzálna terapia, oneskorené stanovenie správnej diagnózy a oddialenie adekvátnej liečby vedie k akcelerácii neurodegenerácie, k rýchlej progresii neurologického deficitu a k včasnému úmrtiu (Pizzamiglio et al., 2021; Yi Shiau et al., 2023). Rovnako dôležité je aj šírenie dostatočného povedomia o tomto ochorení, ktoré by mohlo v budúcnosti viesť k zvýšenému záujmu o ďalší výskum na poli nových terapeutických možností.

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(5):395-400

MUDr. Babeta Hofericová
b.hofericova@gmail.com

Literatúra

1. Ahmed R, Luo A, Nwove E, et al. Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis, And Stroke-like episodes (MELAS) manifesting with Intermittent Cortical Blindness secondary to Occipital Lobe Seizures. Neurology. 2019;92.10.1212/WNL.92.15 supplement. P4.6-065.
2. Allard JC, Tilak S, Carter AP. CT and MR of MELAS syndrome. American Journal of Neuroradiology. AJNR Am J Neuroradiol. 1988 Nov-Dec;9(6):1234-8.
3. Dvorakova V, Kolarova H, Magner M, et al. The phenotypic spectrum of fifty Czech m.3243A>G carriers. Mol Genet Metab. 2016;118(4):288-295. doi:10.1016/j.ymgme.2016.06.003.
4. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. J Inborn Errors Metab Screen. 2017 Jan;5:10.1177/2326409817697399.
5. Barros CDS, Livramento JB, Mouro MG, et al. Arginine Reduces Nitro-Oxidative Stress in Cultured Cells with Mitochondrial Deficiency. Nutrients. 2021;13(2):534.
6. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta Neurol Scand. 2006;114(4):217-238.
7. Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases. Epilepsia. 2014;55(5):707-712.
8. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. Curr Neurovasc Res. 2005;2(1):29-45.
9. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. Neurology. 2011;77(22):1965-1971.
10. Khasminsky V, Auriel E, Luckman J, et al. Clinicoradiologic Criteria for the Diagnosis of Stroke-like Episodes in MELAS. Neurol Genet. 2023;9(4):e200082.
11. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. Mitochondrion. 2007;7(3):230-233.
12. Möller HE, Kurlemann G, Pützler M, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patient with MELAS. Journal of the Neurological Sciences. 2005 Mar 15;229-230:131-9.
13. 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(4):481-488.
14. Pizzamiglio C, Bugiardini E, Macken WL, Woodward CE, Hanna MG, Pitceathly RDS. Mitochondrial Strokes: Diagnostic Challenges and Chameleons. Genes (Basel). 2021;12(10):1643.
15. Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. Ann Neurol. 2007;62(3):278-287.
16. Wong TS, Belaramani, KM, Chan CK, et al. Mitochondrial diseases in Hong Kong: prevalence, clinical characteristics and genetic landscape. Orphanet J Rare Dis. 2023;18: 43.
17. Yamin MA, Belyaev OV, Araslanova LV. Mitochondrial encephalopathy with stroke-like episodes and lactate acidosis (MELAS syndrome): diagnostic criteria, features of epileptic seizures and treatment approaches. J Neurol Stroke. 2019;9:239-243.
18. Ng YS, Gorman GS. Chapter 5 – Stroke-like episodes in adult mitochondrial disease. Handb Clin Neurol. 2023:194:65-78. doi: 10.1016/B978-0-12-821751-1.00005-1.
19. Žigrai M, Staník J, Gašperíková D, a kol. Syndróm melas – literárny prehľad. Neurológia. 2007;2(3):173-177.