

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации Кафедра

нервных болезней с курсом и ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат
Тема: «MELAS синдром»

Выполнила: ординатор 1-го года обучения по
специальности «Неврология»
Жилина София Владимировна

Красноярск, 2021 г.

Определение

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — MELAS) является одним из основных синдромов митохондриальных цитопатий, в основе которых лежит генетически детерминированное нарушение окислительного фосфорилирования. В 80–85% случаев заболевание связано с заменой аденина на гуанин в нуклеотиде 3243 митохондриального генома, входящем в состав кодона транспортной РНК лейцина.

Этиология и патогенез

Особенностью функционирования митохондрий является наличие собственного митохондриального генома – кольцевой молекулы ДНК, расположенной внутри данной органеллы и состоящей из 16569 нуклеотидов. Митохондриальная ДНК (мтДНК) содержит 37 генов, кодирующих синтез 2 видов рибосомальной РНК, 22 видов транспортной РНК и 13 белков, входящих в состав I, III, IV и V комплексов дыхательной цепи митохондрий. Остальные пептиды дыхательной цепи и значительная часть других митохондриальных белков кодируются генами ядерной ДНК. В обычной ситуации во всех клетках и тканях организма имеется один тот же нормальный вид мтДНК – состояние, обозначаемое как гомоплазмия. При возникновении мутации в мтДНК и ее распространении возникает гетероплазмия, т.е. состояние, при котором в клетке (ткани) существует совокупность двух различных популяций мтДНК – нормальной и мутантной. Процентное содержание нормальной и мутантной мтДНК в разных тканях может варьировать в широких пределах (от 0 до 100%), что в значительной степени определяет характер и тяжесть соответствующих клинических проявлений. Более того, на протяжении жизни в одной и той же ткани соотношение нормальной и мутантной популяций мтДНК также может меняться, обеспечивая определенные трансформации симптоматики заболевания. Дефекты окислительного фосфорилирования при поражении митохондрий по-разному проявляются со стороны конкретных органов и тканей. Одни ткани (головной мозг, миокард) имеют высокую зависимость от аэробного дыхания и поражаются при митохондриальных болезнях в первую очередь, тогда как другие (кожа, костно-хрящевой аппарат, лимфоретикулярная система) обладают низкой чувствительностью к недостатку кислорода и способны переживать даже значительные нарушения энергопродукции. В результате даже при одном и том же молекулярном дефекте мтДНК у разных больных заболевание может проявиться по-разному – в зависимости от того, в каких органах и тканях произошло клональное накопление мутации мтДНК.

Мутации мтДНК, контролирующих дыхательную цепь митохондрий, сопровождаются нарушением процессов окислительного фосфорилирования – важнейшего источника энергии для метаболических процессов в клетке. Точковые мутации мтДНК, затрагивающие функцию тРНК, поражают синтез практически всех белков, кодируемых мтДНК, приводя к их сочетанной недостаточности. При мутациях мтДНК чаще всего наблюдается сочетанная ферментная недостаточность (например, комплексов I+III+IV).

Считается, что в генезе ИПЭ имеют значение следующие механизмы: а) метаболические нарушения в мозге с развитием лактат-ацидоза вследствие митохондриальной энергетической недостаточности; б) ишемия мозга, обусловленная митохондриальной ангиопатией на уровне артерий небольшого калибра; в) локальное повышение нейрональной возбудимости вследствие митохондриальной дисфункции в нейронах, астроцитах или эндотелии капилляров, которая постепенно распространяется по коре головного мозга, сочетается с развитием отека и может привести к ламинарному некрозу в коре мозга.

Клиника

Основными клиническими критериями диагноза MELAS являются:

1. материнский тип наследования;
2. начало до 40 лет;
3. нормальное психомоторное развитие до заболевания;
4. непереносимость физических нагрузок;
5. мигреноподобная головная боль с тошнотой и рвотой;
6. инсультоподобные эпизоды;
7. энцефалопатия с эпилептическими приступами/или деменцией;
8. лактат-ацидоз;
9. рваные красные волокна в биоптатах скелетных мышц;
10. прогрессирующее течение.

Дополнительные диагностические критерии:

11. атаксия;
12. коматозные состояния;
13. атрофия зрительных нервов; пигментный ретинит;
14. синдром WPW;
15. сердечная недостаточность;
16. прогрессирующая наружная офтальмоплегия;
17. нарушение проводимости сердца;
18. сахарный диабет.

Инсультоподобные эпизоды при MELAS имеют следующие особенности: частое наличие провоцирующего фактора (возникают после фебрильной температуры, эпилептического приступа, мигреноподобной головной боли); постепенное нарастание симптомов (нарастание энергетической недостаточности мозга); постепенное снижение уровня бодрствования, которое находится в диссонансе с относительно негрубым очаговым неврологическим дефицитом, не сопровождается вторичным стволовым синдромом и, следовательно, не может быть объяснено нарастанием инфаркта мозга и отека; излюбленная локализация – затылочная область; очаги, как правило, находятся вне зоны крупных церебральных артерий, чаще располагаясь в коре или глубинных структурах белого вещества головного мозга, могут полностью исчезать. Регресс очаговых неврологических симптомов при ИПЭ у больных с MELAS различен и зависит от выраженности метаболических нарушений, обусловленных энергетической недостаточностью нейронов.

В тех случаях, когда не развивается выраженный некроз коры головного мозга, происходит практически полное восстановление неврологических функций. Напротив, значительные некротические изменения коры сопровождаются выраженными остаточными явлениями.

При синдроме MELAS наиболее часто регистрируются миоклонические приступы, однако также отмечаются фокальные сенсорные, моторные и вторично-генерализованные тонико-клонические приступы. Источником их генерации служит разрядная активность в обоих полушариях головного мозга.

Диагностика

Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий включает несколько основных этапов.

1. Необходимо доказательное клиническое подозрение на наличие митохондриальной болезни.
2. У больных с четким фенотипом MELAS может быть исследована мтДНК, выделенная рутинным образом из клеток крови, на носительство конкретных известных мутаций, вызывающих эти заболевания. При выявлении искомой мутации в лимфоцитах диагноз конкретной митохондриальной болезни может считаться окончательно подтвержденным.
3. Поскольку более надежным источником мтДНК при данном заболевании является скелетная мышца (отсутствие клеточных делений в данной ткани способствует “удержанию” митохондрий, содержащих мутантную мтДНК), в случае отсутствия выявляемых мутаций в лимфоцитах следующим шагом в обследовании больного является проведение биопсии скелетной мышцы (обычно четырехглавой или дельтовидной).
4. Образцы мышечных биоптатов целесообразно делить на три части – одна для микроскопического исследования (гистология, гистохимия и электронная микроскопия), вторая для энзимологического и иммунологического анализа (изучение характеристик компонентов дыхательной цепи) и третья – непосредственно для молекулярно-генетического анализа. Поиск известных мутаций на мышечном материале позволяет в большинстве случаев успешно осуществлять ДНК диагностику болезни. При отсутствии известных мутаций мтДНК в мышечной ткани следующим этапом является развернутый молекулярно-генетический анализ – секвенирование всей цепи мтДНК (или кандидатных генов ядерной ДНК) с целью выявления нового варианта мутации.
5. Альтернативной возможностью молекулярной диагностики может стать идентификация конкретного биохимического дефекта в том или ином звене дыхательной цепи митохондрий. Наконец, даже при невозможности идентификации первичного молекулярного дефекта подтверждением митохондриальной природы болезни может считаться выявление выраженного феномена “рваных красных волокон” либо дефицита цитохромоксидазы при гистохимическом исследовании.

Рваные красные волокна появляются в мышечной ткани при модифицированной окраске трихромом по Гомори. Они являются морфологическим субстратом повреждения митохондриальной ДНК и образуются вследствие пролиферации аномальных митохондрий.

У всех пациентов с синдромом MELAS выявляют повышение лактата и пирувата в крови и ЦСЖ, как в покое, так и после физической нагрузки.

Особенности нейровизуализационной картины: преимущественно корковая локализация очагов и их «заднее расположение», что характерно для MELAS и объясняется большей уязвимостью нейронов этих областей в связи их большей энергетической потребностью. В тех случаях, когда развивается некроз, он носит ламинарный характер и выглядит на МРТ в режиме T1 как светлая полоска, повторяющая форму коры головного мозга, а не как инфаркт корково-подкорковой локализации. Диагностическую помощь может оказать и КТ головного мозга, которая обнаруживает характерные для MELAS кальцификаты во внутренних отделах лентикулярных ядер. ЭЭГ при ИПЭ выявляет генерализованную эпилептическую активность, обусловленную повышенной разрядной активностью нейронов из-за нестабильности их мембранного потенциала, поддержание которого зависит от митохондриальной энергопродукции. Отмеченные изменения не характерны для инфарктов мозга, при которых, как правило, выявляются локальные медленные, реже локальные эпилептические знаки.

Дифференциальный диагноз: синдром Кернса-Сейр, синдром Лея, MERRF.

Лечение

В настоящее время не существует эффективной патогенетической терапии синдрома MELAS, проводится симптоматическое лечение. Одним из наиболее перспективных методов лечения синдрома MELAS является использование L-аргинина. Во время острого инсультоподобного эпизода внутривенное болюсное введение L- аргинина (500 мг/кг для детей или 10 г/м² площади тела для взрослых) в течение 3ч после появления симптомов может быстро уменьшить тяжесть состояния за счет снижения уровня лактата и улучшения микроциркуляции. После первоначального болюса продолжают непрерывную инфузию в течение 24 ч в аналогичной дозе 3–5 дней. Переход в дальнейшем на пероральный прием препарата в дозе 0,15–0,3 г/кг/сут уменьшает частоту и тяжесть инсультоподобных эпизодов. Однако нужно учитывать, что передозировка L-аргинина может вызвать гипотензию и тяжелую гипонатриемию (возможно, вследствие натрийуреза, обусловленного повышением продукции оксида азота), а также развитие центрального понтинного/экстрапонтинного миелинолиза при быстрой коррекции гипонатриемии. В последние годы появились данные о применении L- цитруллина у больных MELAS. Он является предшественником L- аргинина, но в отличие от последнего повышает продукцию оксида азота в большей степени за счет значительного увеличения синтеза аргинина de novo. Также используют препараты, способствующие

переносу электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10 - переносит электроны от комплексов I и II к комплексу III, идебенон - стимуляция синтеза АТФ, витамины К1 и К3, янтарная кислота, цитохром С, аскорбиновая кислота), активирующие бета-окисление (L-карнитин), связывающие активные формы кислорода (липоевая кислота), являющиеся альтернативными источниками энергии. В настоящее время не используют препараты, уменьшающие уровень лактата (дихлорацетат, димефосфон), так как они могут усиливать полиневропатию. При лечении эпилептических приступов не рекомендованы препараты вальпроевой кислоты и фенobarбитал. Препаратами выбора являются окскарбазепин, топирамат, леветирацетам.

Прогноз для жизни и выздоровления неблагоприятный.

Список литературы:

- Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий. Нервные болезни 2007; 3.
- Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Сахарова А.В., Чайковская Р.П., Мир-Касимов М.Ф., Коновалов Р.Н., Шабалина А.А., Костырева М.В., Гнездицкий В.В., Процкий С.В. Инсультоподобные эпизоды при митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом. Клинический разбор научного центра неврологии РАМН 2010; 3.
- Ямин МА, Черникова ИВ, Арасланова ЛВ, Шевкун ПА. Митохондриальная энцефалопатия с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом (синдром MELAS): критерии диагностики, особенности эпилептических приступов и подходы к лечению на примере клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9.