

SYNDRÓM MELAS – LITERÁRNY PREHLAD

Miroslav Žigrai, Juraj Staník, Daniela Gašperíková, Ľubica Piesecká, Štefan Hrušovský, Iwar Klimeš

Mitochondriálne encefalomyopatie (mitochondriálne cytopatie) sú skupinou chorôb, ktoré sú spôsobené poruchou tvorby energie v mitochondriách. Môžu byť spôsobené mutáciami jadrovej alebo mitochondriálnej DNA, prípadne ich kombináciou. Jednou z najčastejších mutácií mitochondriálnej DNA je mutácia A3243G. Jej najznámejším a klinicky najzávažnejším prejavom je MELAS syndróm. Tak sa označuje kombinácia mitochondriálnej myopatie, encefalopatie, laktátovej acidózy a stroke-like epizód. Autori v práci predkladajú stručný prehľad literárnych poznatkov o uvedenom syndróme.

Kľúčové slová: MELAS syndróm, stroke-like epizódy, mitochondriálne choroby.

MELAS SYNDROME – LITERATURE SURVEY

Mitochondrial encephalomyopathies (mitochondrial cytopathies) form a group of diseases caused by defects of generating energy in mitochondria. They can be caused either by mutations of nuclear or mitochondrial DNA, or by their combination. One of the most frequent mutations of mitochondrial DNA is a mutation A3243G. Its best known and clinically most severe manifestation is MELAS syndrome. This term indicates a combination of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. In this work the authors provide a brief survey of literature on knowledge about the mentioned syndrome.

Key words: MELAS syndrome, stroke-like episodes, mitochondrial diseases

Neurológia 2007; 2 (3): 173-177

Úvod

MELAS syndróm patrí do skupiny mitochondriálnych encefalomyopatií (mitochondriálne cytopatie), ktoré sú podmienené poruchou tvorby energie v mitochondriách v dôsledku defektu mitochondriálnej (mtDNA) alebo jadrovej DNA (nDNA) či ich kombináciou. Základná charakteristika mitochondriálnych chorôb je uvedená v **tabuľke 1**^(1,2).

Ide väčšinou o multisystémové choroby s pestrým klinickým obrazom, v ktorom dominujú prejavy dysfunkcie energeticky najnáročnejších systémov – nervového systému a svalstva. Obraz choroby nekonštantne dokrešľuje poškodenie ďalších orgánov: oka, ucha, endokrinného aparátu, srdca, čriev, pečene, obličiek, krvi a kože. Najznámejšie mitochondriálne syndrómy sú zhrnuté v **tabuľke 2**^(1,3).

Tabuľka 1. Rozdelenie a základná charakteristika mitochondriálnych cytopatií podľa miesta genetického defektu^(1,2)

Lokalizácia defektu	Dedičnosť	Poškodenie mtDNA	Príklady klinických fenotypov
Defekt nDNA	aut	žiadne	Leighov syndróm
Mutácie génov nDNA kódujúcich proteíny zodpovedné za replikáciu a opravu mtDNA (defekt tzv. intergenomickej nukleó-mitochondriálnej signalizácie)	aut	mnohopočetné delécie a deplécie	autozomálne dominantná alebo recesívna PEO, MNGIE
Defekt mtDNA	ma	bodové mutácie, mikrodelécie	MELAS, MERRF, NARP, LHON
	s	široké prestavby: delécie alebo duplikácie	Kearnsov-Sayreho syndróm, sporadická PEO, Pearsonov syndróm

Legenda:

aut – autozomálna; **ma** – maternálna, **s** – sporadická. Skratky **PEO**, **MNGIE**, **MELAS**, **MERRF**, **NARP**, **LHON** sú vysvetlené v **tabuľke 2**.

Molekulárna genetika mitochondrií a patogenéza mitochondriálnych chorôb

Typická ľudská bunka obsahuje niekoľko sto mitochondrií. V každej z nich sú 2-10 kópií mtDNA. Vo včasnej embryogenéze nastáva zánik veľkej väčšiny mitochondrií pochádzajúcich zo spermii. To vedie k tomu, že celý ľudský mitochondriálny genóm pochádza od matky, čím je daná matrilineárna dedičnosť chorôb spôsobených mutáciami mtDNA⁽⁴⁾.

Mitochondrie sú pod duálnou kontrolou nukleárneho a mitochondriálneho genómu. Cirkulárna molekula mtDNA kóduje 13 proteínov respiračného komplexu a molekuly ribonukleových kyselín (RNA) (2 molekuly ribozómovej RNA a 22 molekúl transportnej RNA), ktoré sa zúčastňujú v procese translácie v mitochondriách. Ostatné proteíny mitochondrií (DNA a RNA polymerázy, zvyšné podjednotky respiračného reťazca, enzýmy a proteíny regulujúce mtDNA) sú kódované v jadrovej DNA. Po syntéze v cytoplazme sú transportované na miesto svojej funkcie do mitochondrií⁽⁵⁾.

Za normálnych okolností sú všetky molekuly mtDNA (nemutované, tzv. wild-typ) v bunke identické. Tento stav sa nazýva homoplazmia. Bunky pacientov s chorobami spôsobenými mutáciami mtDNA obsahujú zmes molekúl normálnej (tzv. wild-type) a mutovanej mtDNA. Tento jav sa nazýva heteroplazmia a je udávaný v percentách mutovanej mtDNA (napr. bunka s 60%-nou heteroplazmiou obsahuje 60% mutovanej a 40% normálnej mtDNA). Heteroplazmia v jednotlivých tkanivách organizmu nemusí byť rovnaká. Závisí na čase vzniku mutácie v priebehu vývoja organizmu. Ovplyvňuje ju aj náhodná segregácia mitochondrií v procese mitózy. Hodnota heteroplazmie,

pri ktorej nastáva kritická porucha syntézy ATP s následnou dysfunkciou postihnutého orgánu, nie je rovnaká u všetkých buniek. Energeticky náročnejšie bunky (nervové bunky, kostrový sval, myokard, bunky proximálneho tubulu obličiek) majú nižší tkanivový prah a k manifestácii ich dysfunkcie pri deplécii ATP dochádza pri nižšej hodnote heteroplazmie. Všetky tieto faktory (mitotická segregácia, heteroplazmia a tkanivový prah) sa podieľajú na pestrom klinickom obraze u nositeľov tej istej mutácie mtDNA^(1,6).

Jednou z najčastejších mutácií mtDNA je bodová mutácia A3243G, ktorá sa nachádza v oblasti kódujúcej transportnú tRNA^{Leu(UUR)} pre aminokyselinu leucín. Prevalencia tejto mutácie v dospeljej populácii Fínska je až 16/100 000⁽⁷⁾. Iní autori udávajú jej frekvenciu v populácii až 236/100 000⁽⁸⁾.

Klinický obraz

Klinické prejavy mutácie A3243G sú veľmi heterogénne. Nositeľ tejto mutácie môže byť aj klinicky asymptomatický. Mutácie A3243G však bývajú aj príčinou dobre definovaných mitochondriálnych syndrómov, ako sú MELAS,

MERRF, MELAS/MERRF overlap, chronická externá oftalmoplégia, MIDD (maternally inherited diabetes and deafness), Leighov syndróm a Kearnsov-Sayreho syndróm. Okrem týchto dobre definovaných mitochondriálnych syndrómov sa môže prejaviť aj v podobe tzv. ne-syndromických mitochondriopatií, ako sú hypertrofická kardiomyopatia, pankreatitída, zlyhanie obličiek, „cluster headache“ a tzv. „floppy infant“⁽⁹⁾.

Najznámejším prejavom vyššie uvedenej mutácie je MELAS. Prvýkrát bol popísaný v roku 1984 ako syndróm charakterizovaný mitochondriálnou myopatiou, encefalopatiou, laktátovou acidózou a stroke-like epizódami⁽¹⁰⁾. Mutácia A3243G je zodpovedná za 80 % prípadov MELAS syndrómu, v 10 % sa jedná o mutáciu T3271C. Ostatné mutácie spôsobujúce MELAS syndróm sú zriedkavé⁽¹¹⁾.

Choroba sa málokedy prejaví vo včasnom detstve v podobe zaostávania v raste, hypotóniou, psychomotorickou retardáciou a epileptickými záchvatmi⁽¹²⁾. V typickom prípade ochorenie začína po normálnom priebehu včasného psychomotorického vývinu, najčastejšie medzi 5. a 15. rokom prejavmi myopatie, bolesťami hlavy a epileptickými záchvatmi. Začiatok choroby pred 3. a po 40. roku života je veľmi zriedkavý^(13,14).

Poškodenie priečne pruhovaného svalstva väčšinou nebýva v klinickom obraze dominantným. Najčastejšie sa prejavuje intoleranciou fyzickej záťaže, slabosťou, myalgiami pri predilekčnom postihnutí proximálnych svalových skupín. Zriedka sa môže manifestovať ptózou alebo progresívnou externou oftalmoplégiou^(1,15,16).

Prejavom poškodenia srdcového svalu bývajú kardiomyopatie (hlavne hypertrofická), prevodové poruchy (Wolfov-Parkinsonov-Whiteov syndróm, ramienkové blokády) a nešpecifické zmeny ST segmentu na EKG^(17,18). Lézia hladkej svaloviny sa môže prejavíť paralytickým ileom⁽¹⁹⁾.

Pojem encefalopatia pri MELAS syndróme najčastejšie zahŕňa postupný rozvoj kognitívnych porúch po prekonaní opakovaných stroke-like epizód, epileptické záchvaty a bolesti hlavy migrenózneho charakteru. Jednoznačná definícia encefalopatie pri syndróme MELAS však doposiaľ prijatá nebola^(11,14). Najdramatickejším prejavom, ktorý najviac ovplyvňuje morbiditu a mortalitu pacientov s MELAS syndrómom, sú stroke-like epizódy. Pojem sa používa na označenie prechodného (niekoľko hodín až týždňov trvajúceho), rekurentného neurologického deficitu pripomínajúceho cievnu mozgovú príhodu. Stroke-like epizódy postihujú najčastejšie okcipito-parietálnu oblasť, menej často temporálne a frontálne laloky v pomere 8 : 4 : 2⁽²⁰⁾.

Manifestujú sa hemianopsiou alebo kortikálnou slepotou, hemiparézou, ziedka alexiou alebo afáziou⁽¹³⁾. Podľa niektorých autorov je mutácia A3243G zodpovedná za 6 % okcipitálnych ischemických cievnych mozgových príhod u ľudí do 45. roku života⁽²¹⁾. Prejavom stroke-like epizódy môžu byť psychické zmeny v podobe perzistujúcej zmätenosti, agresívneho správania alebo psychotických prejavov⁽²²⁾. Predzvestou stroke-like epizódy býva často i cefalea

Tabuľka 2. Najčastejšie mitochondriálne syndrómy a ich charakteristika^(1,3)

Akronym	Názov	Hlavné prejavy	Viscerálne prejavy
MELAS	mitochondriálna myopatia encefalopatia s laktátovou acidózou a stroke-like epizódami	stroke-like epizódy pred 40. rokom života, epileptické záchvaty, demencia, „ragged red“ vlákna, laktátová acidóza	DM, KMP, poruchy srdcového rytmu, ileus, poškodenie proximálneho tubulu, hypotyreóza, hypertyreóza
MERRF	syndróm myoklonickej epilepsie asociovaný s výskytom „ragged red fibres“	progresívna myoklonická epilepsia, cerebellárna ataxia, myopatia	DM, KMP, poruchy srdcového rytmu, pseudo-obštrukcia čreva, steatóza pečene, pancytopénia
NARP	syndróm neuropatie, ataxie a retinitis pigmentosa	neurogénna svalová slabosť, ataxia, pigmentová degenerácia sietnice	KMP
KSS	Kearnsov-Sayreho syndróm	progresívna externá oftalmoplégia začínajúca pred 20. rokom života, pigmentová degenerácia sietnice, hyperproteïnurachia > 1 g/l, mozočkový syndróm, srdcový blok, hypakúza	DM, hypoparatyreóza, osteoporóza, amenorea, Hashimotova tyreoiditída, hepatopatia, Toni-Derbechachia > 1 g/l, mozočkový syndróm, srdcový blok, hypakúza
MNGIE	syndróm mitochondriálnej neurogastrointestinálnej encefalomyopatie	myopatia, epizódy gastrointestinálnej pseudo-obštrukcie, neuropatia, CPEO	
Pearson	Pearsonov syndróm	sideroplastická anémia v detstve, pancytopénia, exokrinná insuficiencia pankreasu (malabsorpcia)	
CPEO	chronická progresívna externá oftalmoplégia	ptóza, chronická progresívna externá oftalmoplégia	poruchy srdcového rytmu
LHON	Leberova hereditárna optická neuropatia	subakútna bolestivá strata zraku	poruchy srdcového rytmu
LS	Leighov syndróm	subakútna encefalopatia s cerebellárnou a kmeňovou symptomatológiou v ranom detstve	

Legenda:

KMP – kardiomyopatia; DM – diabetes mellitus.

migrenózneho charakteru, nauzea alebo epileptické záchvaty^(13,23). Bolesť hlavy sprevádzajúca stroke-like epizódu má progresívny perzistujúci charakter a zvyčajne trvá viac ako týždeň⁽²²⁾.

Klinické prejavy polyneuropatie sa vyskytujú u 50 % a patologické vodivostné štúdie u 77 % pacientov s MELAS syndrómom⁽²⁴⁾. Častou súčasťou MELAS syndrómu býva hypakúza. Ide o kochleárnu poruchu pri poškodení stria vascularis. Býva asymetrická, postupne nastupujúca a progredujúca s čiastočnými relapsami⁽¹³⁾.

Jedinou manifestáciou mutácie A3243G môže byť i diabetes mellitus (DM). Najčastejšie sa jedná o diabetes mellitus (DM) 2. typu, aj keď bol popísaný aj podobný fenotypový prejav ako pri DM 1. typu⁽²⁵⁾. Koincidenca DM a hluchoty sa nazýva syndróm MIDD (**maternally inherited diabetes and deafness**)^(26,27). Tieto základné príznaky môže sprevádzať aj poškodenie ďalších orgánov. Klinické prejavy mitochondriálnej mutácie A3243G sú v **tabuľke 3**^(9,13).

Patogenéza stroke-like epizód

Presný mechanizmus vzniku stroke-like epizódy zatiaľ nie je úplne objasnený. Najstaršia, tzv. ischemická vaskulárna teória, je založená na mikroskopickom náleze abnormálnych mitochondrií v endoteli a v hladkej svalovine drobných mozgových ciev (tzv. mitochondriálna angiopatia). Predpokladá poruchu cievnej autoregulácie v dôsledku poškodeného energetického metabolizmu⁽²⁸⁾. Druhá teória akcentuje primárny defekt tvorby energie (oxidatívnej fosforylácie) priamo v bunkách mozgovej glie a neurónoch (tzv. mitochondriálna cytopatia)⁽²⁹⁾.

Zaujímavé vysvetlenie patogenézy stroke-like epizódy, spájajúce oba predchádzajúce mechanizmy, podávajú ja-

Tabuľka 3. Klinické prejavy mutácie mtDNA A3243G (podľa 3,13)

Centrálny nervový systém	Srdce
stroke-like epizódy	hypertofická 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	hypertelorizmus
Ucho	Obličky
hypakúza	fokálna segmentálna glomeruloskleróza
Priečne pruhovalé svaly	nefrotický syndróm
intolerancia fyzickej záťaže, slabosť	tubulárna dysfunkcia
myalgie	Endokrinný systém
progresívna externá oftalmoplégia	hypopituitarizmus
Gastrointestinálny systém	Hashimotova tyreoiditída
paralytický ileus	hypoparatyreóza
obstipácia, hnačka	diabetes mellitus
zvracania	Addisonova choroba

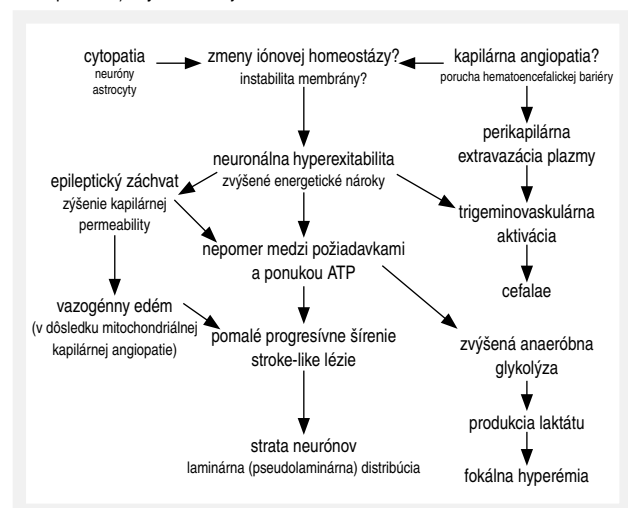
ponskí autori. Za kľúčovú v patogenéze stroke-like epizódy považujú neuronálnu hyperexcitabilitu, ktorá vzniká pri membránovej instabilite a poruche extracelulárnej iónovej homeostázy. Na ich vzniku sa pravdepodobne podieľa nedostatočná tvorba energie pri mitochondriálnej dysfunkcii (mitochondriálna cytopatia) a porucha hematoencefalickej bariéry. Vzniknutá epileptická aktivita zvyšuje permeabilitu hematoencefalickej bariéry a vznik vazogénneho edému. Predpokladá sa, že pomalé zväčšovanie rozsahu stroke-like lézie je spôsobené depolarizáciou susedných neurónov. Poškodenie najvulnerabilnejších neurónov vyústi do vzniku laminárnej nekrózy. Za príčinu migrenóznych bolestí hlavy, ktoré sprevádzajú stroke-like epizódu, sa pokladá, podobne ako pri migréne, dráždenie zakončení nervus trigeminus v leptomeningeálnych cievach. Predpokladaný mechanizmus vzniku stroke-like epizódy je na **obrázku 1**⁽¹¹⁾.

Diagnostika

Pri plne vyjadrenom klinickom obraze MELAS syndrómu je diagnostika jednoduchšia. Pre potvrdenie diagnózy sa v minulosti okrem prítomnosti charakteristických klinických príznakov (stroke-like epizódy pred 40. rokom života, encefalopatia charakterizovaná epileptickými záchvatmi a demenciou, laktátová acidóza a/alebo nález „ragged-red“ svalových vlákien) vyžadovala prítomnosť aspoň dvoch z troch pomocných kritérií, a sice normálny včasný vývoj, periodická cefalea alebo periodické zvracanie⁽³⁰⁾.

„Ragged-red“ vlákna sú typickým histologickým nálezom pri mitochondriálnych myopatiách. Ide o subsarkolemálne nahromadenie mitochondrií v myocytoch, ktoré sa farbja pri farbení Gomoriho trichrómom. Podľa niektorých autorov však chýbajú až u tretiny pacientov s MELAS syndrómom, takže ich neprítomnosť diagnózu úplne nevyklučuje⁽¹⁶⁾. Častým laboratórnym nálezom pri MELAS syndróme je laktátová acidóza. V priebehu epizódy dochádza k postupnému zvyšovaniu laktátu v sére. Normál-

Obrazok 1. Predpokladaný mechanizmus vzniku stroke-like epizódy (spracované podľa⁽¹¹⁾). Vysvetlenie je v texte.



ne hodnoty v úvode epizódy diagnózu MELAS syndrómu nevyklučujú⁽¹³⁾.

V súčasnosti diagnózu umožňujú jednoznačne potvrdiť či vyvrátiť genetické vyšetrenie. Prítomnosť mutácií mtDNA sa najčastejšie stanovuje vo vzorke venóznej krvi a/alebo v stere bukálnej sliznice. Najčastejšie používanou metódou na dôkaz majoritnej mutácie A3243G je RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Jej nevýhodu predstavuje nižšia citlivosť, keďže minimálne percento heteroplazmie merateľné touto metódou je 5%. Oveľa presnejšou a citlivejšou je technika RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction), ktorá dokáže už 1%-nú heteroplazmiu⁽³¹⁾.

Dôležitou súčasťou diagnostiky MELAS syndrómu sú zobrazovacie metódy. Postihnutá časť mozgu pri stroke-like epizóde sa môže u 34-80% pacientov pri CT vyšetrení zobrazovať ako hypodenzné ložisko. Nepřítomnosť fokálnych hypodenzných zmien teda začínajúcu stroke-like epizódu úplne nevyklučuje. Jediným nálezom v úvode stroke-like epizódy a v období medzi stroke-like epizódami pri CT vyšetrení mozgu môžu byť symetrické kalcifikáty v bazálnych gangliách (cca 50% pacientov) a mozgová atrofia (33-43% pacientov)⁽¹³⁾.

Detailnejší obraz o zmenách v mozgu pri stroke-like epizóde poskytuje magnetická rezonancia. Neurorádiologickým korelátom stroke-like epizódy býva postupne sa rozširujúca hyperintenzita v DWI (diffusion weighted imaging), FLAIR (fast fluid-attenuated inversion recovery) a T2 váženom obraze lokalizovaná hlavne v kortexe. V T1 váženom obraze je patologická zóna v akútnom štádiu hypointenzitná. Tieto zmeny môžu byť sprevádzané miernym edémom, prípadne hemorágiou. Jedným z rozlišovacích znakov od mozgovej ischémie je, že postihnutie prestupuje hranice vaskulárnych teritórií⁽¹¹⁾. V subakútnom štádiu možno v T1 váženom obraze v mieste poškodenia pozorovať hyperintenzívny kortikálny lem zodpovedajúci kortikálnej laminárnej nekroze^(11,32). Metabolizmus mozgového tkaniva možno posúdiť tiež protónovou MR spektroskopiou, pri ktorej sa zisťuje zvýšená koncentrácia laktátu (marker anaeróbného metabolizmu) nielen v samotnom stroke-like ložisku, ale aj v inak normálne vyzerajúcom mozgovom tkanive⁽³³⁾.

Po stanovení diagnózy je nevyhnutné doplniť ďalšie pomocné vyšetrenia v rámci pátrania po postihnutí ďalších orgánov (elektrokardiografia, echokardiografia, brušná ultrasonografia, očné vyšetrenie, audiometria, endokrinologické vyšetrenie).

Diferenciálna diagnostika

Od syndrómu MELAS treba odlišiť predovšetkým choroby s rýchlym rozvojom vyššie popísanej neurologickej symptomatológie, a to najmä u detí a mladých dospelých. Diferenciálne diagnózy zahŕňajú predovšetkým ischemické cievne mozgové príhody pri vaskulitidách, trombofilných stavoch, hyperlipoproteinémiách, kosáčikovitej anémii, myxóme ľavej predsieni, otvorenom foramen ovale, tromboze mozgových splavov alebo moya-moya syndróme. O syndróme MELAS treba uvažovať u pacientov s kompli-

kovanou migrénou⁽³⁴⁾. Stroke-like epizóda môže prebiehať tiež pod obrazom herpetickej encefalítidy⁽³⁵⁾.

Liečba

Z nemedikamentózných postupov sa odporúča vyhýbať situáciám, pri ktorých dochádza k zvyšovaniu energetických nárokov organizmu. Pacienti by sa mali vyhýbať pre nich neobvyklej fyzickej námahe, extrémnym teplotám, hypoglykémii, dlhšiemu hladovaniu a predchádzať infekciám⁽³⁶⁾. Samozrejmosťou je antiepileptický režim.

V liečbe MELAS syndrómu sa skúšalo množstvo látok v individuálnych prípadoch alebo malých klinických štúdiách. Konsenzus v liečbe MELAS syndrómu zatiaľ neexistuje. Skúšané lieky patria hlavne do skupiny vitamínov a kofaktorov (napr. ubichinón, nikotínamid, riboflavin, koenzým Q₁₀) či vychytávačov voľných radikálov (edaravon)^(11,13). Od v minulosti často podávaného dichloroacetátu sa pre jeho sporný terapeutický efekt a častý rozvoj polyneuropatie už postupne ustupuje⁽³⁷⁾. Dobrý liečebný výsledok sa pozoroval pri podávaní L-arginínu. Po jeho perorálnej aplikácii v medzizáchvatovom období bol vykázaný pokles frekvencie a trvania stroke-like epizód. Intravenózna aplikácia v úvode stroke-like epizódy skracať trvanie jej príznakov⁽³⁸⁾.

Terapeutickým problémom môže byť cefalea migrenózneho charakteru sprevádzajúca stroke-like epizódu. Zvyčajne nereaguje na bežné analgetiká. V jej liečbe sa osvedčil subkutánne aplikovaný sumatriptan⁽³⁹⁾. Dôležitou súčasťou menežmentu pacienta s MELAS syndrómom je aj antiepileptická liečba. Pri predpokladanej úlohe neuronálnej hyperexcitability v patogenéze stroke-like epizódy niektorí autori uvažujú o včasnom nasadení antiepileptickej liečby aj pri absencii epileptických záchvatov. Preferované antiepileptikum neexistuje, ale nedoporučuje sa podávanie valproátu, ktorý paradoxne zvyšuje frekvenciu záchvatov^(11,40). Ku komplexnej liečbe MELAS syndrómu⁽⁴¹⁾ patrí i liečba ostatných pridružených chorôb (napr. diabetes mellitus, hypakúza, kardiomyopatia).

Záver

MELAS syndróm predstavuje závažnú chorobu postihujúcu mladých ľudí. Jej najzávažnejším a najtypickejším prejavom sú opakované stroke-like epizódy často sprevádzané epileptickými záchvatmi a migrenóznymi bolesťami hlavy. Klinický obraz môžu dokresľovať prejavy postihnutia ďalších orgánov. Diagnostika MELAS syndrómu bola v minulosti založená na prítomnosti klinických prejavov, na dôkaze laktátovej acidózy a „ragged red“ vlákien. V súčasnosti je diagnózu MELAS syndrómu nevyhnutné potvrdiť genetickým vyšetrením, ktoré sa vykonáva pre celé Slovensko v laboratóriu DIABGENE v Ústave experimentálnej endokrinológie SAV v Bratislave (<http://www.diabgene.sk> alebo e-mail: diabgene@savba.sk).

Podakovanie

Tento článok vznikol aj vďaka finančnej podpore Laboratória diabetu a DIABGENE ÚEE SAV prostredníctvom

grantu MZ SR v rámci projektu Zavedenie DNA diagnostiky a skrining monogénne podmienených foriem cukrovky na Slovensku a vďaka grantu APVV-51-014205.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Miroslav Žigrai, PhD.
I. Interná klinika SZU, FNŠP Bratislava
FN akad. L. Déreza
Limbová 5, 833 05 Bratislava
e-mail: zigraimiroslav@hotmail.com

Literatúra

1. Bednařík J, Gaillyová R, Kadaňka Z, et al. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton 2001: 472.
2. Gasser T, Dichgans M, Finsterer J, et al. EFNS task force on molecular diagnosis of neurologic disorders. Guidelines for the molecular diagnosis of inherited neurological diseases. Second of two parts. Eur J Neurol 2001; 8: 407-424.
3. Finsterer J. Overview on visceral manifestation of mitochondrial disorders. Neth J Med 2006; 64: 61-71.
4. Manfredi G, Thyagarajan D, Papadopoulou LC, et al. The fate of human sperm-derived mtDNA in somatic cells. Am J Hum Genet 1997; 61: 953-960.
5. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Emery AEH (eds). Emory and Rimoin's Principles and practice of medical genetics. London: Churchill Livingstone 1997.
6. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. Nat Rev Genet 2005; 6: 389-402.
7. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. Am J Hum Genet 1998; 6: 447-454.
8. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. Mitochondrion; 2007; 7: 230-233.
9. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} (UUR) mutation. Acta Neurol Scand 2007; 116: 1-14.
10. 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: 481-488.
11. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. Curr Neurovasc Res 2005; 2: 29-45.
12. Desnuelle C, DiMauro S. Mitochondrial disorders from pathophysiology to acquired defects. Paris: Springer-Verlag 2002: 325 s.
13. Thambisetty M, Newman NJ, Glass JD, et al. A practical approach to the diagnosis and management of MELAS: case report and review. Neurologist 2002; 8: 302-312.
14. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS): current concepts. J Child Neurol 1994; 9: 4-13.
15. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. Neurology 1992; 2: 545-550.
16. Kärppä M, Herva R, Moslemi A, et al. Spectrum of myopathic findings in 50 patients with the 3243G mutation in mitochondrial DNA. Brain 2005; 128: 1861-1869.
17. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease. Eur Heart J 2003; 24: 280-288.
18. Wortmann SB, Rodenburg RJ, Backx AP, et al. Early cardiac involvement in children carrying the A3243G mtDNA mutation. Acta Paediatr 2007; 96: 450-451.
19. Chang TM, Chi CS, Tsai CR, et al. Paralytic ileus in MELAS with phenotypic features of MNGIE. Pediatr Neurol 2004; 31: 374-377.
20. Allard JC, Tilak S, Carter AP. CT and MRI in MELAS syndrome Am J Neuroradiol 1988; 9: 1234-1238.
21. Majmaa K, Turkka J, Kärppä M, et al. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. Neurology 1997; 49: 1331-1334.
22. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS - Implication of neurovascular cellular mechanism. J Neurol Sci 2007; 257: 126-138.
23. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. Neurology 1992; 42: 545-550.
24. Kauffmann P, Pascual JM, Anziska Y, et al. Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation. Arch Neurol 2006; 63: 746-748.
25. Guillausseau PJ, Dubois-Laforge D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (Maternally Inherited Diabetes and Deafness or MIDD). Diabetes Metab 2004; 30: 181-186.
26. Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. Am J Med Genet 2002; 115: 66-70.
27. Maassen JA, Janssen GM, Lemkes HH. Mitochondrial diabetes mellitus. J Endocrinol Invest 2002; 25: 477-484.
28. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: Clinical and pathological correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. Neurology 1996; 46: 223-227.
29. Molnar JM, Valikovics A, Molnar S, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. Neurology 2000; 55: 544-548.
30. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. Neuromuscul Disord 1992; 2: 125-135.
31. Singh R, Ellard S, Hattersley A, et al. Rapid and sensitive real time polymerase chain reaction method for detection and quantification of 3243>G mitochondrial point mutation. J Mol Diagn 2006; 8: 225-229.
32. Yoneda M, Maeda M, Kimura H, et al. Vasogenic edema in MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. Neurology 1999; 53: 2182-2184.
33. Möeller HE, Kurlmann G, Pützler M, et al. Magnetic resonance spectroscopy in patient with MELAS. J Neurol Sci 2005; 229-230: 131-139.
34. www.genetest.org.
35. Sharfstein SR, Gordon MF, Libman RB, et al. Adult-onset MELAS presenting as herpes encephalitis. Arch Neurol 1999; 56: 241-243.
36. Donovan T. Mitochondrial encephalomyopathy: a rare genetic of sensorineural hearing loss. Ann Otorhinolaryngol 1995; 104: 786-791.
37. Kaufmann P, Engelstad Y, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: A randomized, controlled clinical trial. Neurology 2006; 66: 324-330.
38. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-Arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. Neurology 2005; 64: 710-712.
39. Iizuka T, Sakai F, Endo M, et al. Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome. Neurology 2003; 61: 577-578.
40. Lin CM, Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. Metab Brain Dis. 2007; 22: 105-109.
41. Žigrai M, Staník J, Gašperiková D, et al. Syndróm MELAS a mitochondriálny diabetes: Rôzne ochorenia s rovnakým genetickým základom (Prehľad problematiky a popis prípadu). Diabetes a obezita 2007; 7: 22-39.