

ГУ «Крымский государственный медицинский
университет им.С.И. Георгиевского»

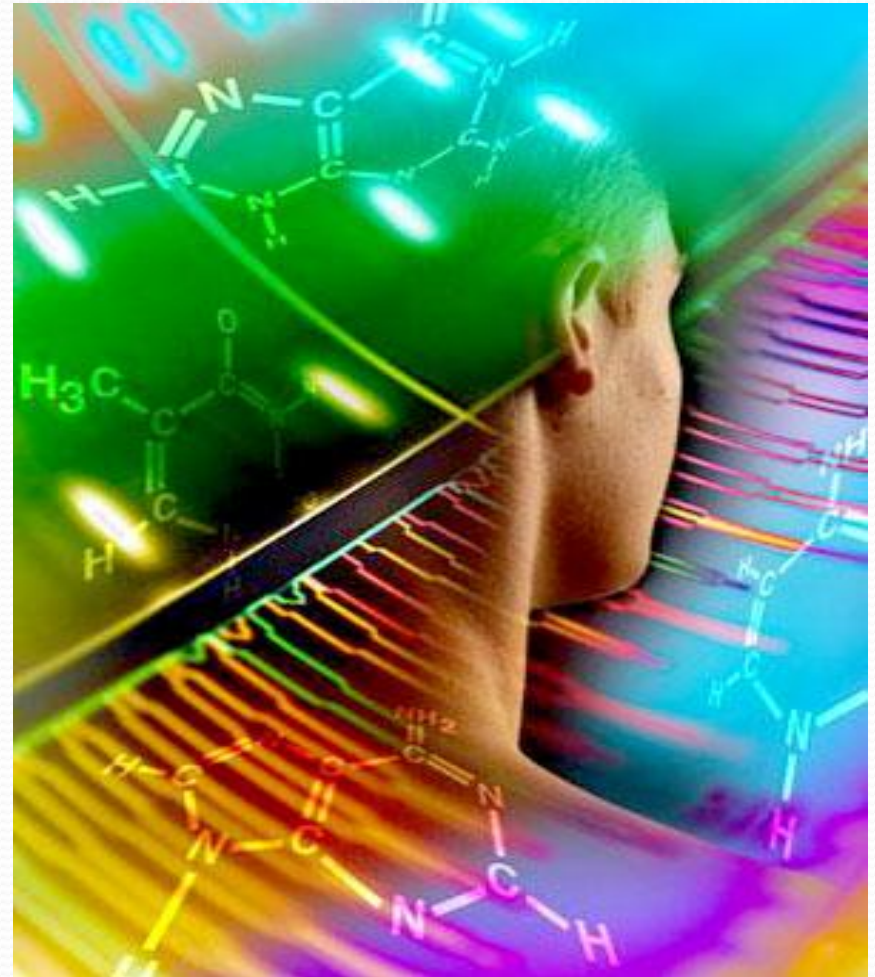
Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных
болезней

Синдром MELAS

Выполнила студентка 503 группы I Медицинского факультета Могилевская А.А.

Синдром MELAS

- (англ. *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes* — «митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды») — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся проявлениями, перечисленными в названии, и сопровождается полиморфной симптоматикой — диабетом, судорогами, снижением слуха, сердечными заболеваниями, низким ростом, эндокринопатиями, непереносимостью физических нагрузок и нейropsихиатрическими отклонениями.



История

- Синдром MELAS впервые выделен в нозологически самостоятельную форму S. Pavlakis и соавт. в 1984 г..
- Однако есть основания предполагать, что заболевание было описано раньше под названием "семейная полиодистрофия, митохондриальная миопатия, лактацидемия".
- К 1994 г. в литературе опубликовано 110 наблюдений синдрома MELAS.



Распространенность

- В зависимости от популяции частота колеблется от 10,2 на 100000 до 16,3 на 100000 взрослого населения.



Этиология, патогенез

- MELAS относится к митохондриальным заболеваниям.
- Синдром развивается в результате точечных мутаций митохондриальной ДНК.
- Выявлена локализация 3 точечных мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS: две - в транспортной РНК и одна - в цитохром с-оксидазе.

Соотношение полов



1:1

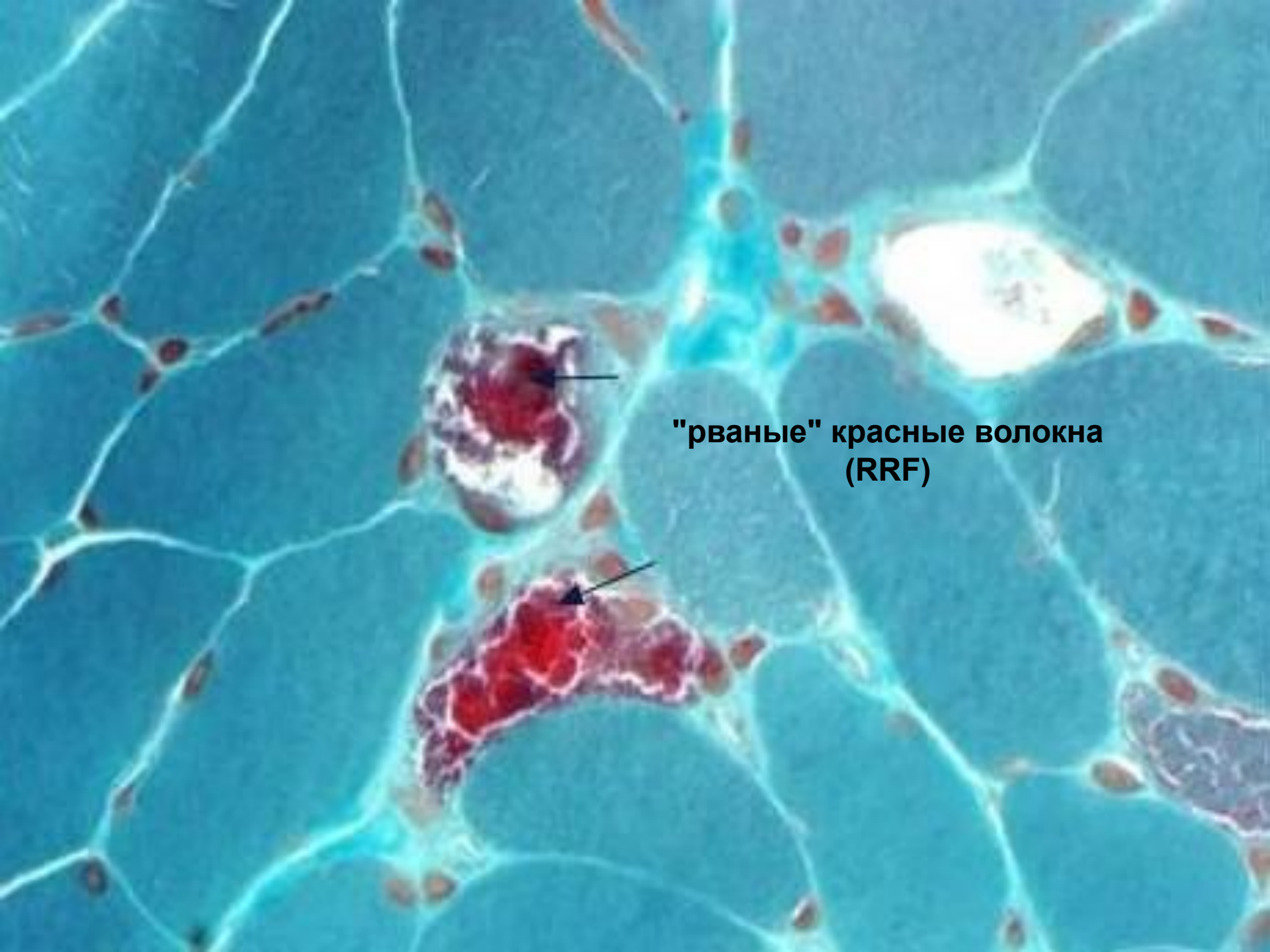
Тип наследования

- Чаще синдром наследуется по материнской линии, за исключением новых мутаций, которые впервые возникли в семье.



Патоморфологические изменения

- Характерным патоморфологическим признаком синдрома MELAS, как и ряда других митохондриальных энцефаломиопатий (синдромов Кернса - Сейр, MERRF и др.), являются **"рваные" красные волокна (RRF)**, которые проявляются в мышечной ткани при модифицированном окраске трихромом по Гомори. Они являются морфологическим субстратом повреждения митохондриальной ДНК и образуются вследствие пролиферации аномальных митохондрий.
- Красные "рваные" волокна являются следствием мутаций, повреждающих гены транспортной РНК и приводят к нарушению внутримитохондриального синтеза белка.
- Показано, что такие морфологические характеристики мышечной ткани, как наличие сосудов с высокой активностью сукцинатдегидрогеназы и значительное количество цитохром с-оксидазопозитивных мышечных волокон, является характерной особенностью синдрома MELAS, которые позволяют дифференцировать его от синдромов Кернса-Сейр и MERRF.
- Одной из специфичнейших признаков повреждения мозга при данной болезни является наличие старых и новых очагов инфарктов.



**"рваные" красные волокна
(RRF)**

Клиническая картина

- Первые признаки чаще появляются в возрасте **6-10 лет**, хотя возможны как более раннее начало заболевания (до 2 лет), так и более поздний (21-40 лет). До появления первых признаков заболевания большинство больных развивается нормально.
- **Начальные клинические проявления:** судороги, рецидивирующие головные боли, рвота, анорексия, непереносимость физической нагрузки, психические нарушения, неврологические симптомы (парезы, атаксия и др.).

Клиническая картина

- **Непереносимость физических нагрузок**, после которых ухудшается самочувствие, появляется мышечная слабость, иногда миалгии.
- **Инсультоподобные эпизоды** проявляются рецидивирующими приступами головной боли, головокружением, развитием очаговой неврологической симптоматики (парезы, параличи конечностей, черепных нервов), коматозное состояние.
- **Судороги** при синдроме MELAS очень вариабельны-фокальные пароксизмы, генерализованные тонико-клонические, миоклонии. Судороги мало чувствительны к противосудорожным терапии.

Клиническая картина

- Деменция, обычно, развивается вместе с прогрессированием заболевания, но относительно редко она выступает в роли манифестного симптома.
- **Миопатический симптомокомплекс** (мышечная слабость, быстрая утомляемость, иногда гипотрофия).
- При раннем дебюте заболевания его ход более злокачественный. Так, при дебюте MELAS до 20 лет летальность составляет 30%.

Основные диагностические критерии:

- непереносимость физических нагрузок;
- начало заболевания до 40 лет (чаще до 20 лет);
- инсультоподобные эпизоды;
- судороги;
- "рваные" красные волокна в биоптатах скелетных мышц;
- лактат-ацидоз;
- прогрессирующая деменция;
- миопатический синдром;
- низкорослость;
- глухота.

Дополнительные

диагностические критерии:

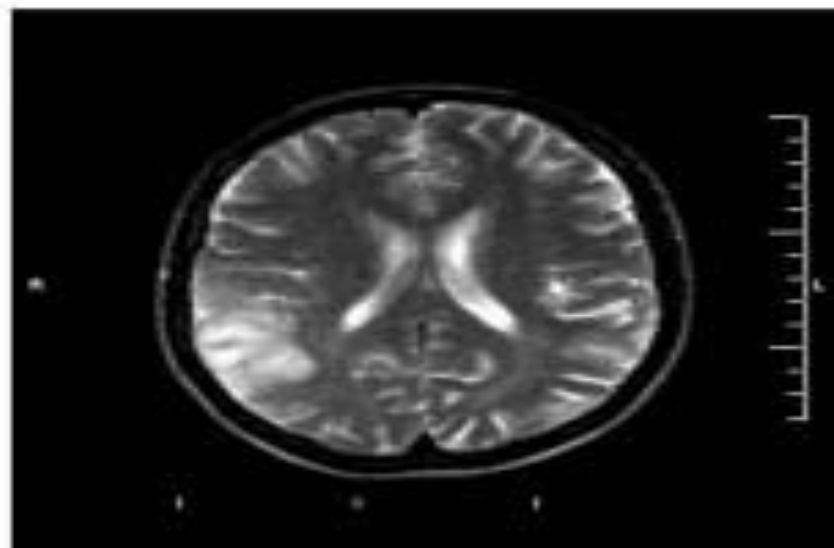
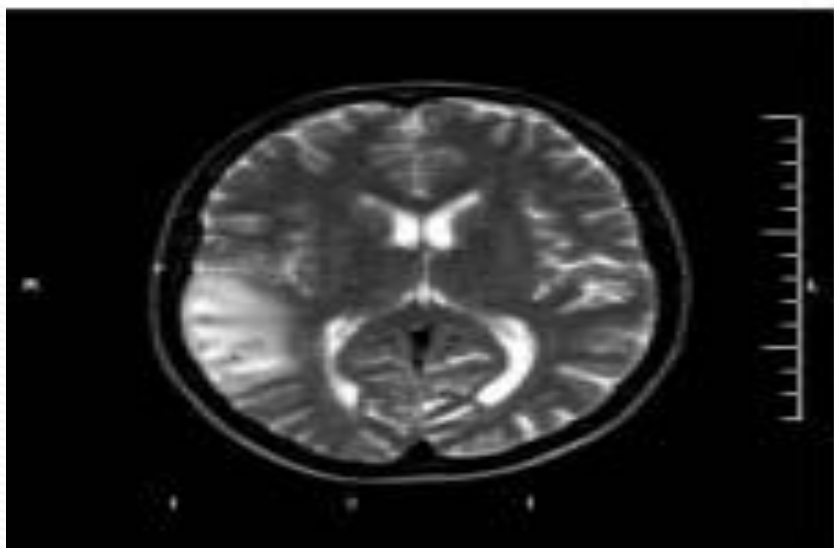
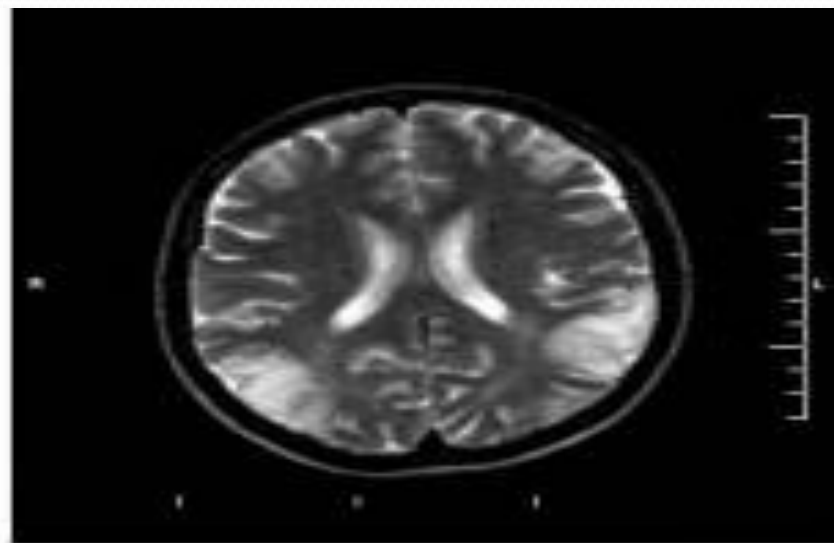
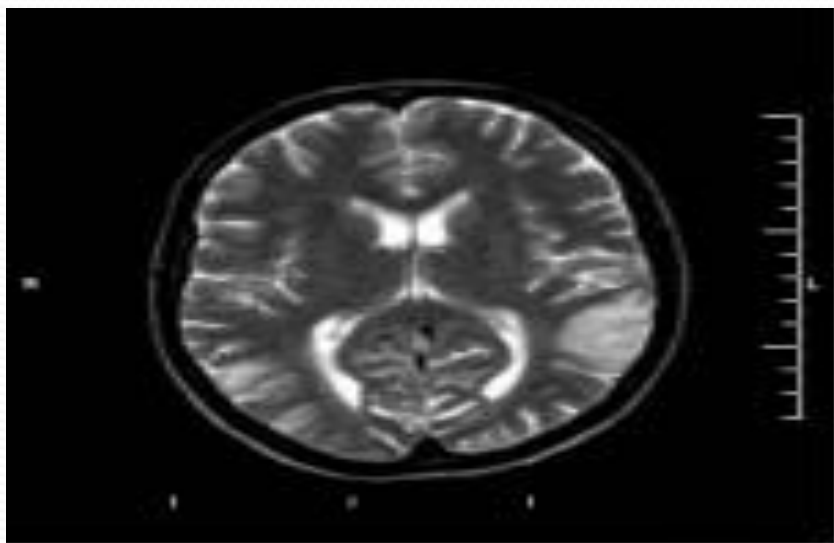
- кальцификация базальных ганглиев при компьютерной томографии (КТ) или магнитно - резонансной томографии (МРТ) головного мозга;
- атаксия;
- коматозные состояния;
- атрофия зрительных нервов;
- пигментный ретинит;
- синдром Вольфа - Паркинсона – Уайта;
- сердечная недостаточность;
- прогрессирующая наружная офтальмоплегия;
- нарушение проводимости сердца;
- сахарный диабет.

Данные лабораторных и функциональных исследований:

- Характерным признаком заболевания является выявление лактатацидоза в крови и спинномозговой жидкости. У половины больных в ликворе выявляется повышение уровня лактата и белка.
- Большое значение имеет **исследование ферментов дыхательной цепи**, чаще выявляются изменения в активности ферментов комплекса I.
- **ЭКГ:** могут выявляться нарушения сердечной проводимости, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- **КТ головного мозга:** зоны инфарктов чаще в гемисферы, реже в мозжечке, базальных ганглиях. Может наблюдаться кальцинация базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга.
- **Церебральная ангиография:** увеличение калибра сосудов (артерий, вен, капилляров).

МРТ головного мозга больной А., Т2взвешенные изображения. а, б – 1е исследование: симметричные очаги повышенной интенсивности сигнала в проекции теменных долей обоих полушарий. в, г – 2е исследование: в проекции височной и теменной долей правого полушария отмечается расширение зоны измененного МР сигнала.

В левом полушарии в проекции теменной доли размеры патологического очага заметно уменьшились.

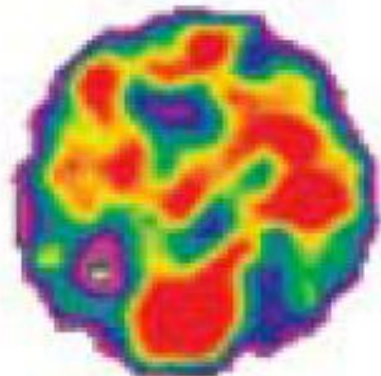


КТ головного мозга: в височной доле левого полушария с частичным распространением на теменную долю определяется очаг слабо пониженной плотности (стрелка). В обоих полушариях в области лентикулярных ядер и зрительных бугров определяются очаги повышенной плотности (кальцификаты).

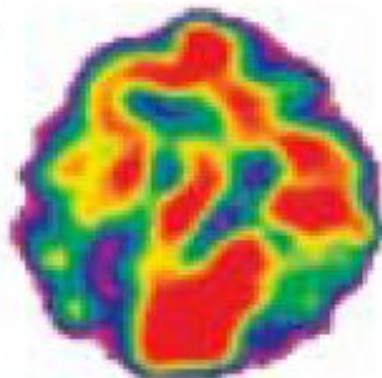


Исследование церебральной перфузии методом ОФЭКТ у больной А. а-в – исследование 12.11.2003 г. – зона низкой перфузии (синий и зеленый цвет) в височной области правого полушария (а) и высокой перфузии (красный цвет) в затылочных долях (б) и височной доле левого полушария (в). г-е – исследование 18.02.2004 г. – снижение перфузии в левой височной доле (е) по сравнению с предыдущим исследованием.

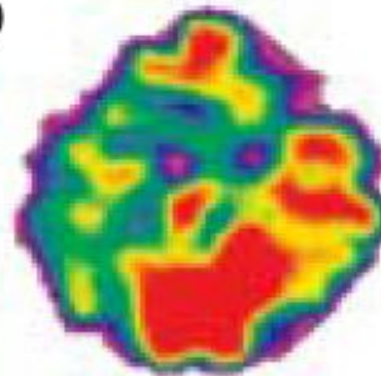
(а)



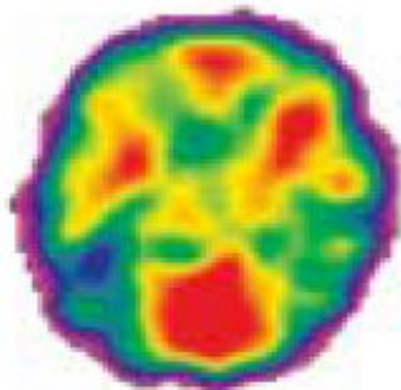
(б)



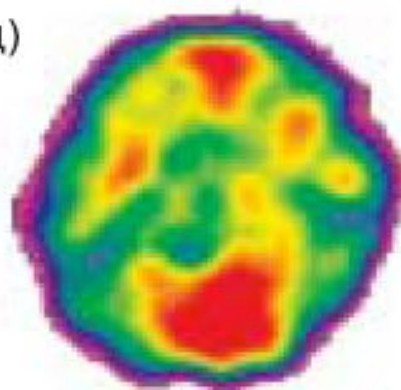
(в)



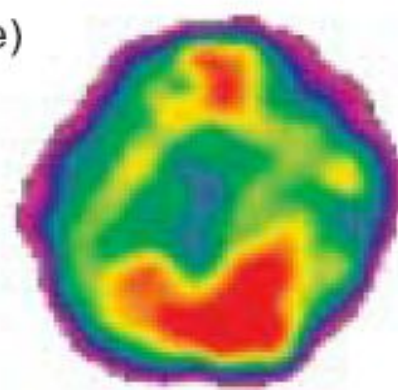
(г)



(д)



(е)




ДНК-диагностика:

- Поиск точечных мутаций в митохондриальной ДНК, характерных для синдрома MELAS.
- В большинстве случаев (80-90%) обнаруживается мутация в нуклеотиде 3243, где происходит замена аденина на гуанин в гене транспортной РНК для лейцина.
- Мутации характерные для синдрома MELAS могут проявляться у родственников пробанда при малосимптомно и асимптомно вариантах. Для того чтобы возникли клинические проявления синдрома MELAS, клон клеток с мутантным геном должен составлять от 56-до 95%.

Лечение

- Симптоматическое.
- Для коррекции биохимических дефектов используется коэнзим Q₁₀ (80 - 300 мг / сут), витамины K₁, K₃ - филлохинон (25 мг / сутки) и менадион (до 75 мг / сут), янтарная кислота (до 6 мг / сут), витамин C (2-4 г / сут) и другие витамины (рибофлавин, тиамин, никотинамид).
- Известно, что коэнзим Q₁₀ в физиологических условиях переносит электроны от комплексов I и II к комплексу III и содействует тем самым стабилизации дыхательной цепи, уменьшению уровня лактата и пирувата. Витамины K₁ и K₃, очевидно, способны выполнять функцию транспорта электронов на уровне I и III комплексов. Янтарная кислота обеспечивает передачу электронов II комплекса. Витамин C рассматривается как донор электронов IV комплекса, а также как важный антиоксидант. Кроме аскорбиновой кислоты, для предупреждения кислородно - радикального повреждения митохондриальных мембран назначается витамин E (300 - 500 мг / сутки).

Лечение

- С целью стимуляции синтеза АТФ предлагается использовать **идебенон** (90 - 180 мг / сут), который обладает свойством усиливать энергетический метаболизм в мозговой ткани.
 - Введение витаминов рибофлавина (100 мг / сутки) и никотинамида (до 1 г / сут) - предшественников коэнзимов НАД и ФАД, принимающих активное участие в окислительных процессах, также способствуют улучшению энергетической продукции митохондрий.
 - В связи со вторичным карнитинным дефицитом, больным назначают L-карнитин (до 100 мг / сутки).
 - С целью снижения уровня лактата в крови и спинно-мозговой жидкости используется дихлорацетата натрия (25-100 мкг / кг).
 - С помощью лабораторных тестов нужно проверить возможные нарушения функций эндокринной системы (сахарный диабет, гипопаратиреоз) и сердечно-сосудистой системы (блокада). При выявлении нарушений проводится их медикаментозная коррекция.
- 

Прогно

з

- Для жизни и выздоровления неблагоприятный.
- Лечение недостаточно эффективно.



Дифференциальный диагноз

- Другие митохондриальные заболевания (Синдром Кернса-Сейр, MERRF, синдром Лея (подострая некротизирующий энцефалопатия)), сахарный диабет, гипопаратиреоз, сердечные блокады, антифосфолипидный синдром, дефицит карнитина.
- Значительные трудности вызывает дифференцировку синдрома MELAS с такими нозологическим формам, как синдромы Кернса - Сейр и MERRF, особенно в начальной стадии болезни.

A photograph of several pink cosmos flowers against a clear blue sky. The flowers are in various stages of bloom, with some fully open and others as buds. The text is overlaid in the center of the image.

***Благодарю
за внимание!***