

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: MELAS (mitochondrialna encefalomiopatia, kwasica mleczanowa, epizody udaropodobne)

Synonimy: miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i epizody udaropodobne

OMIM: 540000

ORPHA kod: 550

ICD-10: G71.3412000

Definicja choroby

MELAS jest mitochondrialną encefalomiopatią, przebiegającą z kwasica mleczanową i nawracającymi epizodami udaropodobnymi, występującymi u młodych osób (<40 r.ż.). Choroba ma charakter postępujący. Jest to najczęstszy fenotyp choroby mitochondrialnej stwierdzany u dorosłych, wynikający z dysfunkcji mitochondriów (najczęściej w wyniku zaburzenia syntezy składowych kompleksów łańcucha oddechowego).

Rozpoznanie choroby stawia się na podstawie objawów klinicznych i biochemicznych (muszą wystąpić co najmniej dwa objawy z grupy A i co najmniej dwa objawy z grupy B):

- Kryteria A (2): ból głowy z wymiotami, drgawki, porażenie połowicze, ślepotą korową, ostre ogniskowe zmiany w neuroobrazowaniu;
- Kryteria B (2): podwyższony kwas mlekowy w surowicy i/ lub płynie mózgowo - rdzeniowym, w biopsji mm RRF, patogenna mutacja odpowiadająca za MELAS

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Dotychczas zidentyfikowano mutacje w 19 genach mitochondrialnych najczęstsza (stanowiąca około 80%) jest mutacja 3243A>G w genie mitochondrialnego tRNA Leu (UUR) (gen: MT-TL1). Mutacje te prowadzą do dysfunkcji mitochondrialnego tRNA, zaburzając syntezę białek mitochondrialnych. Ważne jest również określenie stopnia heteroplazmii – odsetek nieprawidłowego mtDNA (może on być różny w różnych tkankach).

Epidemiologia

Częstość występowania szacowana jest na 1:40.000. (1 – 9:100.000).

Opis kliniczny

Objawy kliniczne są wielonarządowe i mogą ujawnić się różnym wieku, ale rzadko poniżej 2 r.ż. i powyżej 40 r.ż. Objawy początkowe, które zazwyczaj występują 2 – 10 rż, to: niewydolność mięśni (osłabienie siły mięśniowej, nietolerancja wysiłku fizycznego), niedobór masy ciała i wzrostu, nawracające bóle głowy i wymioty, drgawki (71 – 96%). Epizody udaropodobne (SLEs) występują u 80 – 90% chorych, poprzedzać je mogą ból głowy, czy wręcz migrena. Objawy SLEs to przede wszystkim: afazja, zaburzenia widzenia korowe, osłabienie siły mięśniowej, niedowład, zaburzenia świadomości, drgawki. Zmiany w rezonansie magnetycznym (MRI) nie pokrywają się z zakresem unaczynienia poszczególnych tętnic mózgowych, są asymetryczne, głównie płat skroniowy, ciemieniowy i potyliczny, zazwyczaj ograniczony do istoty szarej, ale może również zająć istotę białą. Angio-MRI – jest prawidłowe. W spektroskopii MRI (MRS) stwierdza się obniżenie N-acetyloasparaginy (NAA) oraz pik kwasu mlekowego.

Wraz z postępem choroby i nawracającymi epizodami SLEs, może wystąpić opóźnienie/ zaburzenie rozwoju poznawczego/ demencję (40 – 90%), atrofia nerwów wzrokowych, głuchota, atrofia mózgu, zaburzenia motoryczne. Inne objawy, które mogą wystąpić u chorych z MELAS: kardiomiopatia przerostowa i zaburzenia rytmu serca (z. WPW, blok przedsionkowo – komorowy). Objawy miopatii dotyczą 73 – 100% chorych, głównie jako osłabienie siły mięśniowej, gorsza tolerancja wysiłku. W biopsji mm – włókna RRF, obniżona aktywność I i/ lub IV kompleksu. Możliwe są również zaburzenia endokrynologiczne: cukrzyca typu 1 lub 2, niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm hipogonadotropowy, niedoczynność przytarczyc, niedobór hormonu wzrostu.

Diagnostyka

W badaniach biochemicznych stwierdza się przede wszystkim podwyższone stężenie kwasu mlekowego w surowicy i płynie mózgowo – rdzeniowym oraz podwyższone stężenie alaniny.

W badaniach obrazowych OUN mogą być widoczne zmiany typu SLEs. Potwierdzeniem rozpoznania są badania genetyczne, w diagnostyce molekularnej należy uwzględnić różny stopień heteroplazmii w różnych tkankach chorego, pomocna może być analiza mtDNA izolowanego z nabłonka pęcherza moczowego (izolacja z komórek moczu).

Choroba uwarunkowana jest zmianą w mtDNA, dziedziczy się odmatczyńno, wobec czego wskazana jest diagnostyka krewnych od strony matki chorego pacjenta.

Leczenie

W MELAS, jak w innych chorobach mitochondrialnych, nie ma skutecznego, przyczynowego leczenia. Pacjenci często wymagają wielospecjalistycznej opieki:

- regularnej kontroli neurologicznej (padaczka, epizody udaropodobne),
- kardiologicznej (ryzyko kardiomiopatii i zaburzeń rytmu serca),
- endokrynologicznej (niedoczynność tarczycy i cukrzycy),
- okulistycznej (badanie pola widzenia, opadanie powiek)
- audiologicznej (ryzyko niedostuchu).

Pacjenci powinni regularnie przyjmować argininę (150 – 300 mg/kg/ dobę w 3 dawkach podzielonych) i/ lub cytrulinę (zmniejszają ryzyko epizodów SLEs), korzystne może być

podawanie koenzymu Q10 (dzieci: 5 – 10mg/kg/ dobę, dorośli: 200 – 400 mg/dobę w dawkach podzielonych) oraz kreatyny (dzieci: 100 mg/kg/ dobę, dorośli: 2 – 5 g/dobę w dawkach podzielonych) i L- karnityny (dzieci: 100 mg/kg/dobę, dorośli: 3 g/dobę w dawkach podzielonych).

Leczenie objawowe nie różni się od leczenia stosowanego w innych grupach chorych, należy jednak unikać wybranych leków: m.in. kwasu walproinowego, karbamazepiny, okskarmazepiny, fenytoiny, ostrożnie stosować propofol w znieczuleniu ogólnym, metforminy, statyn – patrz niżej. Zaleca się umiarkowane ćwiczenia aerobowe, unikanie przedłużonego głodzenia i stresu (m.in. unikanie ekstremalnego gorąca i zimna).

Szczepienia ochronne

Obowiązują ogólne zasady kwalifikacji do szczepień. Należy jednak pamiętać, że z racji postępującego charakteru choroby, której mogą towarzyszyć napady padaczkowe szczepienia często należy odroczyć. Wówczas wskazane jest zastosowanie strategii „kokonu” tzn. zaszczepienie najbliższych członków rodziny szczepionkami obowiązkowymi i zalecanymi.

Zalecenia szczególne

Leki, których należy unikać w chorobach mitochondrialnych:

- leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy (bezwzględnie przeciwwskazany w przypadku nieprawidłowego wariantu w genie POLG), barbiturany, fenobarbital, fenytpina, karbamazepina i okskarmazepina
- antybiotyki: gentamycyna, tetracyklina, chloramfenikol
- metformina, statyny, fibraty

haloperidol, chlorpromazyna, kwatępina, risperidon

- leki wywołujące bradykardię: amiodaron, karwedilol, betablokery (można stosować z dużą ostrożnością)

W czasie niemożność karmienia doustnego można podawać wlew 5% glukozy z jonami, unikać nadmiernej podaży glukozy

wyjątkiem jest występująca hipoglikemia, wówczas należy podać bolus 10% glukozy 2 ml/kg), wlew z glukozy jest też przeciwwskazany u pacjentów z deficytem dehydrogenazy pirogronianu – podaż glukozy iv grozi ciężką kwasica mleczanowa.

W ciężkiej kwasicy metabolicznej ($\text{HCO}_3^- < 10$) należy ostrożnie podać wlew z 8,4% NaHCO_3 (1 – 2 mEq/ kg mc)

W przypadku wystąpienia zmian udaropodobnych w MRI OUN należy podać L-argininę (500 mg/ kg mc/ dobę, dorośli: 10 g/m² bolus iv przez 3 godziny) następnie w kolejnych dobach (3 – 5 dni) dożylnie w 3 dawkach jw. Podzielonych.

Znieczulenie

- Znieczulenie miejscowe oraz podpajęczynówkowe uważane jest za bezpieczne
- Znieczulenie ogólne – długotrwałe znieczulenie (>48 godzin) i dawki przekraczające 4 mg/kg/h [66 µg/kg/min] propofolem zwiększają ryzyko dysfunkcji mitochondriów, dlatego zalecane jest w trakcie ich stosowania monitorowanie stężenia mleczanów.
- Depolaryzujące środki zwiotczające mięśnie (m.in. suksametonium) są bezwzględnie przeciwwskazane ze względu na ryzyko hiperkaliemicznego zatrzymania krążenia.
-

- Przed znieczuleniem iv należy podać argininę dożylnie.

Zalecenia dotyczące znieczulenia ogólnego w chorobach mitochondrialnych dostępne są:

<https://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Anaesthesia-Peri-Operative-Care-Guidelines.pdf>

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/mitochondrial-disease/197-mitochondrial-cytopathy,-mitochondrial-myopathy,-mitochondrial-encephalomyopathy/file.html>

Rokowanie

Rokowanie zależy od wieku ujawnienia się objawów, ich ciężkości i częstości występowania epizodów SLEs. Przeżycie u osób z pełnoobjawowych jest krótsze niż w zdrowej populacji, średni wiek przeżycia wynosi $34,5 \pm 19$ lat (10,2-81,8 lat), a ok 20% pacjentów umiera przed ukończeniem 18 r.ż.

Organizacje pacjenckie

www.chorobyzadkie.pl

Ważne strony internetowe

<https://www.newcastle-mitochondria.com/clinical-professional-home-page/clinical-publications/clinical-guidelines/>

<https://www.chop.edu/centers-programs/mitochondrial-medicine-program>

www.orpha.net

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

<https://www.omim.org/entry/256000?search=Leigh%20syndrome&highlight=leigh%20syndrome%20syndromic>

Ośrodki eksperckie

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Poradnie Metaboliczne

Autor/autorzy opisu:

Dorota Wesół-Kucharska, Dariusz Rokicki; Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie,

Data opisu

19.06.2023 r.

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.