MELAS sindrom

Avtorja: Anže Goste, dr. med.
Petra Zorman, dr. med.

Mentor: Prof. dr. Marko Hawlina, dr. med.

Ljubljana, 27. 10. 2015

KR, ž, 1974

3. 1. 2013 AMBULANTA ZA BOLEZNI MREŽNICE

NAPOTNA DIAGNOZA: nepojasnjena struktura makule

ANAMNEZA

- Miopija (očala in kontaktne leče)
- Ponoči vidi slabše
- Brat sladkorni bolnik in ima „barvno slepoto“

STATUS

- Vis DO 1,0 cc LO 1,0 cc
- Tpn DO 14 mmHg LO 13 mmHg
- Amsler: bp

KR, ž, 1974

BM

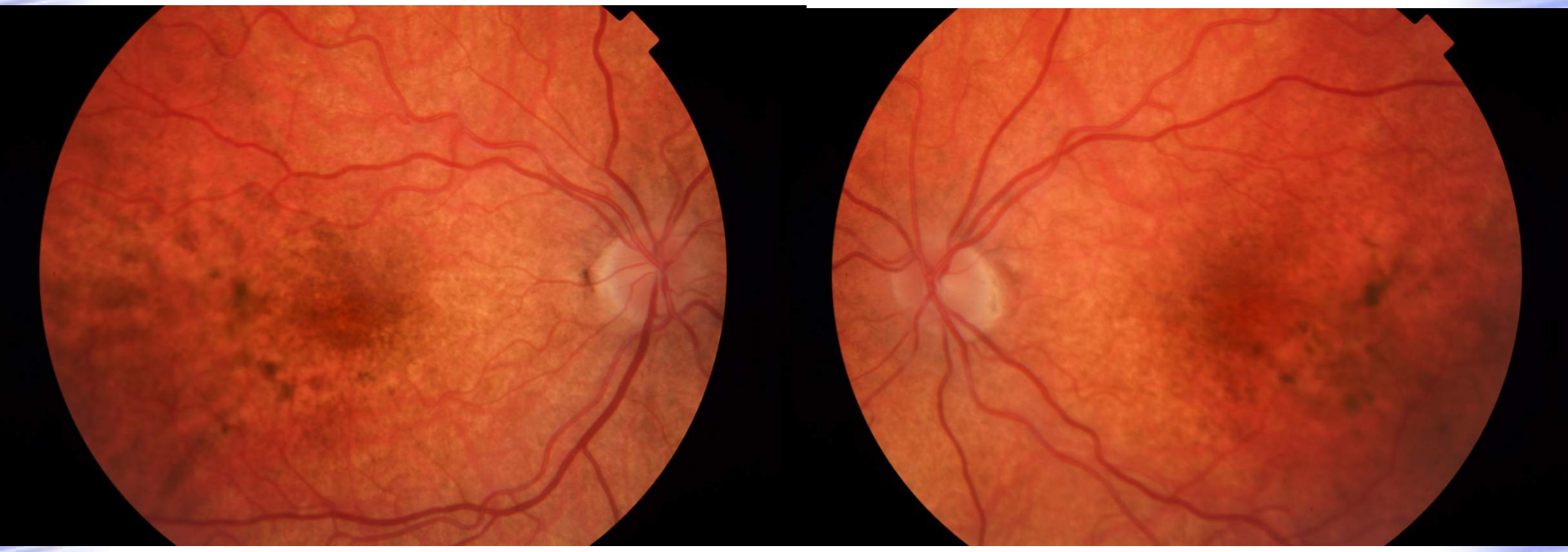
D/LO: v mejah normale.

FD

D/LO: PNO manjši, arteriole ožje; v makulah nežna pregrupacija pigmenta, ki je izrazito groba obojestransko spodaj

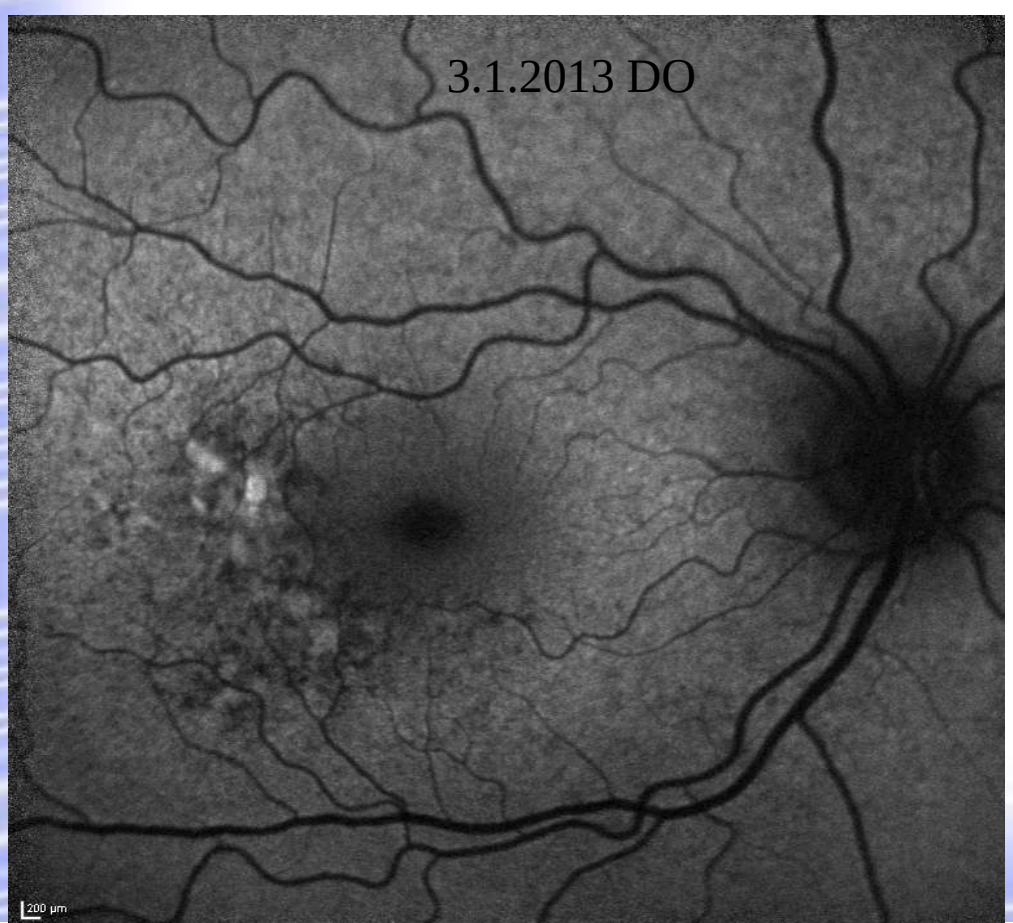
KR, ž, 1974

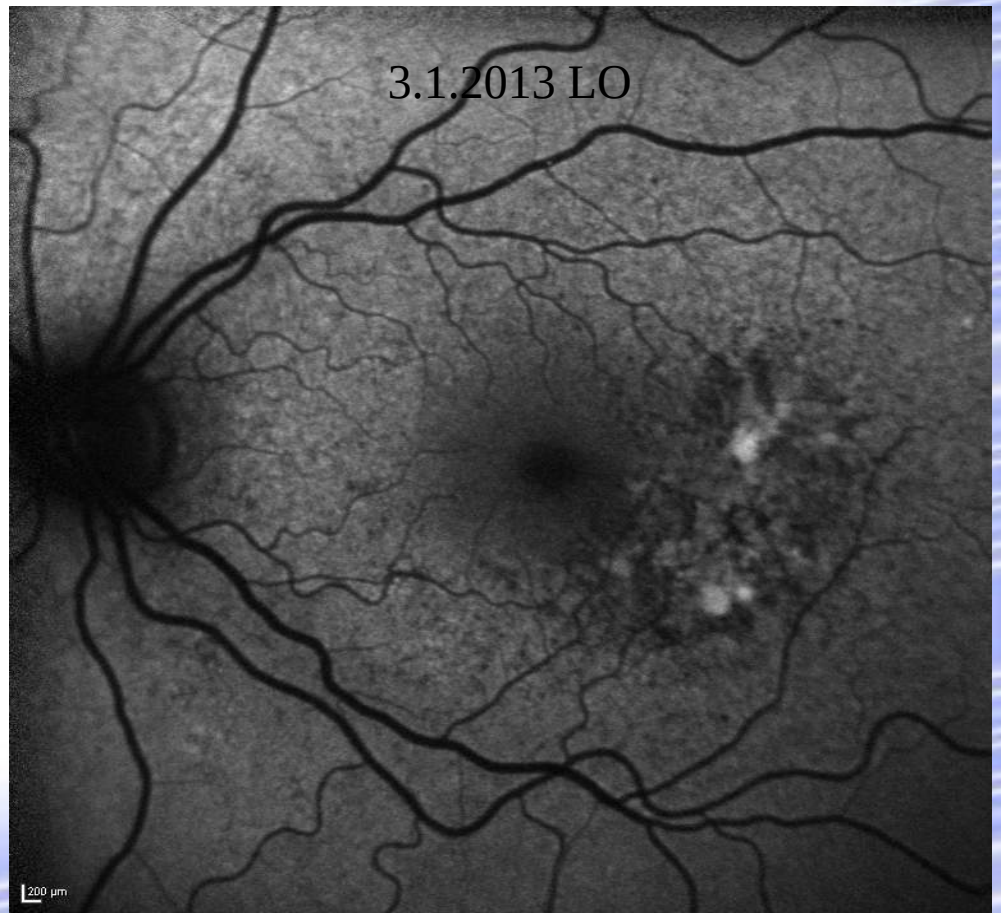
FOTO FUNDI



KR, ž, 1974

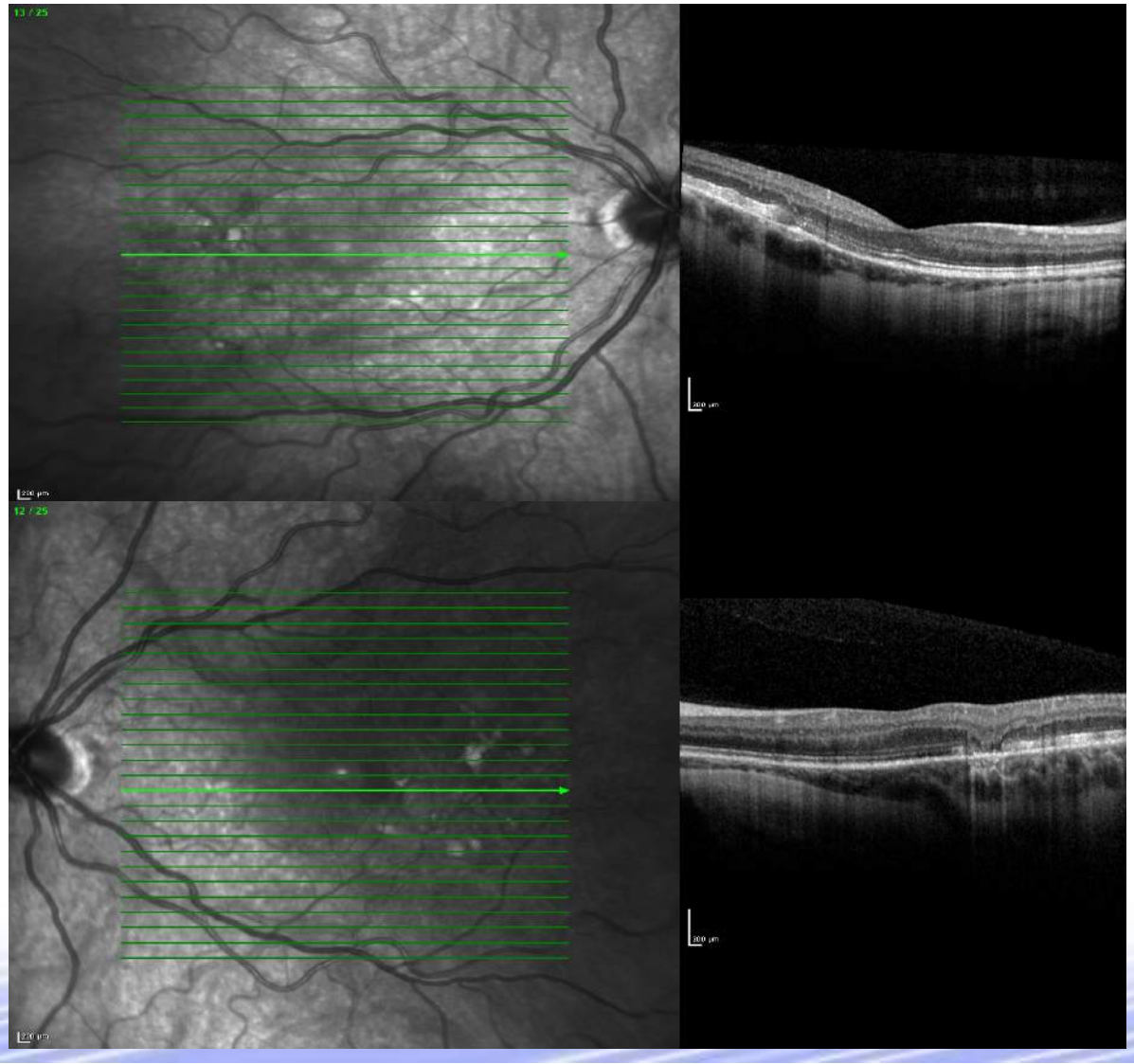
AF – obojestransko drobne hiper in hipoavtofluorescence okrog foveole; v spodnjem temporalnem delu grobe hiper in hipoavtofluorescence





KR, ž, 1974

OCT – mestoma iregularen RPE



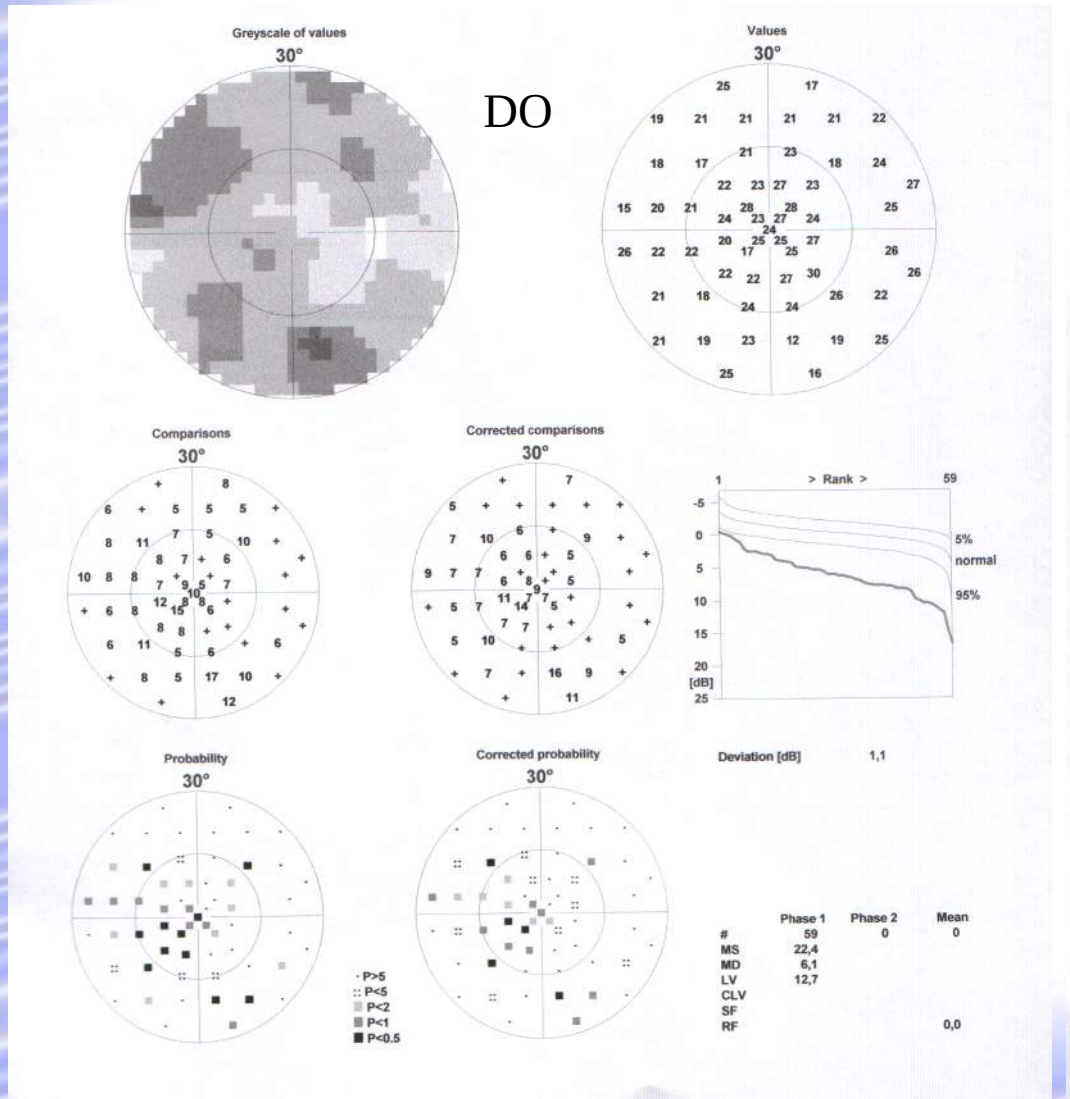
KR, ž, 1974

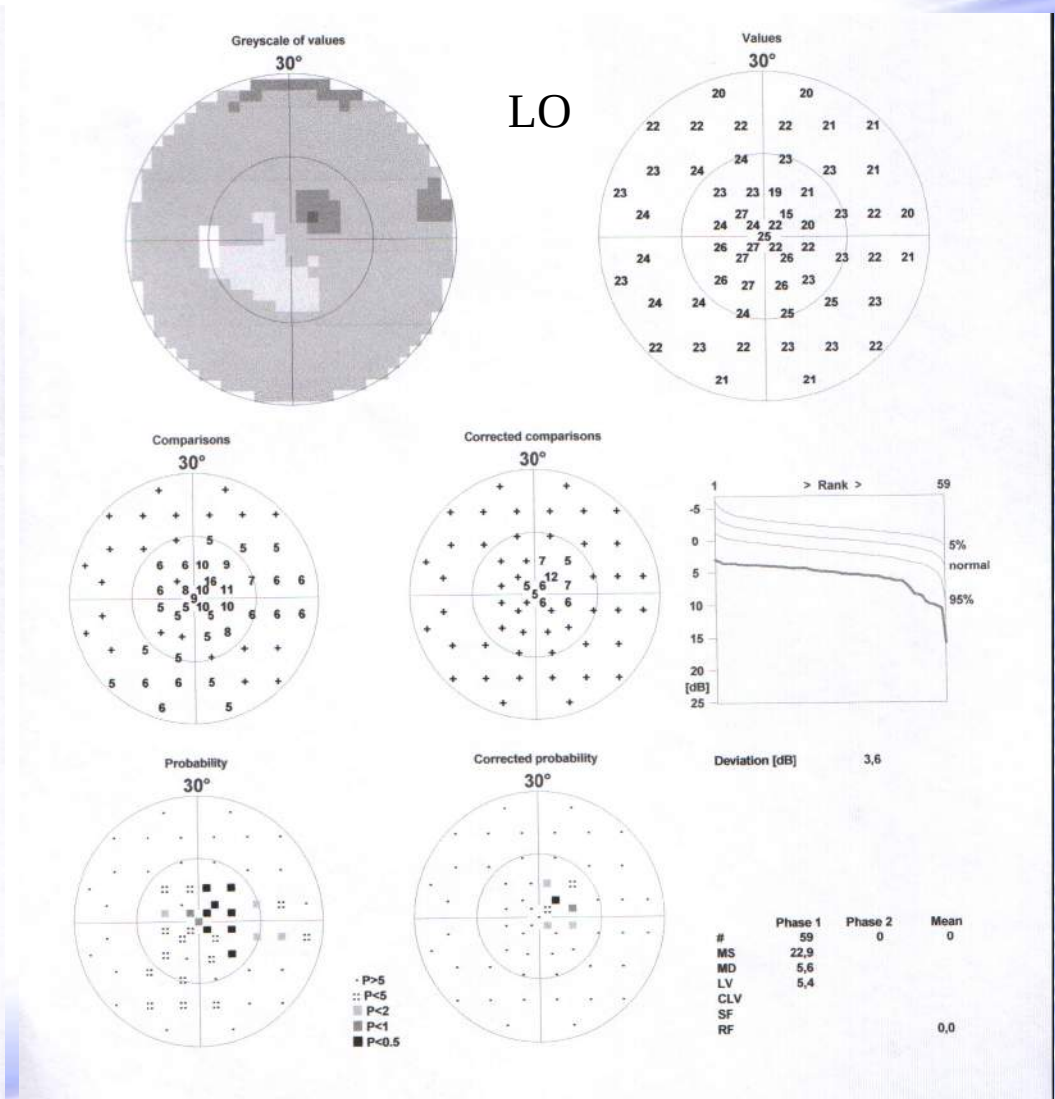
Sum na DISTROFIJO!

KR, ž, 1974

18. 4. 2013 AMBULANTA ZA BOLEZNI MREŽNICE

OCTOPUS G2 TOP – Predvsem desno difuzno znižana senzibilnost mrežnice





KR, ž, 1974

ISHIHARA

DO 13/15

LO 14/15

V ambulanto za nevrooftalmologijo!

KR, ž, 1974

16. 9. 2013 AMBULANTA ZA NEVROOFTALMOLOGIJO

ANAMNEZA

STATUS

Ishihara DO 4/15

LO 1/15

OCTOPUS G2 TOP

desno bp, **levo** difuzno BLAGO znižana senzibiliteta

ZA ELEKTOFIZIOLOGIJO!

KR, ž, 1974

17. 10. 2013 ENOTA ZA NEVROFIZIOLOŠKO DIAGNOSTIKO

MNENJE: Z desnega in levega očesa je ohranjena funkcija periferne mrežnice (pri SFERG je nižji le odgovor čepnic), medtem, ko je slabša funkcija makule, izraziteje na levem očesu (MFERG je centralno nižji, izraziteje na levem očesu; nižji je slikovni ERG na levem očesu).

VEP v normalnih mejah.

Elektrofiziološko stanje desnega in levega očesa gre lahko v sklop distrofije makule.

KR, ž, 1974

24. 2. 2014 AMBULANTA ZA NEVROOFTALMOLOGIJO

ANAMNEZA

- 10 let slabši sluh levo
- V družini je slabo slišala mama (umrla pri 53 letih zaradi težav s srcem; SB)

STATUS

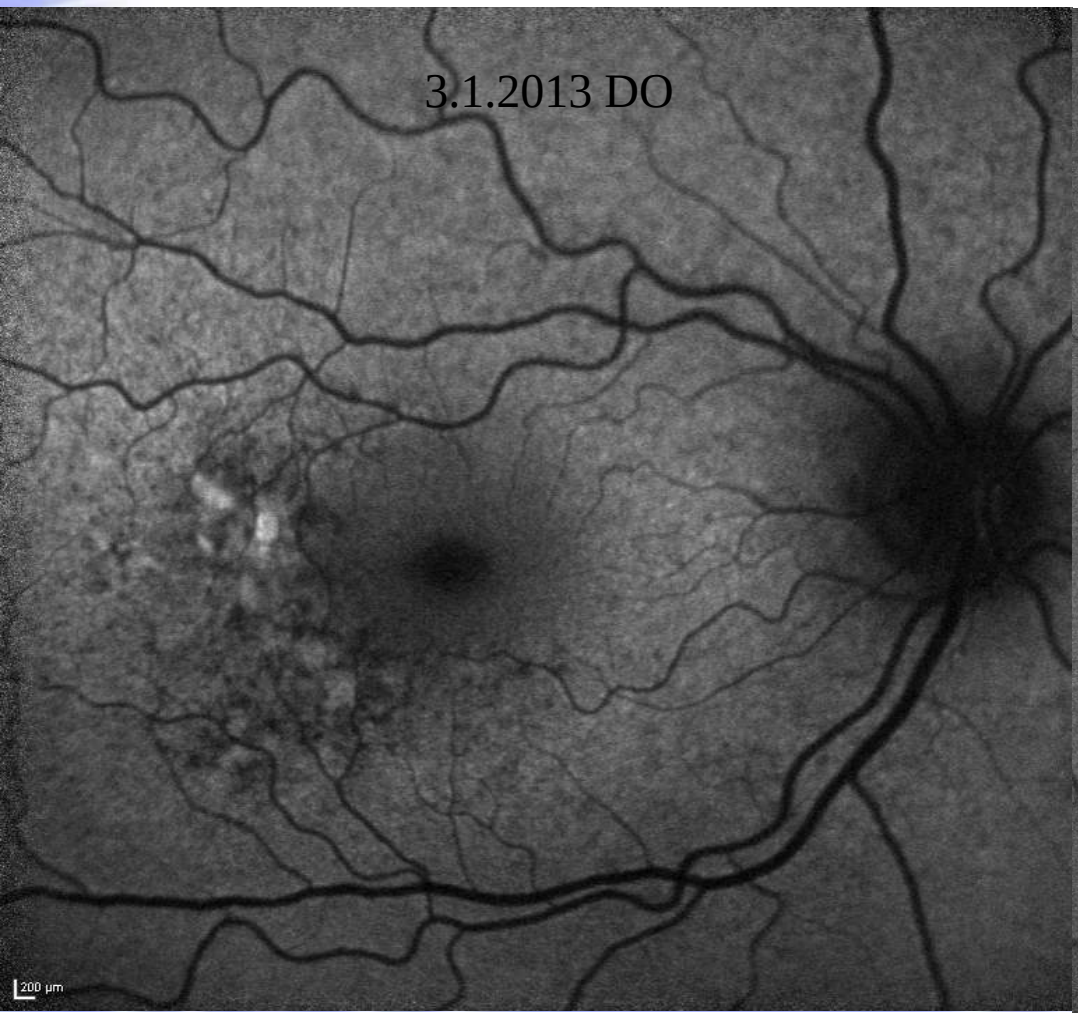
- Vis DO -4,00-1,50/170°=1,0

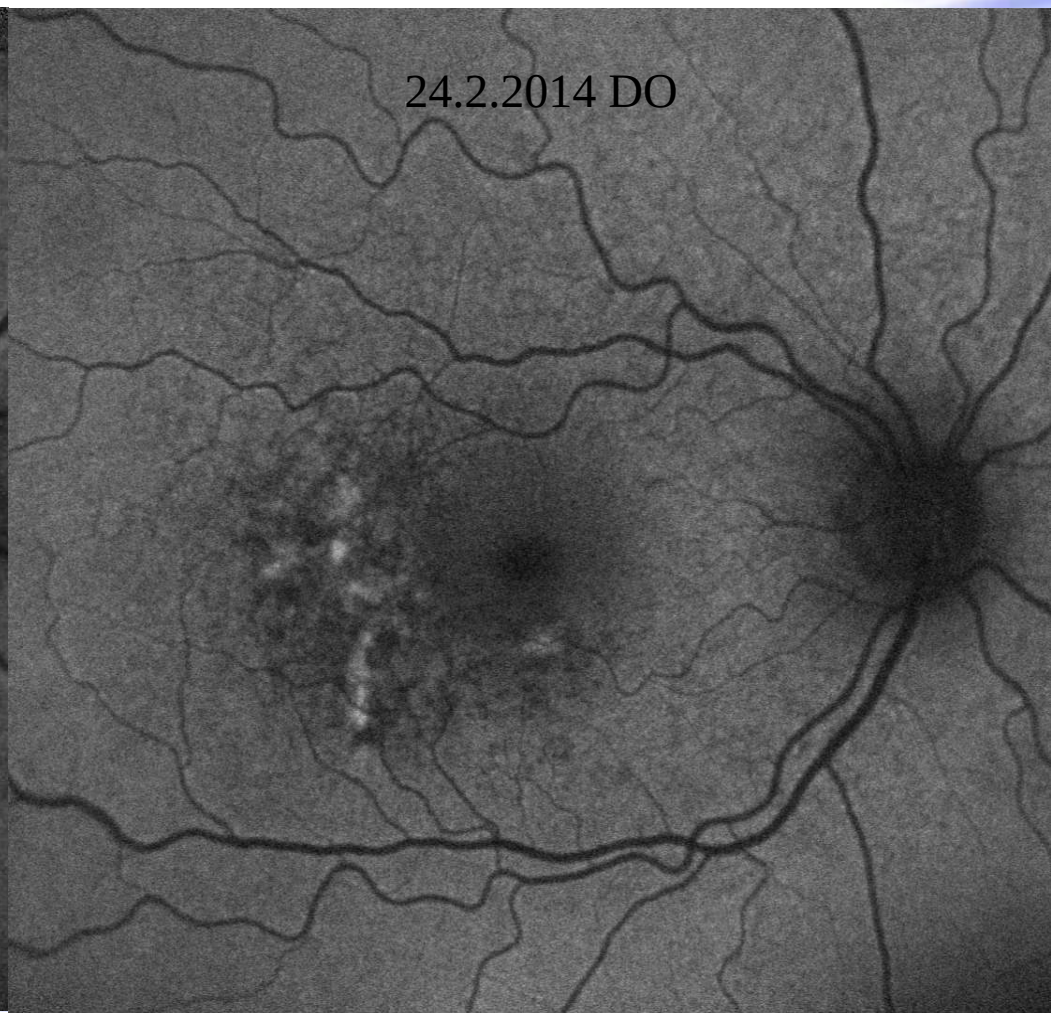
  LO -4,00-1,25/175°=1,0
- Tpn DO 12 mmHg LO 12 mmHg
- Ishihara DO 6/15

  LO 1/15

KR, ž, 1974

AF-več in večje hipo in hiperfluorescentne lise z dinamičnim potekom

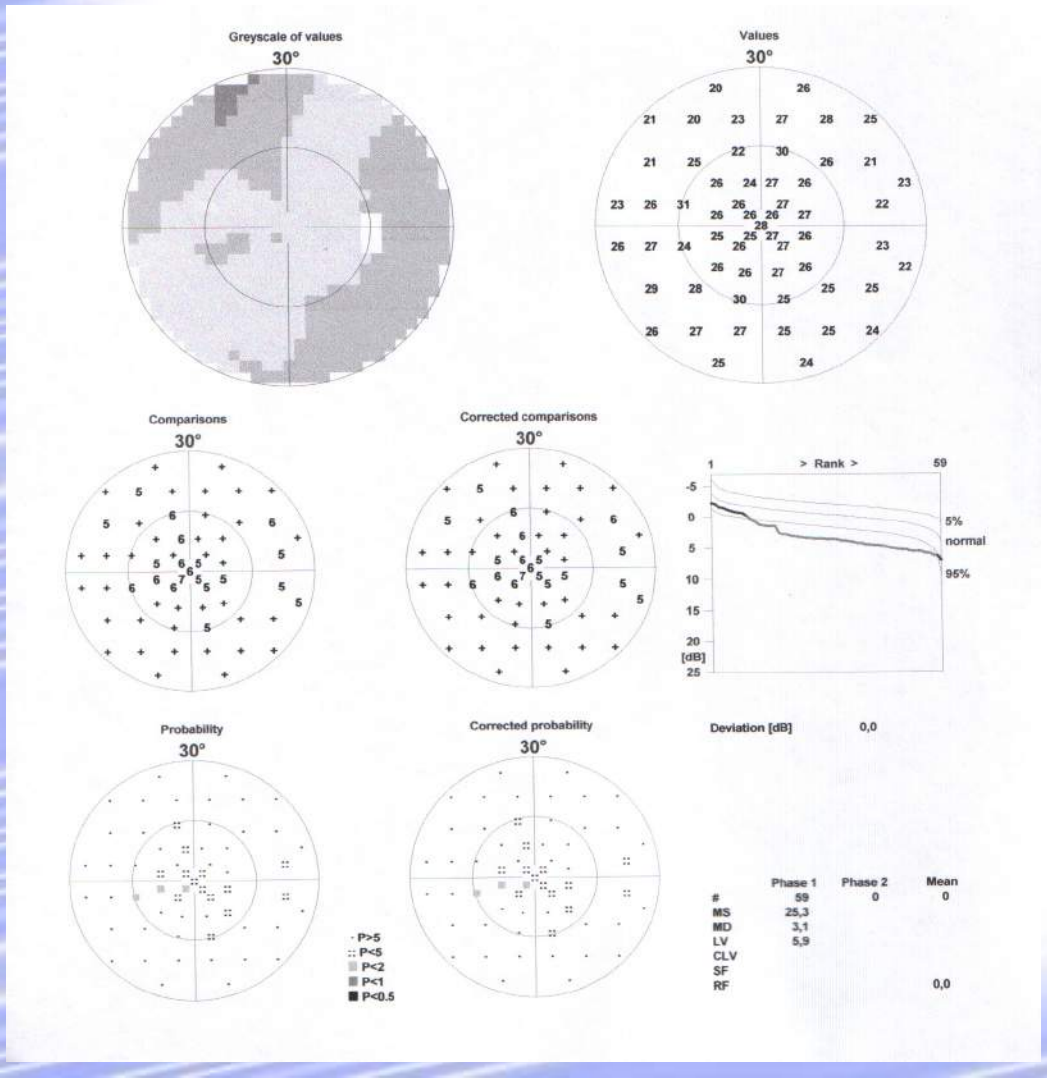




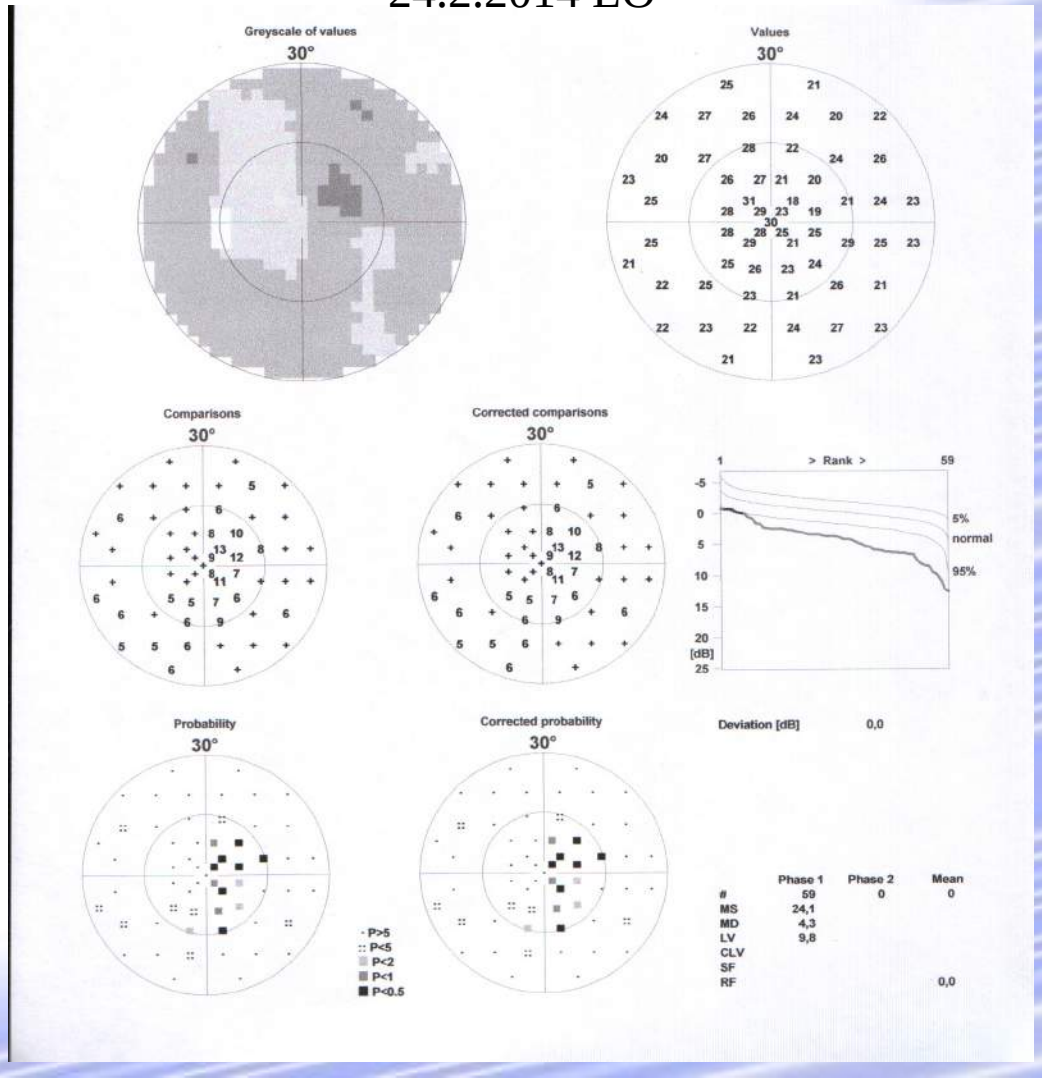
KR, ž, 1974

OCTOPUS G2 TOP – znižana senzibiliteta LEVO centralno

24.2.2014 DO



24.2.2014 LO



KR, ž, 1974

Distrofija makul z elektrofiziološko znižanim odgovorom mfERG, PERG

Kontrola pri izbranem oftalmologu, v NOA 1x na 2-3 leta.

Na pregled naj pride tudi brat!

KR, ž, 1974

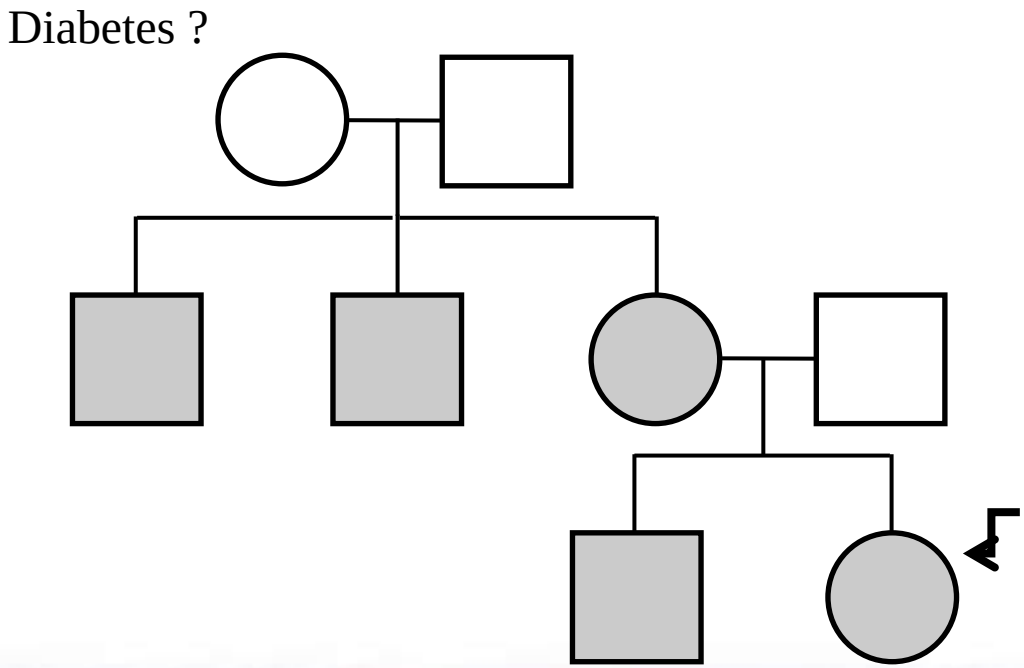
November 2014 - hospitalizacija na Nevrološki kliniki

ANAMNEZA

- 1 teden slabo počutje, ↑TT (uroinfekt);
- Bruhanje, bleščanje pred desnim očesom;
- Dan pred sprejemom: glavobol (VAS 7/10), utripanje v d. zg. kvadrantu in izpad desnega vidnega polja, zanašanje pri hoji;
- Ostale bolezni: motena toleranca za glukozo, slabši sluh (od 20. leta), retinopatija;
- Nekadilka;

KR, ž, 1974

- Nedavno zaključila študij;
- Družinska anamneza: Brat in mama ter dva mamina brata: slabši sluh in SB; mama in oba strica umrli okoli 50. leta zaradi koronarne bolezni;



KR, ž, 1974

NEVROLOŠKI STATUS: blaga upočasnjenost, desnostranska homonimna hemianopsija

CT GLAVE:

ICV v povirju leve ACP



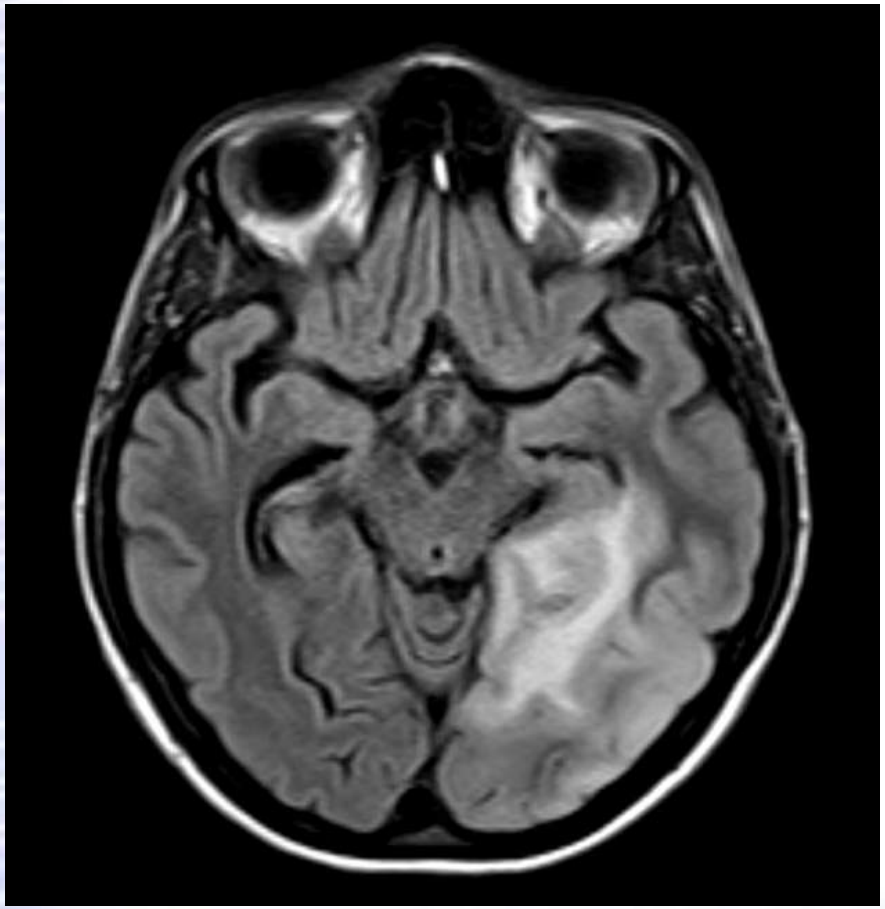
KR, ž, 1974

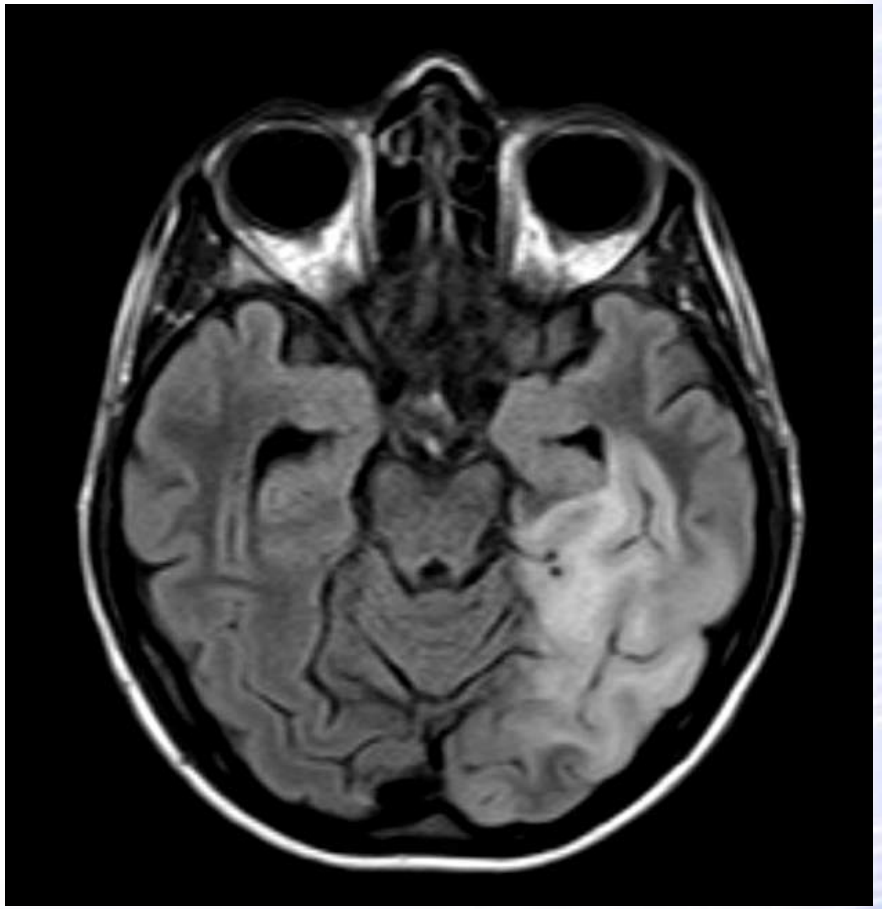
Potek hospitalizacije:

- Poslabšanje stanja: senzorična afazija, apraksija, čustvena inkontinenca, neustrezno vedenje (stereotipije, halucinacije?);
- Uvedba antiagregacijske zaščite, statina in antiepileptika ter antipsihotika – po nekaj dneh stabilizacija;
- MR in MRA glave: T2 hiperintenzivna bela možganovina povirja leve ACP ter v perifernem delu temporalnega režnja (povirje ACM). Brez pomembno povišane restrikcije (nakazano le korteks); MRA: ni videti zapore žil

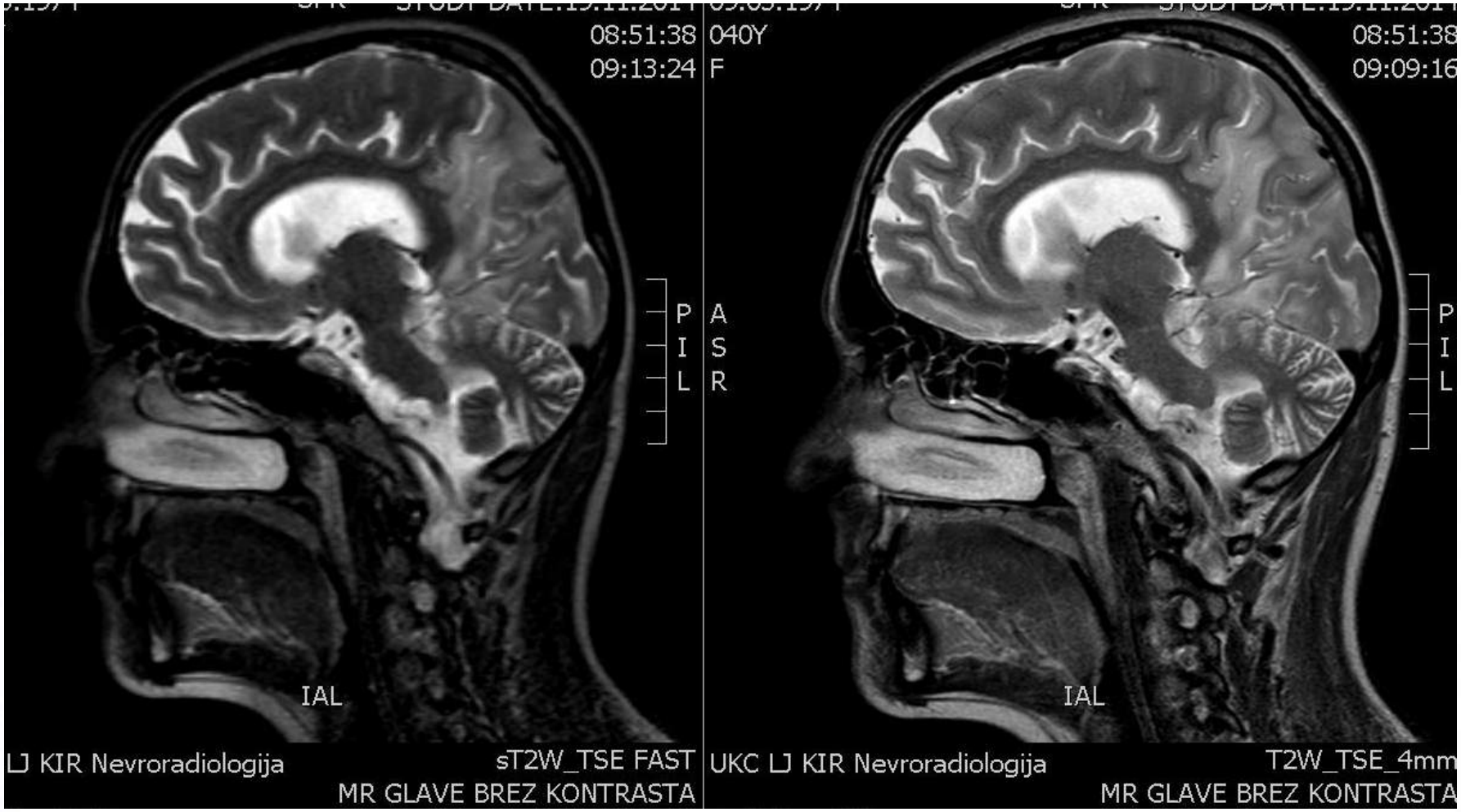
KR, ž, 1974

MR in MRA glave (19.11.2014):





KR, ž, 1974


08:51:38
09:13:24
P
I
L
IAL
LJ KIR Nevroradiologija
sT2W_TSE FAST
MR GLAVE BREZ KONTRASTA
040Y
F
08:51:38
09:09:16
A
S
R
P
I
L
IAL
UKC LJ KIR Nevroradiologija
T2W_TSE_4mm
MR GLAVE BREZ KONTRASTA

KR, ž, 1974

OSTALE PREISKAVE:

- Testiranje za protrombogena stanja in presejalne revmatološke preiskave: neg.
- UZ vratnih art. In TCD: bp.
- Likvor: E – 0, L – 1, Proteini o,28; Laktat **4,6**;
- EMG: ni znakov za miopatijo ali polinevropatijo
- EEG: abnormen izvid, vendar nespecifičen (počasnejša aktivnost levo okcipitalno, en izbruh netipično epileptogen)

KR, ž, 1974

Glede na lezijo, ki je presegala povirje ACP, slabši sluh bilateralno, retinopatijo, sladkorno bolezen in močno obremenilno družinsko anamnezo - sum na **MELAS sindrom** → Genetsko testiranje

Predvideno še:

- Nadaljnja rehabilitacija (logoped, delovna terapija, psiholog)
- Kardiološka obravnava

Ob odpustu: izboljšanje hemianopsije, afazije in apraksije, pri hoji še zanašanje

MELAS sindrom

Mitohondrijska **E**ncefalomiopatija, **L**aktatna **A**cidoza in „**S**trokelike“ epizode

Multisistemska bolezen

Točkaste oz. mikrodelecijske mutacije mtDNK (80% - mutacija 3243A>G - tRNA-Leu)

- Do 15 % je izvid krvnega vzorca negativen !
- Dodatno testiranje iz sedimenta urina, ustne sluznice in mišic

Mitohondrijsko dedovanje (heteroplazmija)

Epidemiologija: 16,3/100000 (Finska); M=Ž

MELAS sindrom

KLINIČNA SLIKA:

- Normalni zgodnji razvoj, nato zaostanek v rasti
- Pogosto migrenski napadi, bruhanje
- Slabši sluh
- Kognitivne in psihiatrične težave
- Generalizirani napadi z izgubo zavesti
- Mišična oslabelost, hitra utrudljivost
- Sladkorna bolezen
- Retinopatija

MELAS sindrom

Kapem podobne epizode:

- Večkrat prehodni akutni izpadi (hemianopsija, kortikalna slepota, afazija, hemipareza),
- Lezije prečkajo vaskularne teritorije; pogosteje posteriorni deli; hiperemija, vazogeni edem
- Lahko povezane s ↑TT
- Metabolna etiologija (?) - motnje v dihalni verigi, kopičenje laktata, motnje avtoregulacije (NO)

Nihajoč potek → Progresivna encefalopatija

Mitohondrijske bolezni z očesno prizadetostjo

- MELAS (Mit. Encephal. Lact.Acidosis Stroke-Like Episodes)
- MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness)
- Leberjeva dedna optična nevropatija (LHON)
- Mioklonična epilepsija in raztrganost rdečih vlaken („ragged-red fibers“) (MERRF)
- Mitohondrijska encefalomiopatija
- Kronična progresivna eksterna oftalmoplegija (CPEO) in Kearns-Sayre sindrom
- Leighov sindrom
- Nevropatija, ataksija, pigmentna retinopatija (NARP)

MELAS in oko

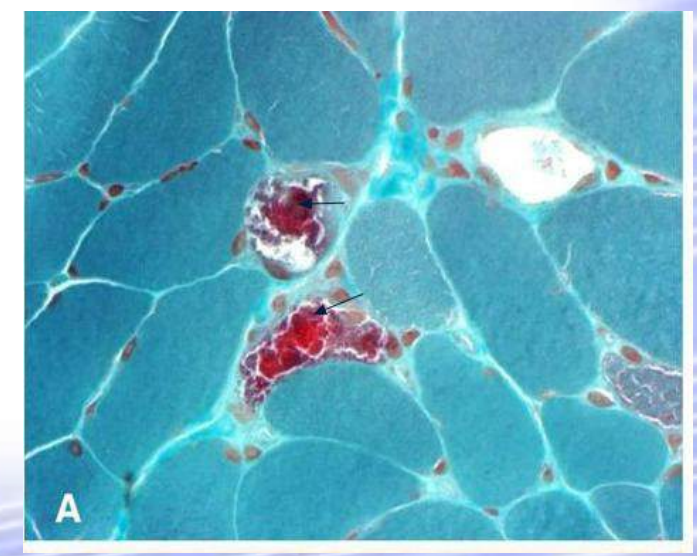
- Hiperpigmentacije in atrofija RPE s prizadetostjo makule (=atipični retinitis pigmentosa)
- →RPE zelo ranljiv za mutacije mtDNA; retinopatije fenotipsko različne;
- →RPE abnormnosti so povezane z bolj neugodnim kliničnim fenotipom (?)

- Oftalmoplegija
- Bilateralna ptoza
- Optična atrofija
- Juvenilna katarakta; posteriorna subkapsularna katarakta
- Segmentna atrofija irisa

MELAS sindrom

PREISKAVE

- Lab.: ↑ laktat in piruvat (po aktivnosti), ↑laktat v likvorju
- MR – T2 hiperintenzivne lezije sive in subkortikalne bele možganovine (temporoparietookcipitalno), prečkajo vaskularne teritorije, manj globoka bela možganovina; kalcinacije v bazalnih ganglijih in atrofija, regresija sprememb na serijskih MR
- MR spektroskopija - ↑laktat (parenhim in likvor)
- EEG
- EKG – preekscitacija, blok
- Biopsija mišice - 85% „raztrganost rdečih vlaken“
- Genetsko testiranje



MELAS sindrom

TERAPIJA

- Simptomatsko zdravljenje (ne valproat)
- Koencim Q10, dikloroacetat (?)
- Genetsko svetovanje

PROGNOZA

- Zgodnja umrljivost (odpoved srca)
- Različni fenotip in potek znotraj iste družine (heteroplazmija)

KR, ž, 1974 - nadaljevanje

Feb. 2015 kontrola v NEVROLOŠKI AMBULANTI:

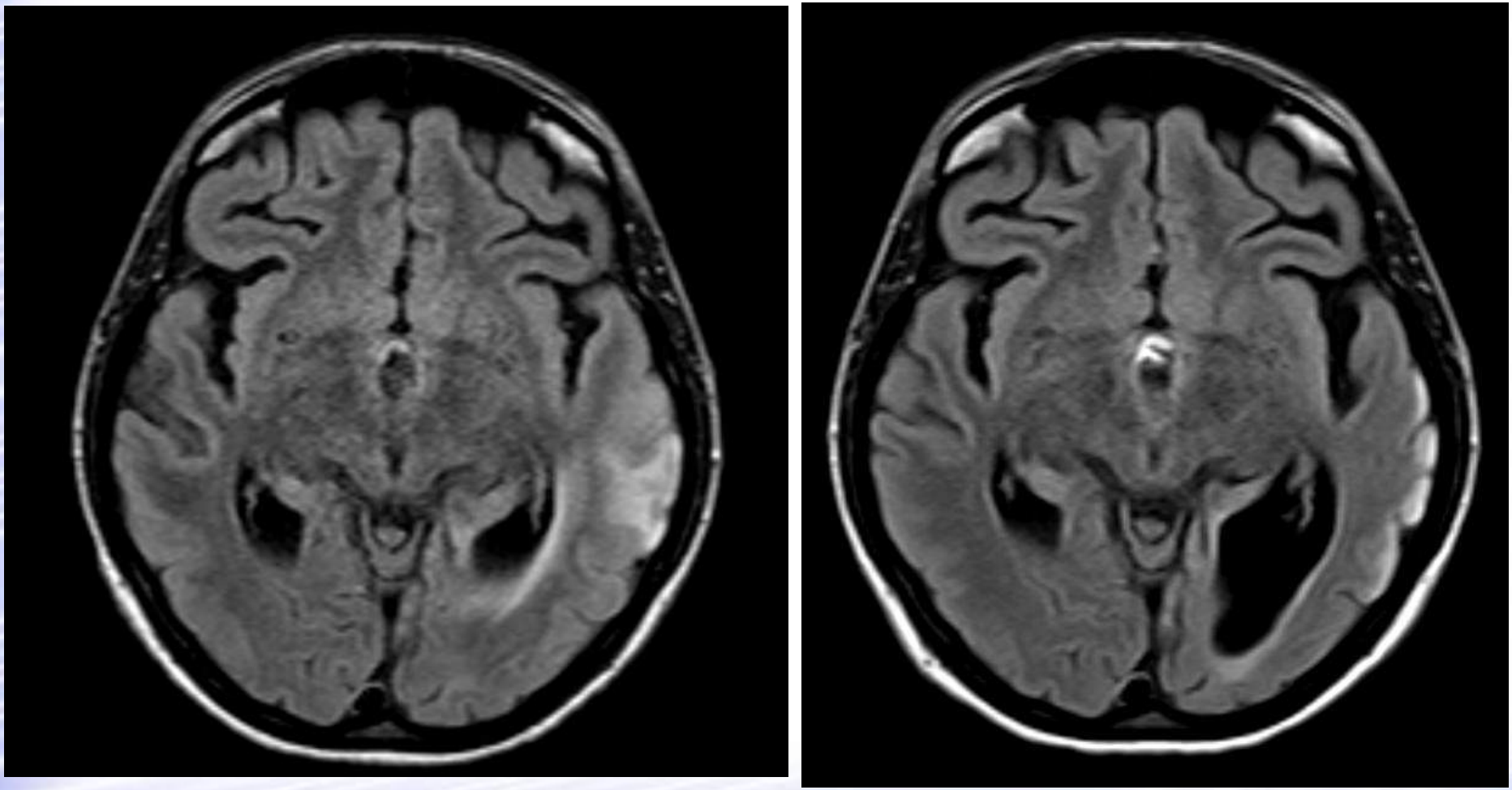
nekoliko upočasnjena in senzoričnomotorično disfazična, izpad v vidnem polju desno, blage motnje ravnotežja; postopna ukinitev antipsihotika in antiepileptika

Kontrolni MR 11.12.2014 in 9.6.2015:

Regresija sprememb levo parietookcipitotemporalno

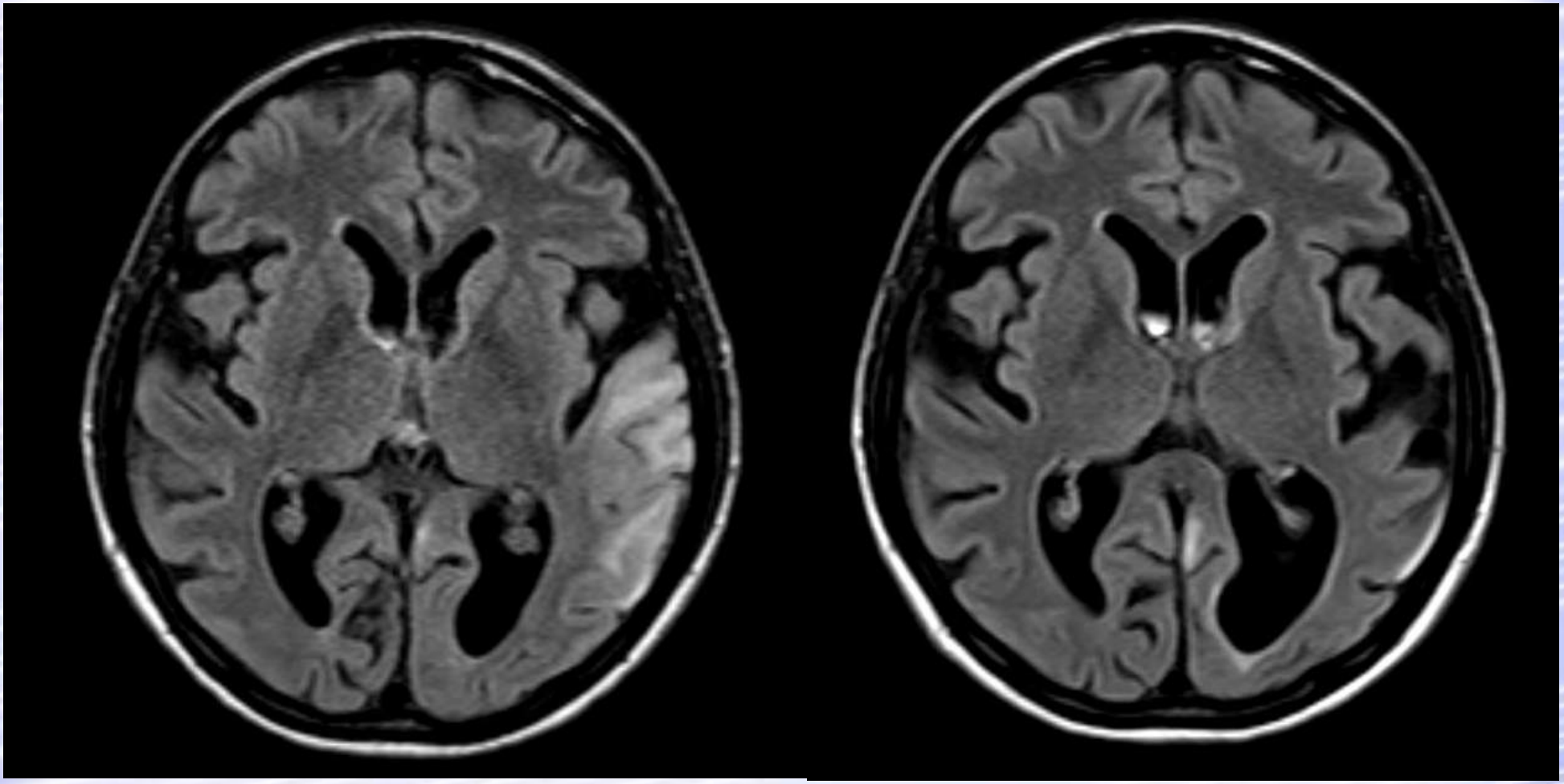
KR, ž, 1974

Kontrolni MR glave (11.12.2014 in 9.6.2015):



KR, ž, 1974

Kontrolni MR glave (11.12.2014 in 9.6.2015):



KR, ž, 1974

Rezultat genetskega testiranja:

Gen	Sprememba v genomu (sestav UCSC, hg19)	Identifikacija različice (dbSNP v138)	Sprememba v mRNA prepisu	Sprememba v proteinskem zaporedju	Napovedana patogenost/tip različice	Zigotnost
MT-TL1	chrM:m.3243A>G	rs199474657	/	/	VISOKA/ Zamenjava zaporedja tRNA	Heteroplazmija (60%)

Genetsko testiranje pri bratu pokaže prisotnost enake različice v mitohondrijskem genomu v 20% heteroplazmiji

KR, ž, 1974

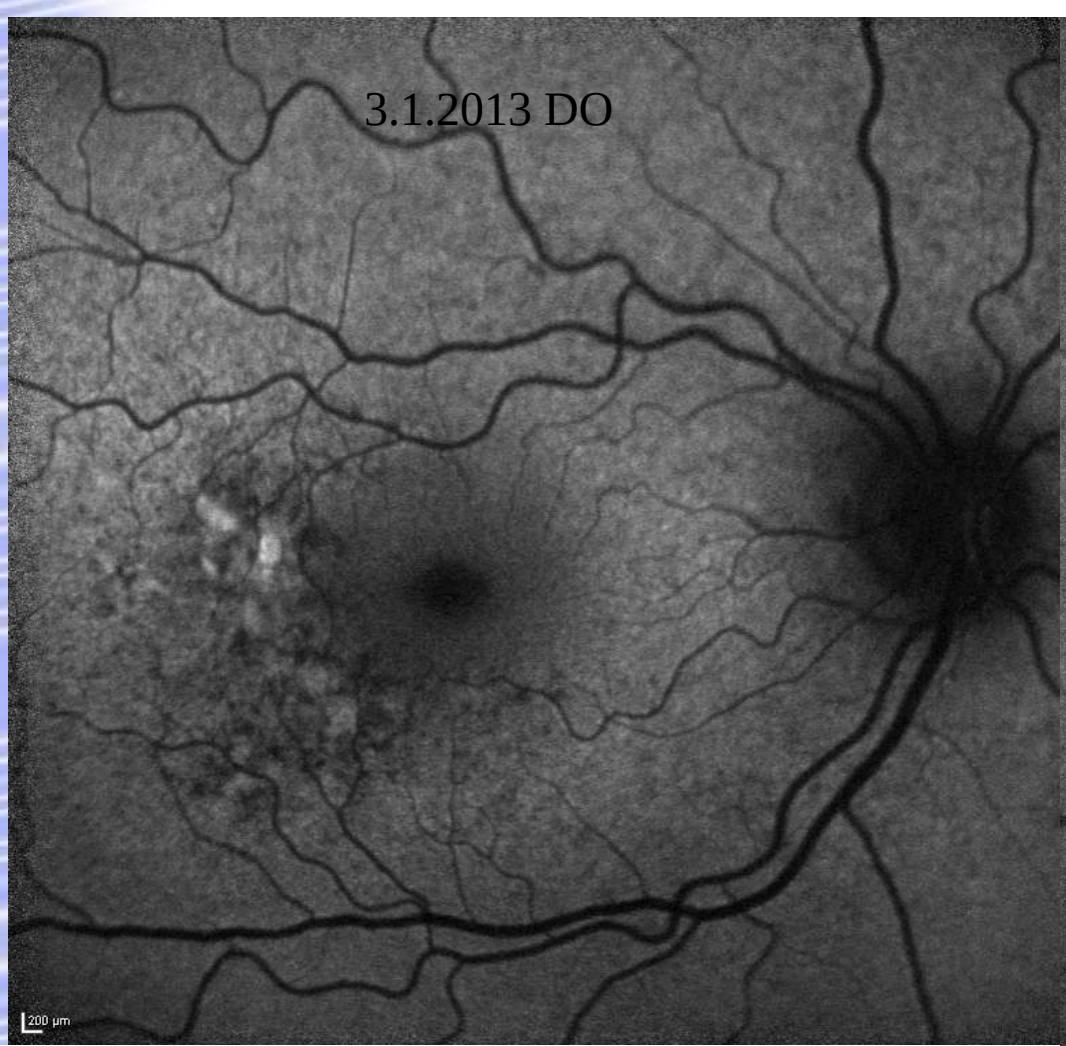
19. 10. 2015 AMBULANTA ZA NEVROOFTALMOLOGIJO

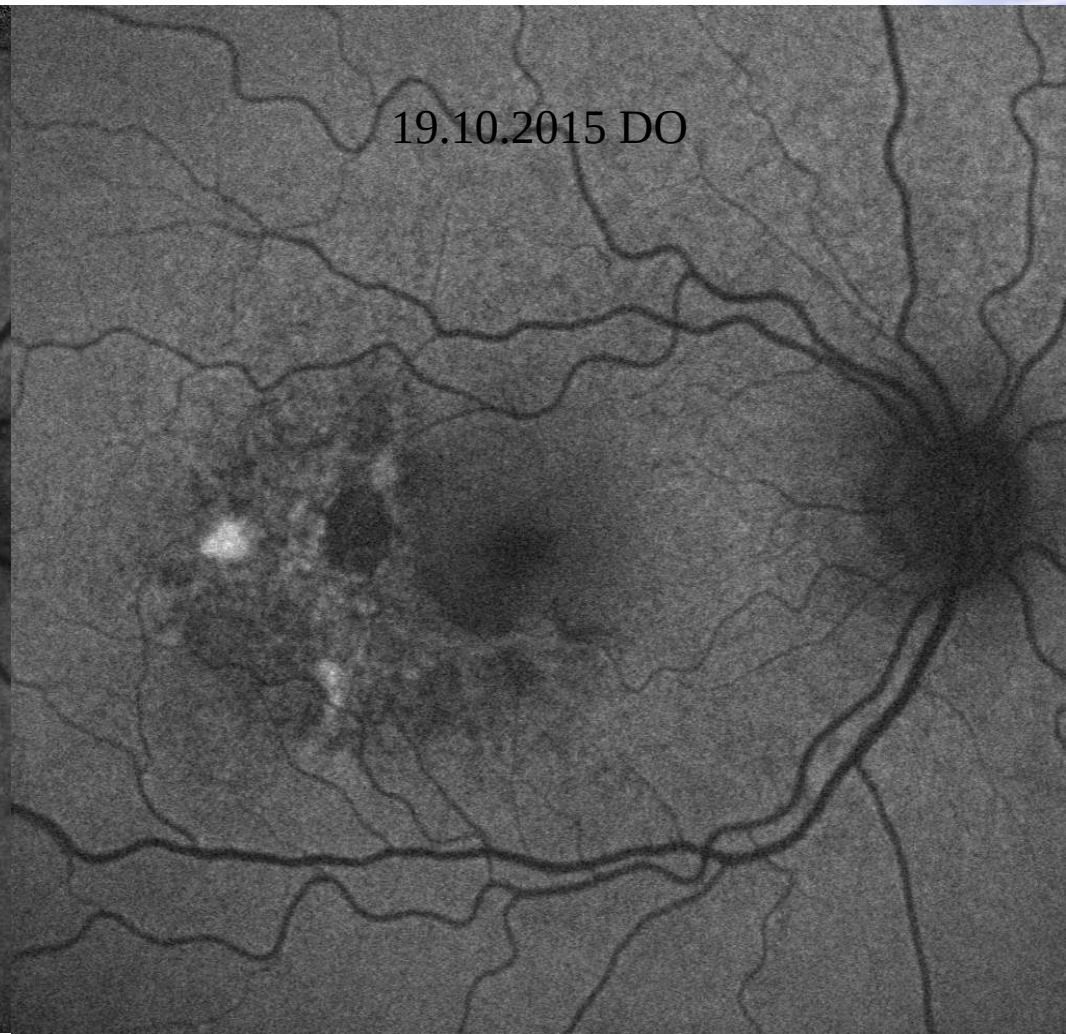
STATUS

- Vis DO 1,0 cc LO 1,0 cc
- Tpn DO 13 mmHg LO 13 mmHg
- Ishihara DO 4/15
  LO 1/15

KR, ž, 1974

AF

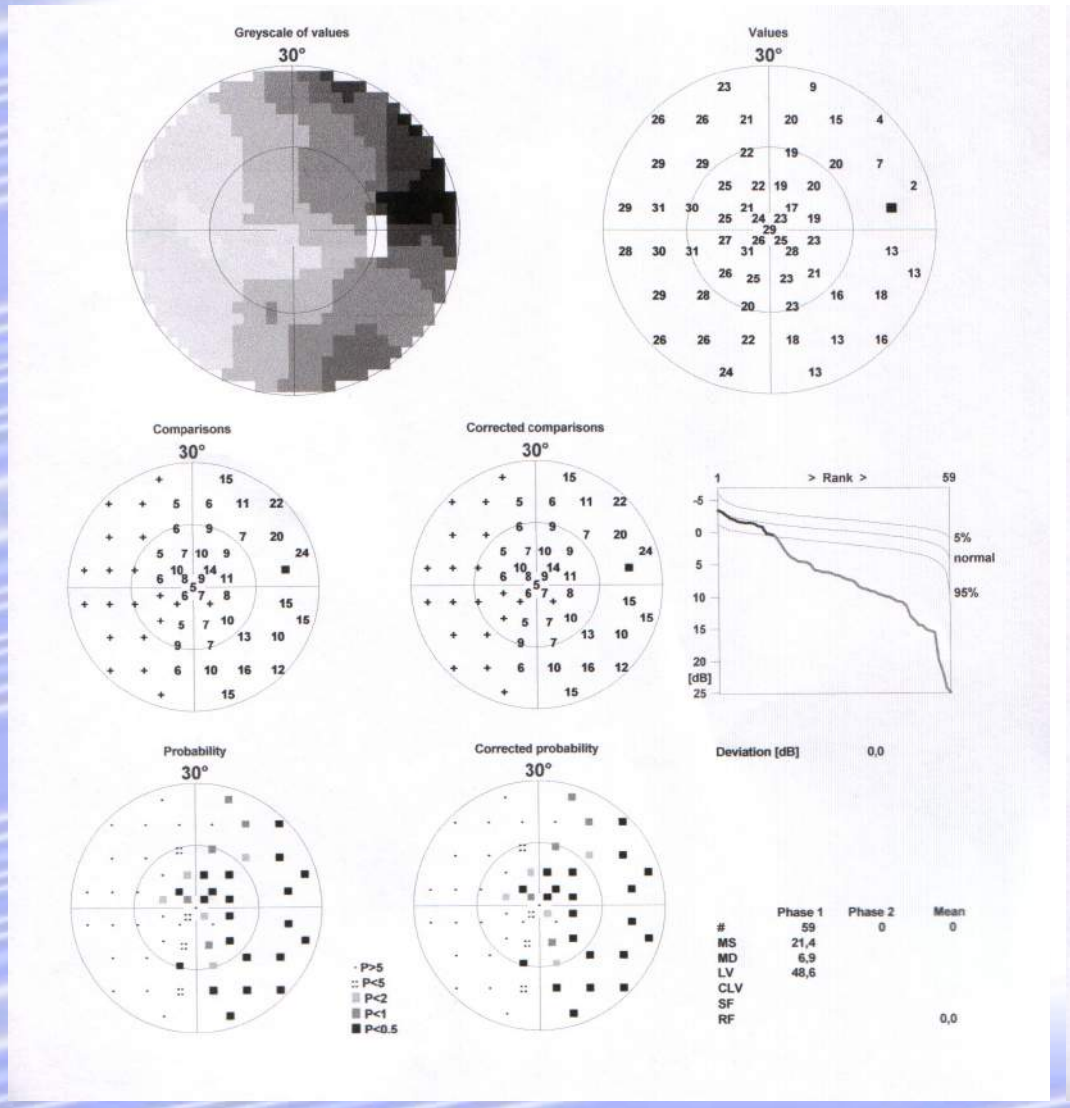




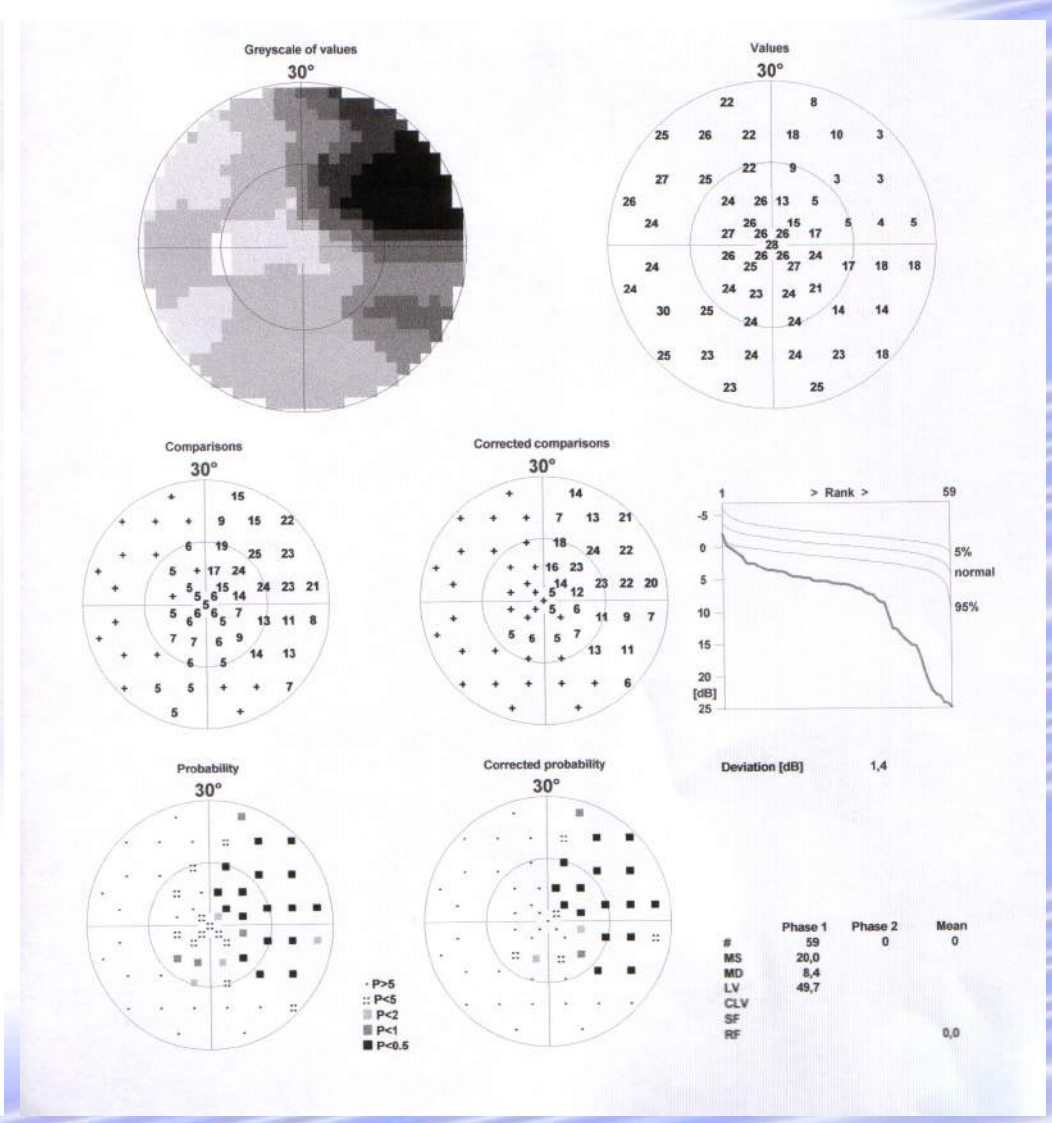
KR, ž, 1974

OCTOPUS G2 TOP - hemianopsija

19.10.2015 DO



19.10.2015 LO



KV, m, 1969-brat

28. 9. 2015 AMBULANTA ZA NEVROOFTALMOLOGIJO

ANAMNEZA

- Na LO vidi zvijugano sliko zadnje leto
- Od otroštva slabše vidi barve
- Od otroštva slabši sluh
- SB tip II od pubertete-15 let inzulin
- Z genetskim testiranjem potrjena mutacija A3243G

STATUS

- Vis DO 1,0 cc LO 1,0 cc
- Tpn DO 14 mmHg LO 14 mmHg
- Ishihara DO 1/15 LO 1/15

KV, m, 1969

BM

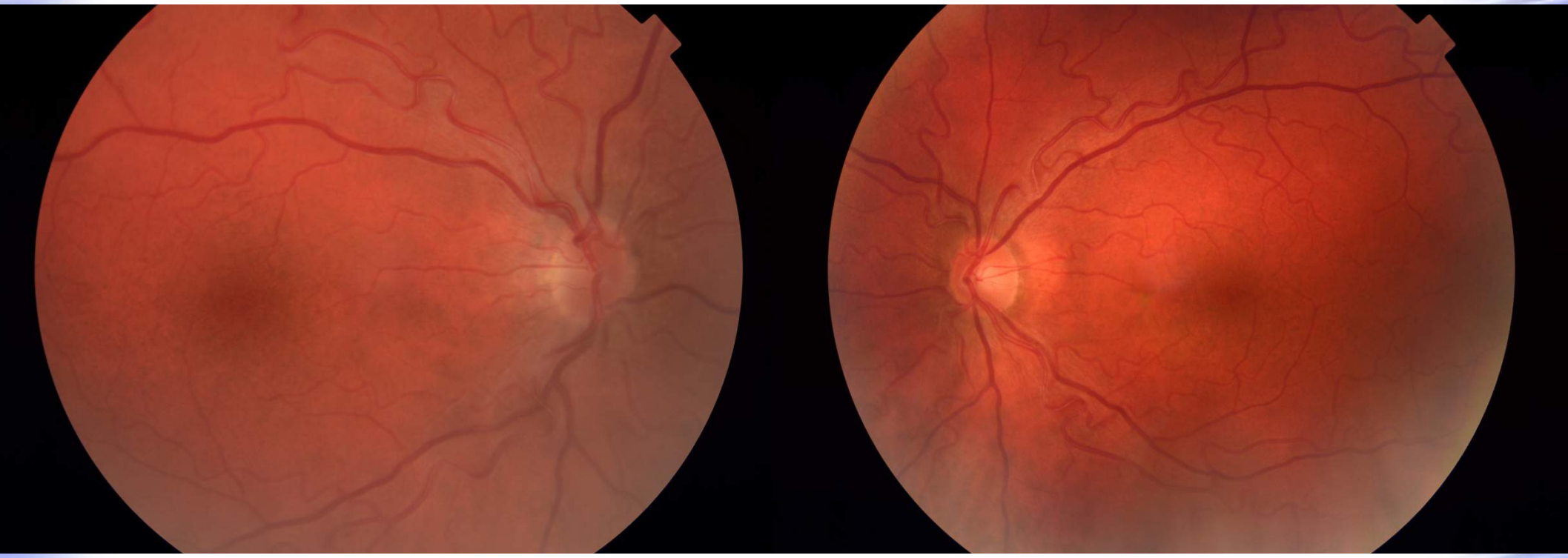
D/LO: v mejah normale.

Fd

D/LO: papili majhni, rožnati, rahlo zvijugano žilje, v levi makuli droben rumenkast plak, brez znakov DR

KV, m, 1969

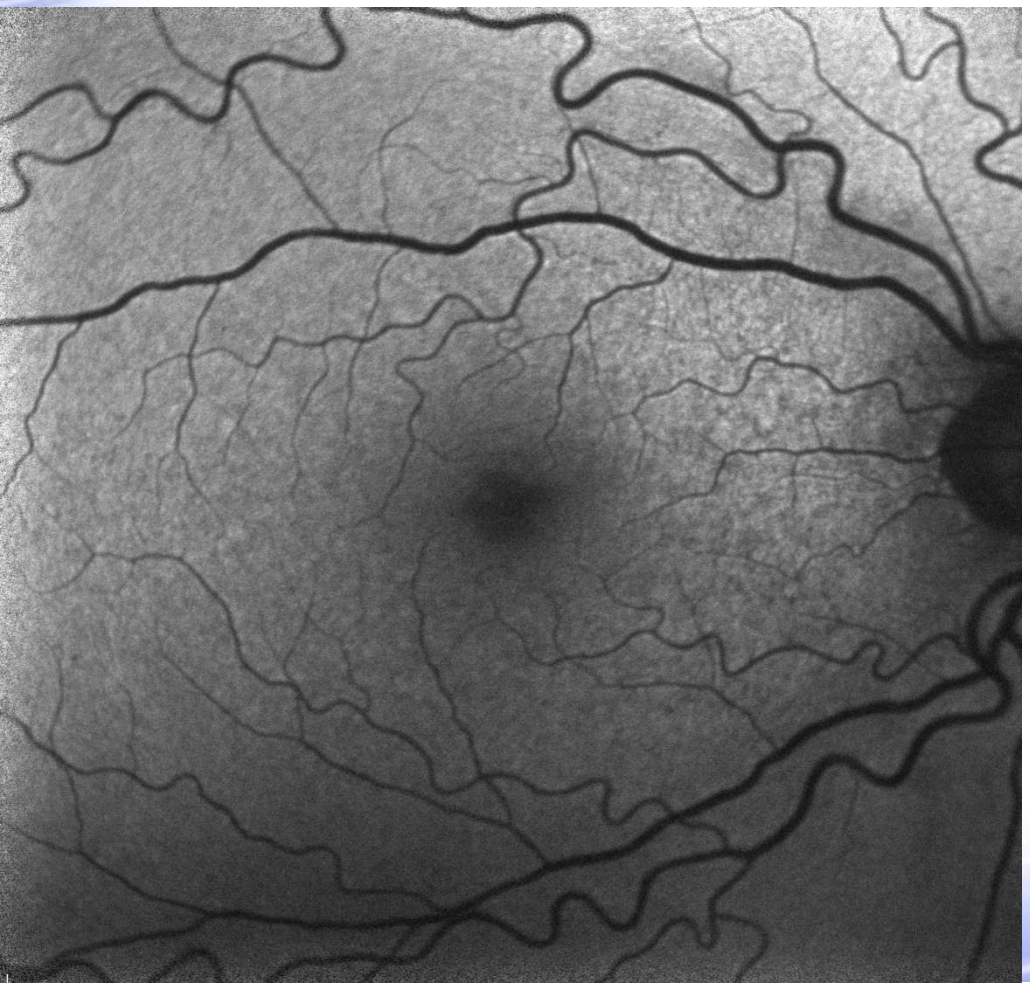
28.9.2015

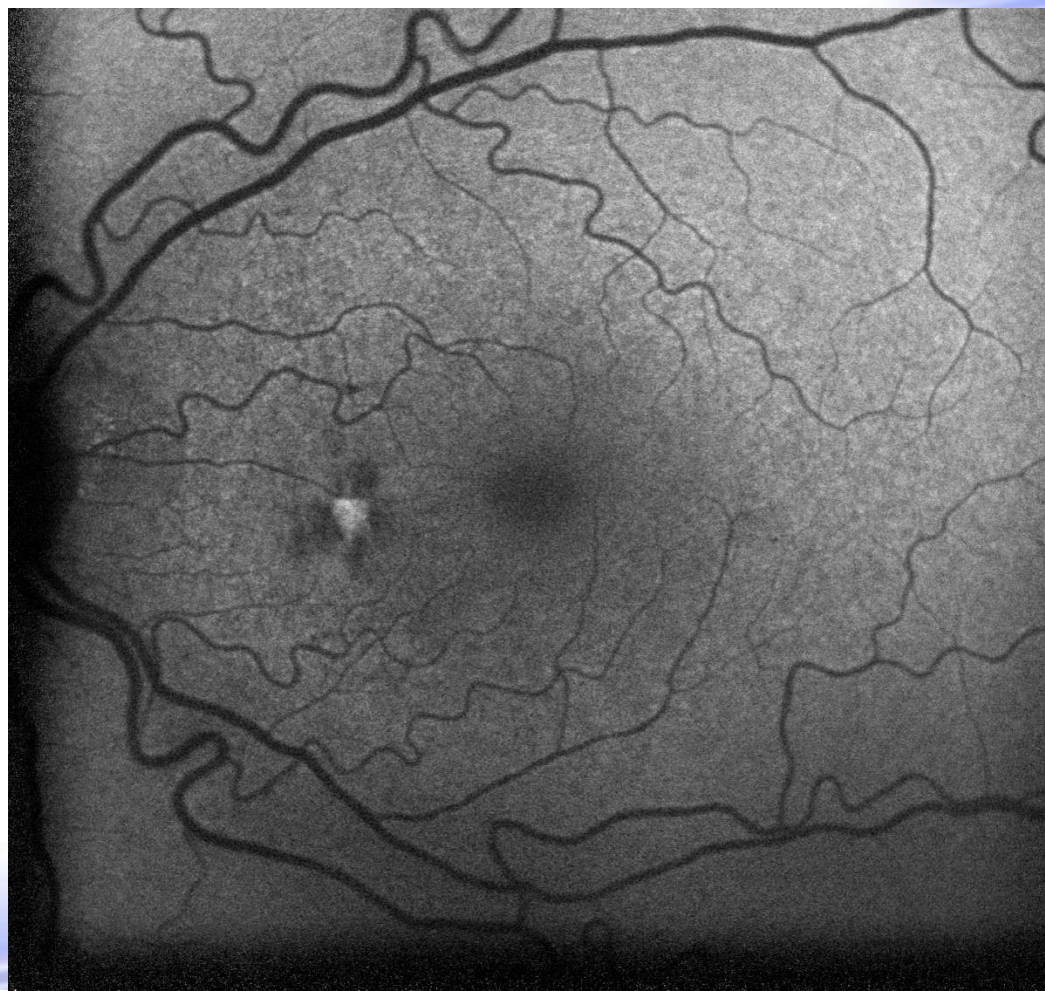


KV, m, 1969

AF-drobna hiperfluorescentna lezija paracentralno levo

28.9.2015

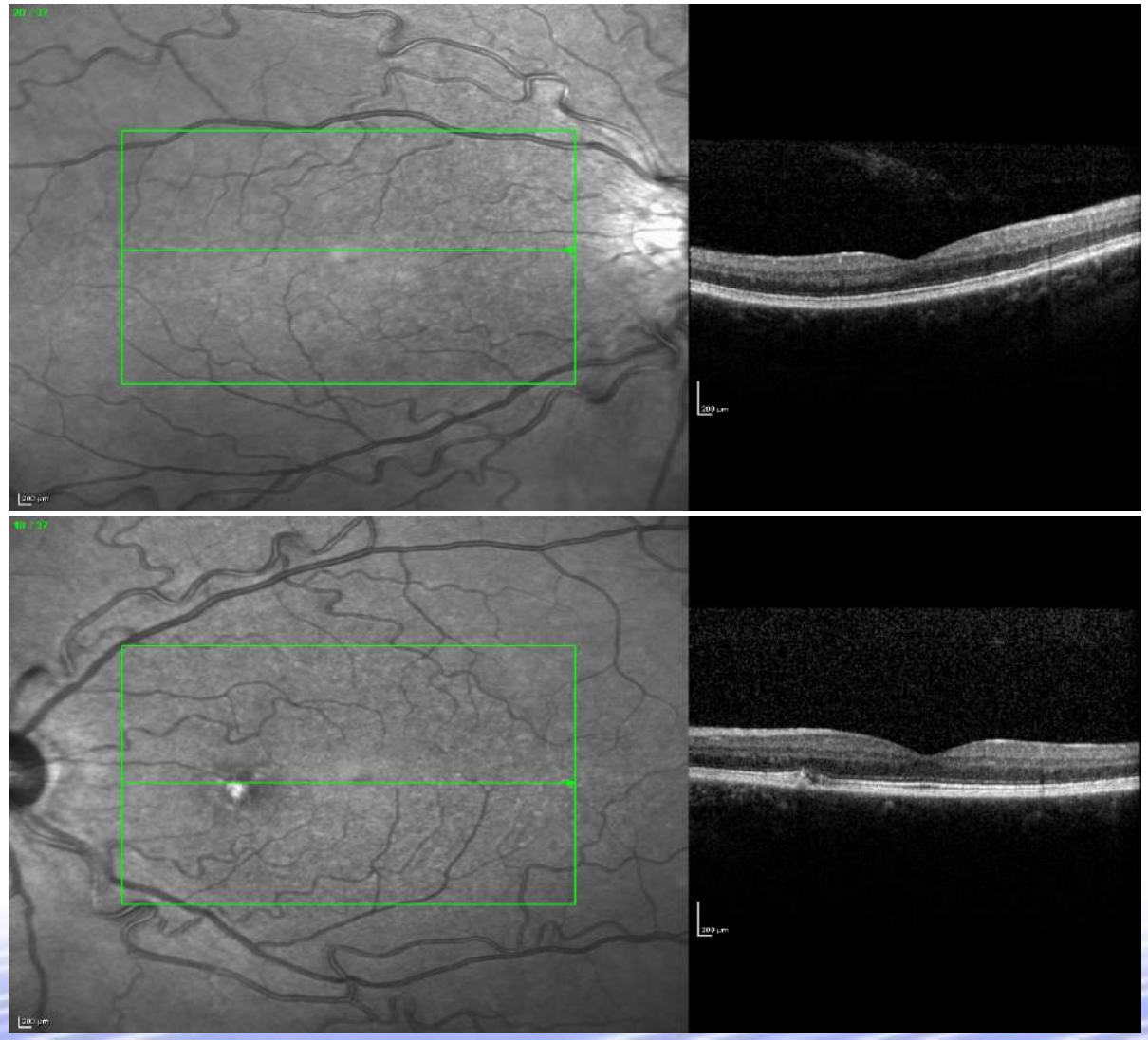




KV, m, 1969

28.9.2015

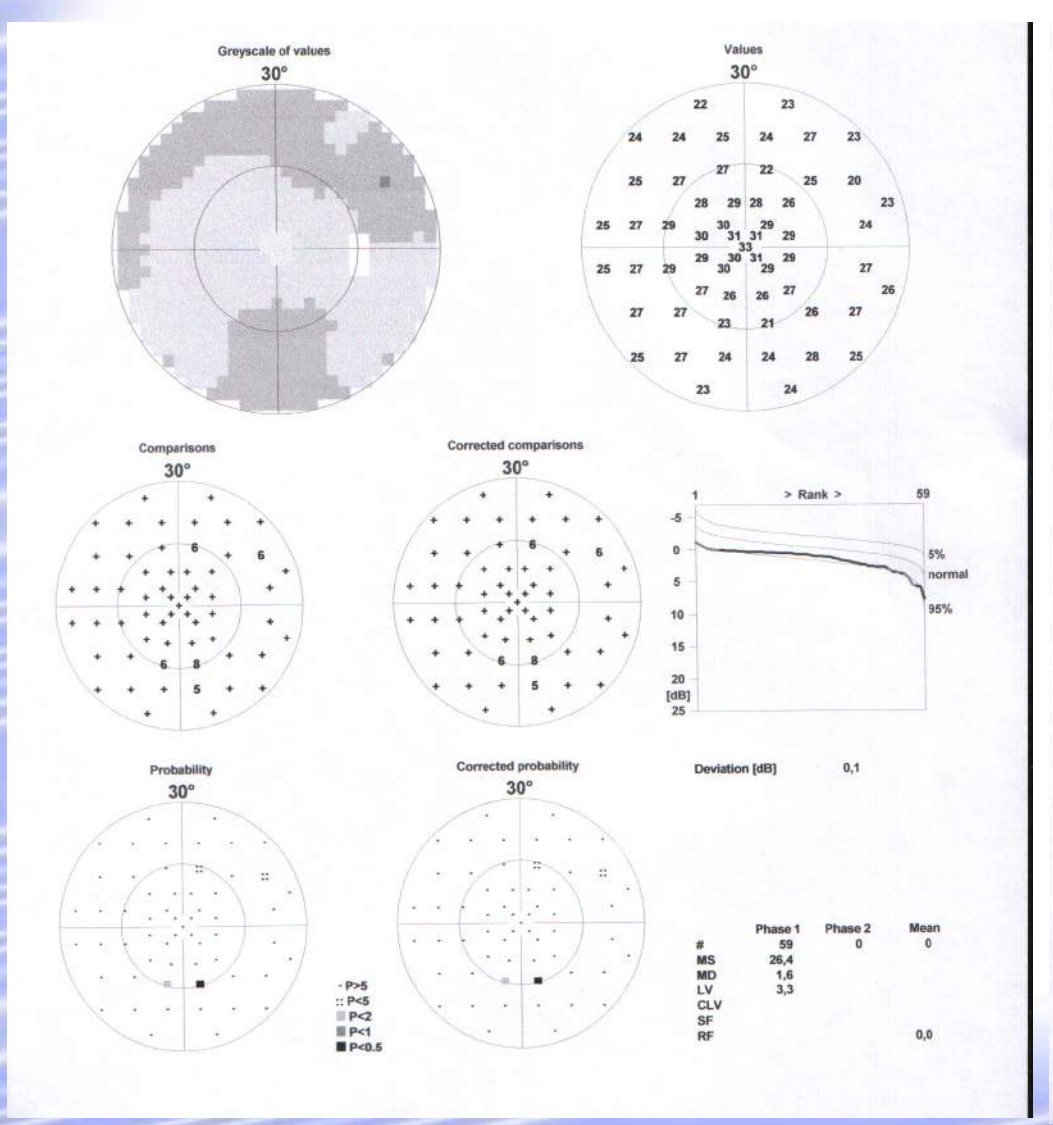
OCT – hiperintenziven depozit v RPE nazalno proti papili levo



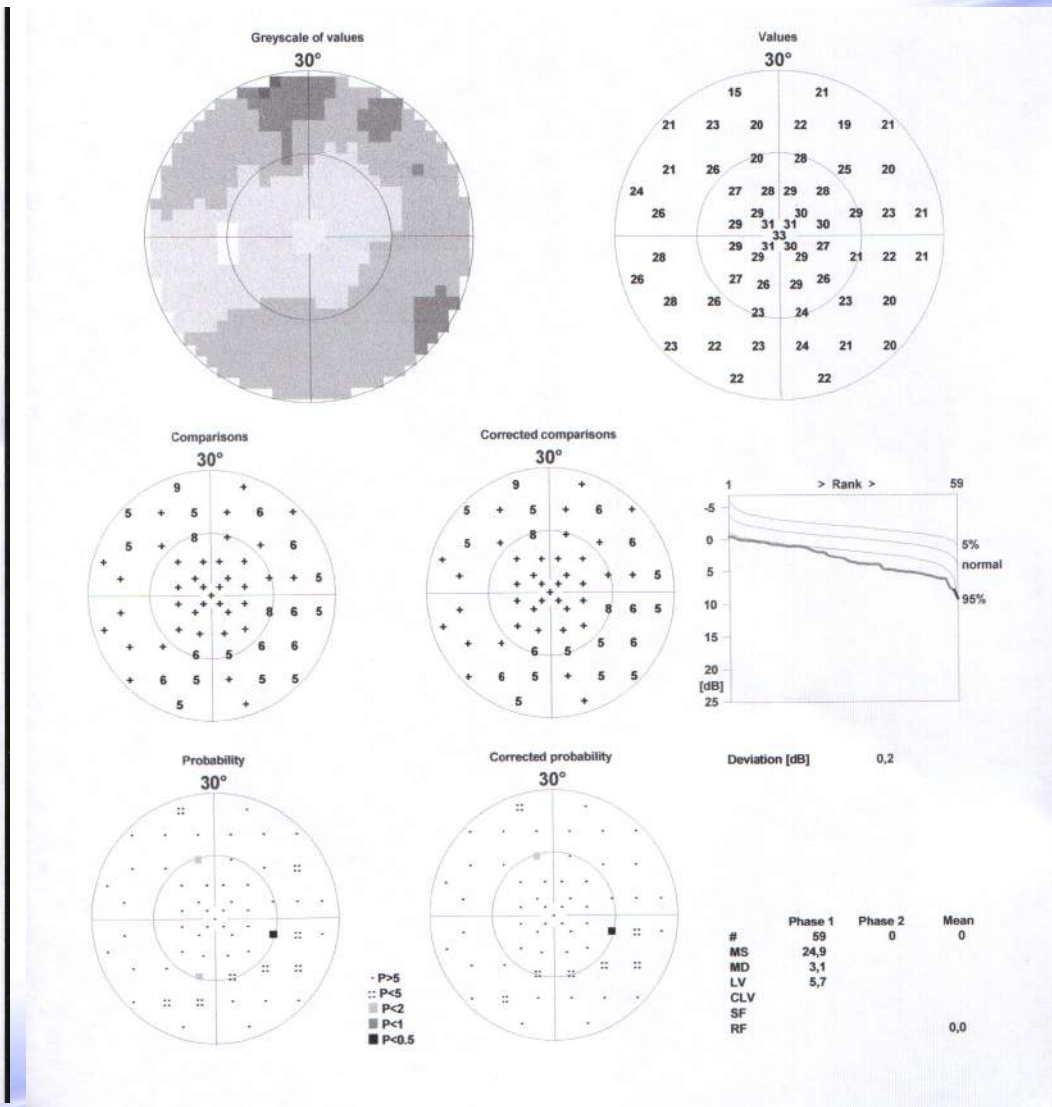
KV, m, 1969

OCTOPUS G2 TOP – področje znižane senzibilitete levo

28.9.2015 DO



28.9.2015 LO



KV, m, 1969

Za PERG, mfERG, fotopični in skotopični ERG

↓

Kontrola z izvidi

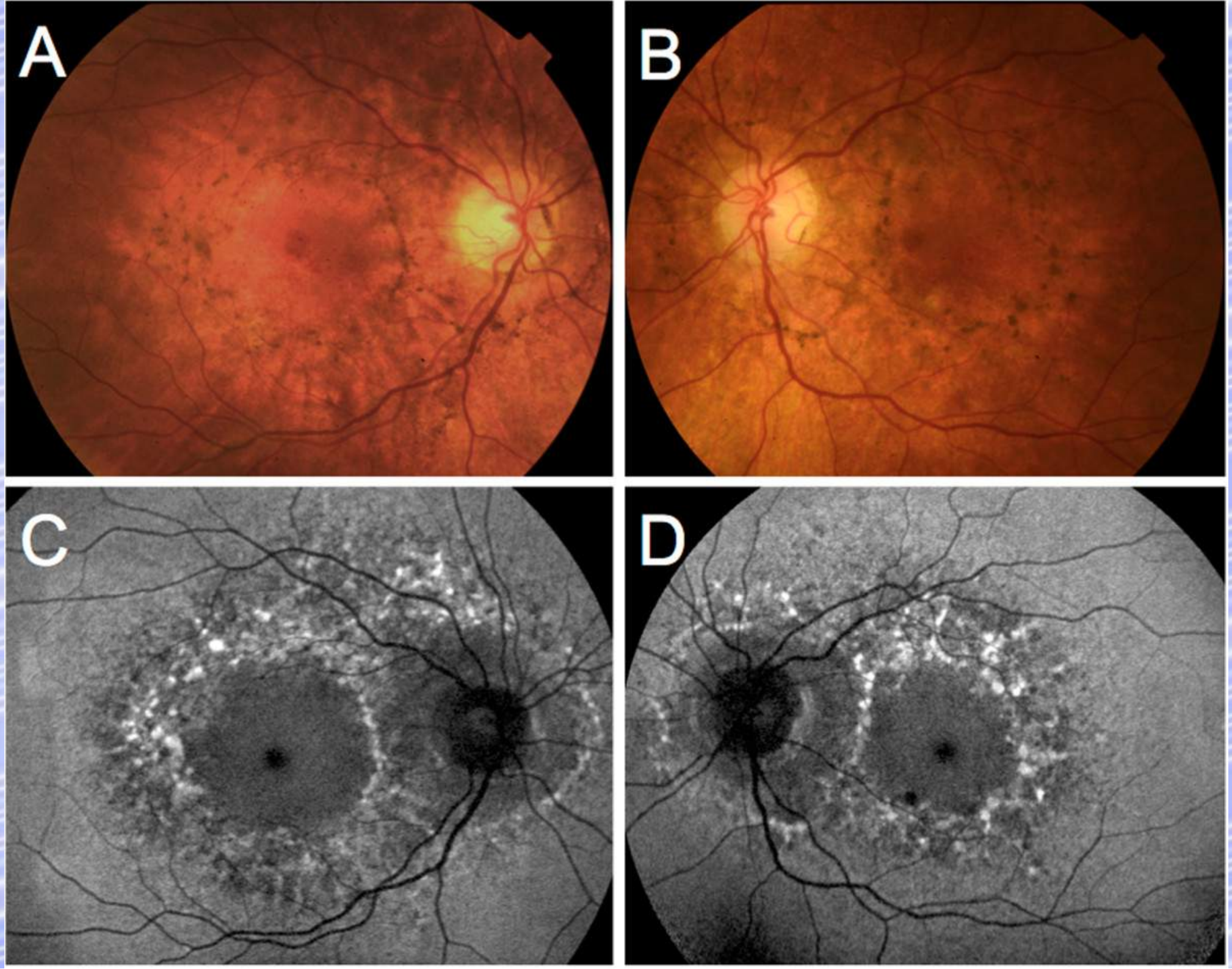
KV, m, 1969

Diferencialna diagnoza:

MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness)

Maternalno prirojen diabetes z gluhostjo.

Enaka mutacija kot MELAS


A
B
C
D

Zaključki

1. Pacienti z atipično retinopatijo in sistemskimi ter nevrološkimi kliničnimi znaki imajo lahko MELAS ali MIDD sindrom
2. Pomen genetske diagnostike in svetovanja. Možna je tudi prizadetost otrok
3. Ker ni učinkovitega zdravljenja ali preventive je pomembno zavedanje bolnika, da lahko pride do nenadnih srčnih ali možganskih kapi


Hvala za pozornost!