

Современные нейрогенетические представления о синдроме MELAS. Описание клинических случаев (лекция)

А. В. Шаталин, Е. В. Мухина, А. С. Котов, М. Г. Амирханян

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Представленная авторами лекция с описанием клинических случаев отражает современные сведения о митохондриальном заболевании из группы наследственных болезней обмена — синдроме MELAS (код в базе данных OMIM: 540000). Основными проявлениями данного прогрессирующего заболевания выступают инсультоподобные эпизоды и специфическая форма энцефалопатии, включающая эпилептические приступы, наличие феномена «рваных красных волокон» и раннюю деменцию. Клинические случаи, приводимые в данной лекции, пополняют копилку генетически верифицированных митохондриальных заболеваний, приводящих к развитию полиморфных неврологических нарушений и характерной нейровизуализационной картины, а именно появлению полиморфных ишемических очагов в височной, теменной или затылочной областях головного мозга, не соответствующих зонам магистрального сосудистого кровоснабжения (так как в основе формирования таких очагов лежит феномен митохондриальной ангиопатии, а не тромбоза). Помимо приведенных данных клинического течения заболевания рассмотрены результаты генетической интерпретации синдрома MELAS, а также современные методы диагностики и терапии.

Ключевые слова: митохондриальное заболевание, синдром MELAS, рваные красные волокна, инсультоподобные эпизоды, подкорковый миоклонус, эпилептические приступы, митохондриальная ангиопатия

Для цитирования: Шаталин А. В., Мухина Е. В., Котов А. С., Амирханян М. Г. Современные нейрогенетические представления о синдроме MELAS. Описание клинических случаев (лекция). Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):26–31.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-26-31



MODERN NEUROGENETIC REPRESENTATIONS OF MELAS SYNDROME. CLINICAL CASES (THE LECTURE)

A. V. Shatalin, E. V. Mukhina, A. S. Kotov, M. G. Amirkhanyan

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

This lecture with a description of clinical cases presents information on such a mitochondrial disease from the group of hereditary metabolic diseases, like MELAS syndrome (OMIM: 540000). The main manifestations of this progressive disease are stroke-like episodes and a specific form of encephalopathy, including epileptic seizures with the presence of a phenomenon of "ragged red fibers" and early dementia. Clinical cases, given in this lecture, supplement the piggy bank of genetically verified mitochondrial diseases leading to the development of polymorphic neurological disorders and characteristic neuroimaging picture, namely the appearance of polymorphic ischemic changes in the temporal, parietal or occipital regions of the brain, that do not correspond to the zones of the main vascular blood supply, as the basis for the formation of such focus is the phenomenon of mitochondrial angiopathy, and not thrombosis. The description of clinical cases reflects our own observations and the main steps in the diagnosis of this severe hereditary disease, taking into account of the latest neurogenetic representations. In addition to the data given in the clinical course of the disease, the results of the genetic interpretation of the MELAS syndrome are given; modern methods of diagnosis and therapy are considered.

Key words: mitochondrial disease, MELAS syndrome, ragged red fibers, stroke-like episodes, subcortical myoclonus, epileptic seizures, mitochondrial angiopathy

For citation: Shatalin A. V., Mukhina E. V., Kotov A. S., Amirkhanyan M. G. Modern neurogenetic representations of MELAS syndrome. Clinical cases (the lecture). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):26–31. (In Russ.).

По современным данным, около 44% первых клинических проявлений наследственных болезней составляют различные неврологические симптомы [2]. Большая часть таких заболеваний манифестирует в детском возрасте [3, 4, 6]. В связи с этим одним из приоритетных направлений профессионального роста

детских неврологов является совершенствование знаний о наследственных заболеваниях, преимущественно поражающих нервную систему [4, 7].

Внимание многих исследователей, особенно в последние 2 десятилетия, приковано к особой группе нейрометаболических болезней — подвиды

митохондриальных заболеваний. Основные «поставщики» клинических проявлений этих наследственных болезней обмена — мутации клеточной митохондриальной ДНК и патология окислительного фосфорилирования [6, 7]. Для этой группы генетических заболеваний характерны следующие основные особенности:

- множество нозологических форм (известно более 150 таких заболеваний; часть из них обнаружена методом секвенирования генома нового поколения);
- высокая суммарная частота встречаемости (около 1:5000—1:10 000 родившихся живыми);
- клинические проявления и особенности наследования связаны с дефектом организации дыхательной цепи митохондрий.

Данные заболевания по механизму наследования являются «материнскими», или митохондриальными, т. е. передаются от матери к детям любого пола, а передачи заболевания от больного отца к потомству не происходит.

В группе этих заболеваний чаще встречаются некоторые формы, обратившие на себя максимальное внимание исследователей, например синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) [5, 9].

Синдром MELAS — это прогрессирующее заболевание из группы наследственных болезней обмена, подгруппы митохондриальных, основными проявлениями которого являются инсультоподобные эпизоды и специфическая форма энцефалопатии, включающая эпилептические приступы, феномен «рваных красных волокон» и раннее развитие деменции. Этот синдром занял прочное место в базе данных OMIM под номером 540000.

Следует подробнее остановиться на общих характеристиках синдрома:

- 1) возраст дебюта — до 40 лет (в среднем первые, так называемые инсультоподобные, симптомы заболевания проявляются с возраста 5 лет и старше, до 35 лет);
- 2) выраженная очаговая неврологическая симптоматика с тенденцией к быстрому и почти полному восстановлению (подобные ситуации требуют проведения дифференциальной диагностики, в том числе и с мигренью, которая часто может сочетаться с синдромом MELAS или входить в его клиническую картину — таким образом, одно не исключает другого) [5, 8];
- 3) яркая нейровизуализационная картина — локализация полиморфных ишемических очагов в височной, теменной или затылочной областях головного мозга (интересно заметить, что ишемические очаговые изменения головного мозга сочетаются с выраженной астроцитарной пролиферацией и не соответствуют зонам магистрального сосудистого

кровоснабжения, поскольку в основе формирования таких очагов лежит феномен митохондриальной ангиопатии, а не тромбоза).

Очаговая неврологическая симптоматика может включать моторные патологические феномены: гемипарез, гемианопсию (в том числе сочетающуюся с явлениями корковой агнозии); сенсорные расстройства в виде гемигипестезии (нередко появляющейся до формирования гемипареза). Также могут наблюдаться разнородные фокальные эпилептические приступы и приступы с тенденцией к вторичной генерализации [1, 3, 5, 8]. Подкорковая симптоматика, обусловленная выключением контрольных корковых зон и ишемическим повреждением подкорковых структур, выражается мышечной дистонией, подкорковым миоклонусом и другими гиперкинетическими нарушениями.

При морфологическом исследовании наблюдается феномен «рваных красных волокон», представляющий собой специфическое изменение миофибрилл вследствие митохондриальной пролиферации и формирования митохондриальных конгломератов по периферии мышечного волокна.

Развитие яркой клинической картины заболевания иллюстрирует следующий клинический случай.

Клинический случай 1

Пациентка М., 19 лет, находилась на лечении в неврологической клинике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ) с диагнозом: «Митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобным течением (MELAS). Симптоматическая фокальная эпилепсия с частыми простыми моторными и вторично-генерализованными судорожными приступами. Динамическая, афферентно-моторная, акустико-гностическая, акустико-мнестическая, семантическая афазия. Гипотрофия III степени». Развернутая клиническая картина заболевания, как следует из диагноза, включала рецидивирующие ишемические атаки тяжелого течения, сопровождающиеся афазией, правосторонней пирамидной недостаточностью, периодически — гемиклониями в правой руке. Наблюдались значительный когнитивный дефицит, отказ от приема пищи, эмоциональная лабильность с приступами плача. Неврологическая картина заболевания, а также общий тяжелый соматический фон создали необходимость в госпитализации пациентки в реанимационное отделение, где проводилась комплексная нейрометаболическая, антибактериальная, седативная, нутритивная и противосудорожная терапия, на фоне которой значительно регрессировал неврологический дефицит — уменьшилась очаговая неврологическая симптоматика, удалось добиться снижения степени гипотрофии и частоты гемиклонических приступов. Магнитно-резонансная томография (МРТ) от 10 сентября 2013 г. выявляла соответствующие ишемические изменения (рис. 1).

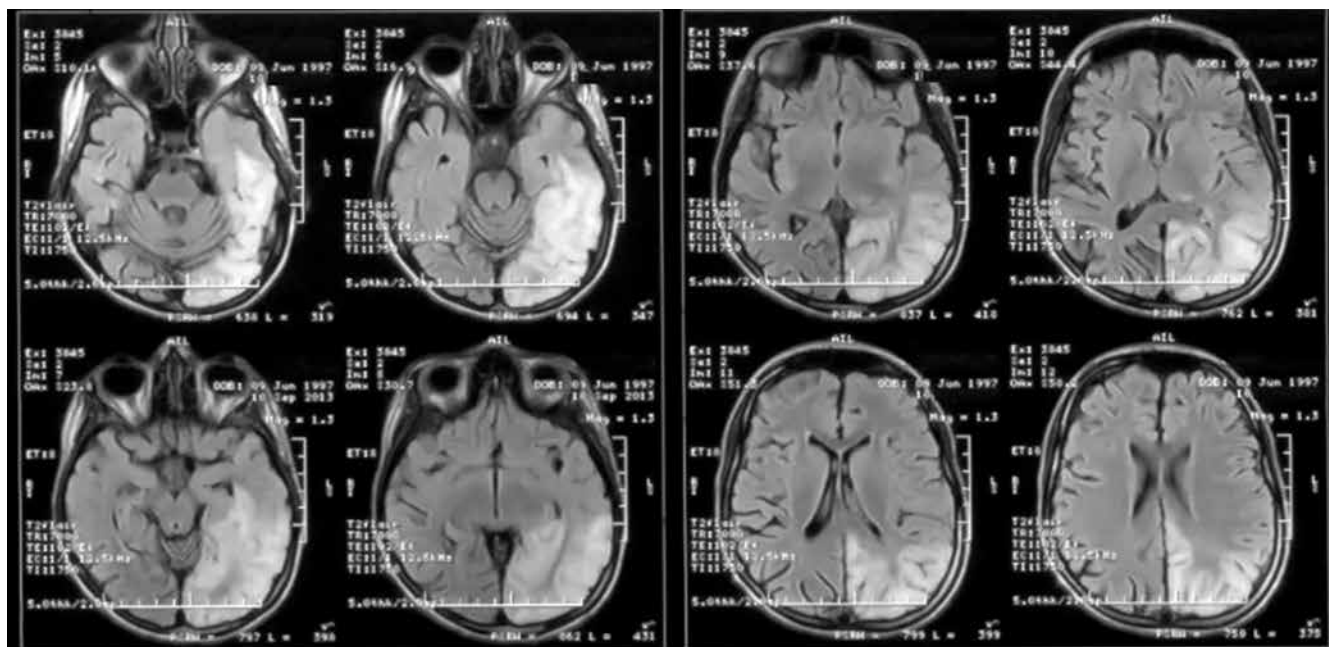


Рис. 1. Пациентка М., 16 лет, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина обширного ишемического поражения левого полушария большого мозга, преимущественно в задних отделах

Fig. 1. Patient M., 16 years old. Magnetic resonance image of the brain: extensive ischemic lesions in the left hemisphere, primarily in the posterior portions

Интересно отметить, что на более ранних снимках (представленных только на пленке без описания) отмечалось грубое поражение задних отделов правой гемисферы, не соответствующее бассейнам кровоснабжения, — характерный признак синдрома MELAS (рис. 2).

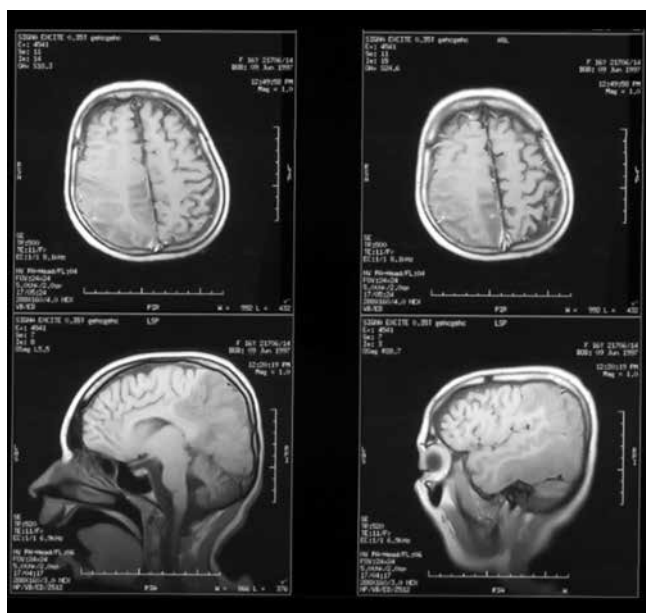


Рис. 2. Пациентка М., 10 лет, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина обширного специфического поражения правой височно-теменно-затылочной области

Fig. 2. Patient M., 10 years old. Magnetic resonance image of the brain: extensive specific lesions in the temporoparietooccipital area

При анализе ранних снимков наряду с острыми ишемическими событиями удалось обнаружить корково-подкорковую атрофию, признаки атрофии червя мозжечка, гипотрофии мозолистого тела, умеренно выраженную наружную гидроцефалию.

Следует заметить, что атрофические изменения вещества головного мозга наряду с повторными массивными ишемическими атаками создавали почву для развития фармакорезистентных симптоматических эпилептических приступов, и катamnестическое наблюдение за пациенткой в течение 1 года после выписки из клиники подтвердило опасения — произошла трансформация приступов в сложные парциальные симптоматические с вторичной генерализацией, в дальнейшем у пациентки развился эпилептический статус. Положительной динамики в терапии фокальных моторных приступов во время госпитализации удалось достичь с применением парентеральной формы левитирацетама (1000 мг внутривенно 2 раза в сутки), а нейрометаболическая поддержка, помимо других препаратов, включала левокарнитин. Существенной динамики в снижении уровня афатических нарушений удалось достигнуть за счет комплексной логопедической работы, однако полной компенсации нарушенных функций не было достигнуто.

В представленном клиническом случае основной терапевтический акцент был сделан на противосудорожную и антибактериальную терапию, нутритивную поддержку. Реабилитационная терапия, включающая методы лечебной физкультуры, двигательной

реабилитации и логопедической коррекции, также оказалась эффективной.

Патогенетической терапии синдрома MELAS в настоящее время не разработано. Считается, что основное внимание следует уделять массивной (но при этом рациональной) симптоматической терапии. Многие авторы также указывают на необходимость применения в комплексной терапии этой митохондриальной патологии L-аргинина [9].

Диагностика синдрома MELAS по-прежнему представляет трудности. Известно, что наиболее часто мутация происходит в результате точечной замены A3243G в гене транспортной РНК лейцина (UUR). Существенно реже встречаются мутации A3252G и G13513A в митохондриальной ДНК того же гена, а также точечная замена T3271C (7,5% наблюдаемых случаев). Точечные мутации могут отмечаться в гене *COX III* [10]. Мигреноподобные эпизоды, описываемые в литературе, встречались и у нашей пациентки, частоту развития мигренозных пароксизмов впоследствии отследить оказалось невозможным из-за афатических нарушений и когнитивного дефицита. Анамнестические данные указывают на первый ишемический эпизод в возрасте 10 лет с полным восстановлением левосторонней пирамидной недостаточности. Мигренозные приступы возникли спустя 2 мес после эпизода ишемии, продолжаясь с нарастающей частотой до 2–3 раз в сутки до появления повторного ишемического эпизода спустя 9 мес после первого. У отца пациентки нет указаний на развитие мигрени, однако у матери наблюдаются эпизодические приступы мигрени с аурой, хотя случаев инсульта или инфаркта у нее и ближайших родственников не отмечалось.

У представленной пациентки диагностирована наиболее частая мутация — A3243G, а также повышение уровней пирувата (до 0,84 ммоль/л) и лактата (до 13,4 ммоль/л) в крови в состоянии покоя.

Несмотря на благоприятный исход лечения пациентки в описываемый период, данные долгосрочного катамнестического наблюдения оказались более пессимистичными — пациентка погибла в 2018 г. от резистентного эпилептического статуса в условиях реанимационного отделения МОНИКИ.

Второй клинический случай иллюстрирует необходимость раннего включения синдрома MELAS в дифференциально-диагностический поиск.

Клинический случай 2

Пациент В., 14 лет, поступил в детскую неврологическую клинику с жалобами на эпизод сильнейшей односторонней головной боли в височной области справа, с иррадиацией в правый глаз, с нарушением зрения в правом глазу по типу «пелены». Указанные симптомы возникли поздно вечером и длились всю ночь, в связи с чем родители мальчика вызвали бригаду скорой

медицинской помощи, и ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на приступ мигрени. Неспецифическая обезболивающая терапия, применение спазмолитиков существенного облегчения состояния не принесли, однако вскоре после поступления (спустя несколько часов) приступ головной боли и нарушения зрения полностью купировались самостоятельно. Дифференциальная диагностика проводилась с мигренозным инсультом, височным артериитом и острой ишемией сетчатки. Пациенту выполнено нейровизуализационное исследование — МРТ головного мозга на аппарате с магнитной индукцией 0,3 Т, которое выявило очаговые изменения лобной и теменной долей правой гемисферы, слабоинтенсивное накопление контрастного вещества, минимальное расширение наружных ликворных пространств. Слабоинтенсивное накопление контрастного вещества позволило лечащим врачам пациента высказать предположение о развитии демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе — проведенная в дальнейшем МРТ шейного и грудного отделов позвоночника с МР-миелографией и контрастированием не обнаружила патологии. Пациент был направлен в клинику детской неврологии МОНИКИ на 5-е сутки пребывания в стационаре по месту жительства. В МОНИКИ ребенку проведена МРТ головного мозга на аппарате с магнитной индукцией 1,5 Т, которая показала поражение серого вещества правого полушария большого мозга с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера — синдром MELAS? (рис. 3). Достоверно оценить динамику изменений по сравнению с предыдущим исследованием не представлялось возможным ввиду низкого разрешения сканирования предыдущего исследования.

Пациент консультирован генетиком, проведено генетическое исследование с применением методики прицельного поиска мутаций митохондриальной ДНК методом MLPA — результат оказался положительным: выявлена типичная мутация A3243G. После получения результатов исследования начата активная метаболическая терапия, проведено исследование уровня лактата в периферической крови (отмечено повышение до 14,1 ммоль/л). Примечательно, что уровень пирувата соответствовал лабораторной норме для рассматриваемого возраста, а ультразвуковое сканирование экстракраниальных сосудов показало деформацию хода обеих позвоночных артерий (больше выраженную слева) без признаков нарушения параметров локальной гемодинамики. Иммуноферментный анализ не показал нарастания уровня иммуноглобулинов, при исследовании крови ДНК методом полимеразной цепной реакции патогенов не обнаружено. С положительной динамикой — полным регрессом неврологической симптоматики, прежде всего головной боли и нарушения зрения на правый глаз — ребенок был выписан из стационара. В настоящее время проводится катамнестическое наблюдение.

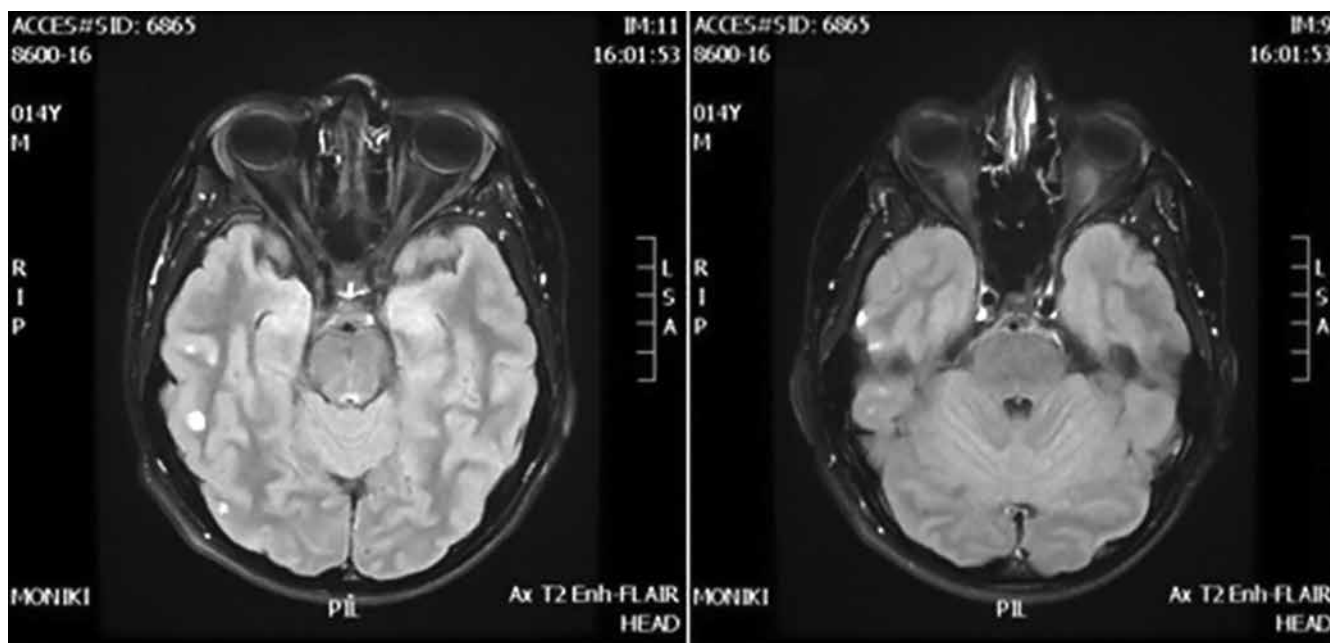


Рис. 3. Пациент В., 14 лет, магнитно-резонансная томография головного мозга, режим T2-FLAIR: визуализируются мелкие очаги в кортикальной пластинке теменной и височной долей

Fig. 3. Patient B., 14 years old. T2-FLAIR magnetic resonance image of the brain: small lesions in the cortical plate of the parietal and temporal lobes

В заключение следует добавить, что синдром MELAS с совершенствованием диагностики и повышением информированности врачей постепенно перестает быть орфанной патологией [2–7]. В круг дифференциальной диагностики ишемических эпизодов у молодых пациентов, помимо объемного образования, патологической извитости прецеребральных

и аномалий развития интрацеребральных сосудов, а также специфических васкулитов, обязательно следует добавлять и дебют митохондриальных энцефалопатий. Очевидным становится, наряду с ранней диагностикой, как можно более раннее начало энергокорректирующей терапии, имеющей патогенетическое приложение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амирханян М.Г., Котов А.С., Елисе-ев Ю.В., Шаталин А.В. Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий. Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):34–43. [Amirkhanyan M.G., Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Shatalin A.V. Variants of pathomorphosis of clinical manifestations of focal epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):34–43. (In Russ.)].
2. Гинтера Е.К., Пузырева В.П. Наследственные болезни: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 184–7. [Gintera E.K., Puzyreva V.P. Hereditary diseases: a national guideline. A brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. Pp. 184–7. (In Russ.)].
3. Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Руденская Г.Е. и др. Дифференциальная диагностика лейкоцистозов. Медицинская генетика 2004;(10):453–9. [Zakharova E.Yu., Mikhaylova S.V., Rudenskaya G.E. et al. Differential diagnosis of leukodystrophy. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2004;(10):453–9. (In Russ.)].
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002. 591 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. DNA diagnostics and medical genetic counseling in neurology. Moscow: MIA, 2002. 591 p. (In Russ.)].
5. Котов С.В., Стаховская Л.В. Инсульт: руководство для врачей. М.: МИА, 2009. 400 с. [Kotov S.V., Stakhovskaya L.V. Stroke: a guideline for physicians. Moscow: MIA, 2009. 400 p. (In Russ.)].
6. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литера, 2015. 352 с. [Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: approaches to the diagnosis and treatment. Moscow: Litera, 2015. 352 p. (In Russ.)].
7. Сидорова О.П., Неретин В.Я., Агафонов Б.В. Медико-генетическое консультирование при наследственных и врожденных болезнях нервной системы. М.: МИА, 2004. 224 с. [Sidorova O.P., Neretin V.Ya., Agafonov B.V. Medical and

- genetic counseling for hereditary and congenital diseases of the nervous system. Moscow: MIA, 2004. 224 p. (In Russ.)].
8. Anglin R.E., Garside S.L., Tarnopolsky M.A. et al. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2012;73(4):506–12. DOI: 10.4088/JCP.11r07237.
 9. Koga Y., Povalko N., Nishioka J. et al. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1201:104–10. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05624.x.
 10. Tang S., Wang J., Zhang V.W. et al. Transition to next generation analysis of the whole mitochondrial genome: a summary of molecular defects. *Hum Mutat* 2013;34(6):882–93. DOI: 10.1002/humu.22307.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.В. Шаталин/A.V. Shatalin: <https://orcid.org/0000-0003-1169-5437>
 Е.В. Мухина/E.V. Mukhina: <https://orcid.org/0000-0002-8145-7023>
 А.С. Котов/A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>
 М.Г. Амирханян/M.G. Amirkhanyan: <https://orcid.org/0000-0002-7117-7423>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.