

Case Report

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

Adine M¹, Talebian A^{1*}, Koochaki E²

1- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran
2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

Received March 10, 2010; Accepted August 25, 2010

Abstract:

Background: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is a progressive maternally inherited multi-organ disorder caused by a mutation in a mitochondrial gene. In this disorder recurrent migraine headache, seizure, cerebral insults causing hemiparesis, hemianopia, progressive hearing loss and cognitive problems may occur.

Case presentation: The patient is a 12-year girl manifested with malaise, tonic-clonic convulsion and unilateral weakness in left upper and lower extremities. Her problem was begun with seizure, headache and recurrent vomiting, 5 months before the admission. On clinical examination cerebrovascular events was diagnosed. On broader diagnostic studies, also a genetic mutation in A3243G gene, as a definite characteristic for the establishment of the disease, was detected by muscle biopsy.

Conclusion: Patients suffering from the syndrome gradually display delayed motor and cognitive development. Therapeutic management of the disease consists of administration of multi-vitamins and coenzyme supplementations, and lowering the serum lactate level using dichloroacetate.

Keywords: Mitochondrial Encephalomyopathies, Lactic acidosis, Stroke

***Corresponding Author.**

Emai: talebianmd@yahoo.com

Tel: 0098 361 555 0026

Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn, 2010; Vol 14, No 3, Pages 264-268

معرفی یک مورد سندروم آنسفالوپاتی میتوکندریال همراه با اسیدوز لاكتیک و حملات شبیه سکته مغزی

مجتبی آدینه^۱، احمد طالبیان^۲، ابراهیم کوچکی^۳

خلاصه

سابقه و هدف: سندروم آنسفالوپاتی میتوکندریال همراه با اسیدوز لاكتیک و حملات شبیه سکته مغزی، اختلالی در چندین ارگان بدن به ویژه در سیستم عصبی مرکزی (آنسفالوپاتی) و در عضلات (میوپاتی) است که با وراثت مادری و در نتیجه جهش در ژنوم میتوکندری ایجاد می‌شود. دوره‌هایی از علایم مانند سردرد، تشنج، اختلالات بینایی، ناشنوازی پیش روونده و اختلالات شناختی در بیماران (اغلب تا ۴ سالگی) ایجاد می‌شود.

معرفی بیمار: بیمار دختر ۱۲ ساله‌ای بود که با شکایت بی‌حالی، تشنج تونیک و کلونیک، کاهش قدرت بینایی و ضعف یک طرفه در انداخت فوکانی و تحتانی سمت چپ، مراجعت کرد. اولین سابقه وی از تشنج، سردرد و استفراغ‌های مکرر ۵ ماه قبل بود که در بررسی‌ها حادث عروقی مغز مطرح شد. به دنبال انجام مطالعات تشخیصی برای این بیمار و در بررسی‌های ژنتیکی، موتاسیون در ژن A3243G که تشخیص قطعی بیماری می‌باشد، مشاهده شد.

نتیجه گیری: عامل قطعی تشخیصی این بیماری بررسی ژنتیکی است و علی‌رغم اینکه مبتلایان به این سندروم به تدریج دچار اختلالات شناختی و رفتاری می‌شوند، تنها درمان این بیماران گروهی از اقدامات حمایتی و مصرف انواع ویتامین‌ها و کوآنزیم‌ها می‌باشد.

وازگان کلیدی: آنسفالومیوپاتی میتوکندریال، اسیدوز لاكتیک، سکته مغزی

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۹، صفحات ۲۶۸-۲۶۴

به عنوان موارد نادر گزارش شوند. در زمان بروز حملات این سندروم که علایمی مشابه سکته‌های حاد مغزی از قبیل همی پلری، همی آنوبی، تشنج (تونیک و کلونیک و جنرازه...) ایجاد می‌شوند، سطح لاکتات در خون و مایع مغزی نخاعی بدن افزایش یافته است [۷،۶]. گروه زیادی از جهش‌های ژنوم میتوکندری می‌تواند منجر به ایجاد علایم این سندروم شود، ولی در ۸۰ درصد موارد بیماران، جهش در ژن G3243A دیده می‌شود [۸-۱۱]. اقدامات تشخیصی در این کودکان پس از رد اختلالات قلبی و عروقی، هماتولوژیک و انعقادی شامل تصویر برداری و بیوپسی عضلانی و سرانجام بررسی ژنتیکی خواهد بود [۹،۸،۵]. درمان اختصاصی برای این بیماران وجود ندارد و اغلب توصیه به استفاده از ویتامین‌های متنوع در این کودکان می‌شود [۱۲].

معرفی بیمار

بیمار دختر ۱۲ ساله‌ای است که با شکایت ضعف و بی‌حالی، حرکات تشنجی تونیک کلوتیک جنرازه و کاهش حدت بینایی (گستره بینایی نرمال و قدرت بینایی حدود ۱۰/۲۰) و ضعف یک طرفه اندام فوکانی و تحتانی سمت چپ (در معاینات عصبی؛ هوشیار بوده، اعصاب کرانیال نرمال، رفلکس‌های عمقی و ترسی در طرف چپ بدن نسبت به سمت دیگر افزایش یافته، قدرت عضلانی مختصرا کاهش یافته اندام سمت چپ، و معاینه اعصاب حسی در حد نرمال، برآورده شد) و استفراغ‌هایی مکرر در بخش کودکان

مقدمه

سندروم آنسفالوپاتی میتوکندریال همراه با اسیدوز لاكتیک و دوره‌هایی از حملات شبیه سکته مغزی اختلالی در چندین ارگان بدن است که در نتیجه ایجاد جهش در ژنوم میتوکندری ایجاد می‌شود. این بیماران کودکانی هستند که اغلب در اوایل زندگی از رشد و تکامل عصبی طبیعی برخوردار می‌باشند [۲،۱]، ولی علائم اولیه اغلب در سنین بین ۲ تا ۱۰ سالگی آشکار می‌شود که از جمله آن می‌توان به سردردهای راجعه، عدم تحمل ورزش و فعالیت‌های فیزیکی، ضعف و بی‌حالی، تشنج‌های مکرر، اختلالات بینایی و شنوایی پیشرونده اشاره نمود [۴-۲]. علایم نوروولوژیک اغلب به طور متناوب و پیشرونده ایجاد می‌شود و در نهایت منجر به کوما و مرگ خواهد شد [۱،۳،۴]. سکته مغزی در کودکان پدیده‌ای نسبتاً ناشایع است و اختلالات میتوکندریال نادرترین علت مسبب آن است [۵]. شیوع بسیار نادر آن سبب شده تا مواردی که با تایید بررسی‌های ژنتیکی به تشخیص قطعی می‌رسند

^۱ دستیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استاد، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*نشان نویسنده مسؤول؛

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰ - دوچرخه: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۶۰

پست الکترونیک: talebianmd@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۹/۶/۳ - تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۱۹

نتایج تمامی آزمایشات هماتولوژیک و انعقادی به عمل آمده از بیمار طبیعی بود و اختلال خاصی در آنها مشاهده نشد. در بررسی ادرار بیمار نیز مورد خاصی مشاهده نشد.

بیمار تحت اقدامات حمایتی قرار گرفت و بعد از تثیت عالیم حیاتی برای بررسی بیشتر به ویژه از جهت مسایل انعقادی و بیماری های متابولیکی به تهران اعزام شد. با بررسی های انجام شده Anti Protein c & Protein s مشخص شد که سطوح سرمه 3 phospholipid در بیمار نرمال است و بررسی ژنتیکی انجام شده روی بیوسی عضلانی، موتاسیون ژن های MT-TL1 A3243G & Q10 را نشان داد. با محرز شدن تشخیص بیماری، با انجام اقدامات حمایتی به تدریج حال عمومی بیمار بهتر شد و بعد از ۱۰ روز با حال عمومی خوب و با توصیه های دارویی کوازنزیم Q10 و شربت های کاربین و مولتی ویتامین مرخص گردید.

بحث

سندروم آنسفالوپاتی میتوکندریال همراه با اسیدوز لاتکتیک و دوره هایی از حملات شبیه سکته مغزی، ناشی از وجود اختلال در چندین ارگان بدن است که به علت وجود یک جهش در ژنوم میتوکندری ایجاد می شود. به طور کلی شیوع سکته مغزی در کودکان در مناطق مختلف جهان ۲ تا ۱۲ مورد در هر یک صد هزار کودک گزارش شده است و اختلالات میتوکندریال نادرترین علت مسبب سکته مغزی در کودکان می باشد (در حدود ۲ مورد در هر یک میلیون کودک). از موارد اثبات شده این سندروم در منابع علمی جهان حدود ۶۰ مورد، و در ایران ۲ مورد (پسر ۶ ساله با حملات متناوب کاهش هوشیاری و دختر ۳ ساله ای با شکایت عدم توانایی ایستادن و همی پارزی) گزارش شده است [۱]. در این افراد، تکامل عصبی و حرکتی در اوایل زندگی طبیعی است؛ اگر چه ممکن است در بعضی بیماران کوتاهی قدر وجود داشته باشد. عالیم اولیه اغلب در سنین ۲ تا ۱۰ سالگی ایجاد می شود [۲،۱]. جزو اولین علائم آن تشنج های تونیک کلونیک، سردردهای راجعه، بی اشتہایی و استفراغ های مکرر می باشند. تشنج در این بیماران در دوره های حملات مشابه سکته های مغزی اتفاق می افتد و در طی این حملات ممکن است همی پارزی، کوری کورتیکال و حتی تغییرات سطح هوشیاری هم ایجاد شوند [۴-۲]. دوره های مکرر از این حملات در نهایت منجر به ایجاد ناتوانی در حرکات ارادی، میزان بینایی و هوش این بیماران می شود. ناشنوایی حسی عصبی در اغلب این کودکان تا اوایل نوجوانی ایجاد می شود [۴،۳،۱]. در زمان بروز حملات این سندروم که عالیمی مشابه سکته های حاد مغزی مانند همی پلزی، همی آنوبی، تشنج (تونیک

بیمارستان شهید بهشتی کاشان پذیرش شد. نامبرده فرزند پنجم و آخرین فرزند خانواده و تبعه افغانستان است. پدر و مادرش فامیل نبوده و ۴ فرزند دیگر مشکل پزشکی خاصی ندارند. در سابقه پزشکی این کودک در حدود ۵ ماه قبل، استفراغ و سردردهایی به طور متناوب در ناحیه فرونتال ذکر گردیده بود که به تدریج با کاهش بینایی دو طرفه نیز همراه شده بود؛ البته بیمار مراجعت پزشکی نداشته و این عالیم به تدریج بر طرف شده بودند. در بررسی هایی که در اولین قدم بستری انجام شد نتایج زیر حاصل شد: بنابر گزارش رادیولوژیست در CT scan انجام شده از مغز بیمار ضایعه هیپودنس در ناحیه اکسپیتال لوب چپ مغزی که احتمال حوادث حاد عروق مغزی را با توجه به علائم بیمار مطرح می کرد، مشاهده شد (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱ - در این نمای CT scan ضایعه هیپودنس در ناحیه اکسپیتال لوب چپ مغزی بیمار مشاهده می شود.

همچنین در گزارش MRI ثبت شده از مغز بیمار افزایش شدت سیگنال در ناحیه قاعده ای و کورتیکال هر دو قشر پس سری با ارجحیت در سمت راست ذکر شده بود (تصویر شماره ۲). با توجه به شرح حال برای نام بردۀ احتمال وجود ضایعات عروق مغزی مطرح شد، ولی بررسی عروق مغزی Brain MRA و Brain MRV طبیعی گزارش شد.



شکل شماره ۲ - افزایش شدت سیگنال در ناحیه قاعده ای و کورتیکال در دو قشر پس سری با ارجحیت در سمت راست در این نمای MRI دیده می شود.

ژنتیکی و یافتن محل موتاسیون مسبب بیماری روی ژنوم میتوکندری است که هم اکنون در بسیاری از مراکز پیشرفتہ علوم پزشکی مقدور می‌باشد [۹،۸،۵]. درمان اختصاصی برای این بیماران وجود ندارد و اغلب پزشکان برای کودک مبتلا مخلوطی از ویتامین‌های گوناگون را تجویز می‌کنند. تجویز کوازنیم Q و لووکارنیتین (Levcarnitine) در برخی بیماران مفید است [۱۲،۲۰،۲۱]. همچنین، دی-کلرواستات از طریق کاهش سطح لاكتات خون به وسیله فعال سازی کمپلکس پیررووات دهیدروژناز در کاهش دفعات تکرار حملات موثر است [۲۲،۲۳].

نتیجه گیری

برای کودکانی که با علایم عصبی عود کننده مراجعه می‌کنند در کنار بررسی‌هایی که برای سیستم عصبی، قلبی عروقی و هماتولوژیک انجام می‌شود، علل نادرتر بروز این علایم مثل سندروم ملاس باید بررسی شوند. هم اکنون امکانات تشخیصی مناسبی برای شناخت عامل زمینه‌ای مسبب این علایم به وجود آمده است و اگر چه درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد، ولی اقدامات حمایتی در بهبود زندگی این کودکان می‌تواند موثر واقع شود.

تشکر و قدردانی

از سرکار خانم دکتر نامجو دستیار بیماری‌های کودکان و خانم صمدی به جهت زحمات بی‌دریغ ایشان در راستای معرفی این مورد نادر کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References:

- [1] Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2(2): 125-35.
- [2] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16(4): 481-8.
- [3] Gibson K, Halliday JL, Kirby DM, Yaplito-Lee J, Thorburn DR, Boneh A. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates: clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* 2008; 122(5): 1003-8.
- [4] Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-1998. A 13-year-old girl with a relapsing-remitting neurologic disorder. *N Engl J Med* 1998; 339(26): 1914-23.
- [5] Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, McFarland R, Turnbull DM.. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord* 2004; 14:237.
- [6] Tavassoli A, Ghofrani M. Clinical Survey of Cerebrovascular Disease in Children. *Iranian Journal of Pediatrics* 2008; Suppl.1 (18): 53-8. [in persian]
- [7] Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94(1): 16-37.
- [8] DiMauro, S. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 636.
- [9] Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jhung S, Sano MC, Shungu DC, et al. Dichloroacetate causes

و کلوبنیک و جنرالیزه) ایجاد می‌شوند، سطح لاكتات در خون و مایع مغزی نخاعی بدن افزایش یافته است [۵-۷]. گروه زیادی از جهش‌های ژنوم میتوکندری می‌تواند منجر به ایجاد علایم این سندروم شود، ولی در ۸۰ درصد موارد این بیماران جهش در ژن A3243G دیده می‌شود [۱۱-۱۲]. اقدامات تشخیصی در کودکی که با این علایم مراجعت می‌کند، پس از رد مسائل شایع‌تر احتمالی ایجاد کننده این علایم مانند اختلالات قلبی عروقی، اختلالات هماتولوژیک و مشکلات انعقادی شامل بررسی‌های تصویربرداری سیستم مرکزی عصبی، بیوپسی عضلانی و در نهایت مطالعات ژنتیکی این بیماران خواهد بود [۱۱،۱۰،۵]. تشخیص ایجاد بیماری براساس یافته‌های بالینی و آزمون‌های ژنتیکی می‌باشد. همراهی علایمی مانند سکته مغزی به ویژه در سنین قبل از ۴۰ سال و آنسفالوپاتی همراه با تشنج یا دماسن و میوپاتی میتوکندریال با دو مورد از علایم زیر: تکامل شناختی طبیعی در سالهای اولیه زندگی، سردردهای راجعه، استفراغ‌های مکرر و راجعه لزوم بررسی ژنتیکی این بیماری را محرز می‌کند [۱۱،۵]. در تصویربرداری‌های مغزی ایجاد بیماران می‌توان اتفاکات‌های متعددی را مشاهده نمود که ویژگی آنها عدم تبعیت از طرح عروق مغزی می‌باشد. شروع این اتفاکات‌ها بیشتر در لوب پس سری بوده و با پیشرفت بیماری، دیگر نواحی مغز مثل کورتکس مغز و مخچه، هسته‌های قاعده‌ای مغز و تalamوس نیز درگیر می‌شوند [۱۵-۱۷]. در این افراد غلظت لاكتات خون و مایع مغزی نخاعی به ویژه در زمان بروز حملات بالاتر از میزان طبیعی است [۱۸،۷]. اخذ نمونه بیوپسی عضلانی بیماران برای تشخیص اصلی بیماری دارای اهمیت است [۱۹]. تایید قطعی تشخیص بیماران با بررسی

- toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006; 66(3): 324-30.
- [10] Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. GeneReviews. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/brfcgi?book=gene&part=mt-overview (Accessed on April 1, 2009).
- [11] Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, Thorburn D. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1): CD004426.
- [12] Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003; 126(Pt 8):1905-12.
- [13] Arpa J, Cruz-Martínez A, Campos Y, Gutiérrez-Molina M, García-Rio F, Rubio JC, et al. Prevalence and progression of mitochondrial diseases: a study of 50 patients. *Muscle Nerve* 2003; 28(6): 690-5.
- [14] Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 39-1998. A 13-year-old girl with a relapsing-remitting neurologic disorder. *N Engl J Med* 1998; 339(26): 1914-23.
- [15] Dimauro S, Tay S, Mancuso M. Mitochondrial encephalomyopathies: diagnostic approach. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1011: 217.
- [16] Dickerson, BC, Holtzman, D, Grant, PE, Tian, D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2005. A 61-year-old woman with seizure, disturbed gait, and altered mental status. *N Engl J Med* 2005; 353: 2271.
- [17] Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AA, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995; 118 (Pt 2): 339.
- [18] Sarnat HB, Marín-García J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:152.
- [19] DiMauro, S, Hirano, M, Schon, EA. Approaches to the treatment of mitochondrial diseases. *Muscle Nerve* 2006; 34: 265.
- [20] Barbiroli B, Medori R, Tritschler HJ, Klopstock T, Seibel P, Reichmann H, Iotti S, et al. Lipoic (thioctic) acid increases brain energy availability and skeletal muscle performance as shown by in vivo 31P-MRS in a patient with mitochondrial cytopathy. *J Neurol* 1995; 242(7): 472-7.
- [21] Muller W, Reimers CD, Berninger T, Boergen KP, Frey A, et al. Coenzyme Q10 in ophthalmoplegia plus - a double blind cross over therapeutic trial. *J Neurol Sci* 1990; 98 Suppl: 442.
- [22] De Stefano N, Matthews PM, Ford B, Genge A, Karpati G, Arnold DL. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995; 45(6): 1193-8.
- [23] Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch ST, Carney PR, Fennell EM, et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117(15): 1519-31.