

Syndrom MELAS u pacienta s terminálním selháním ledvin nejasné etiologie

MUDr. Kamila Bednářová; MUDr. Katarína Landová
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

KLÍČOVÁ SLOVA: fokálně segmentální glomeruloskleróza - kardiomyopatie - mitochondriální onemocnění - syndrom MELAS

Sedmatřicetiletý pacient s fenylketonurií a s terminálním selháním ledvin nejasné etiologie byl přijat na naši kliniku pro kachektizaci trvající přibližně čtyři měsíce a současně ke zvážení zařazení na čekací listinu k transplantaci ledvin od kadaverózního dárce.

Anamnesticky byl pacient od narození dispenzarizován pro fenylketonurii a od roku 2016 léčen s arteriální hypertenzí. Z hlediska onemocnění ledvin byla již v roce 2018 při hospitalizaci po autonehodě u pacienta zjištěna renální insuficience s proteinurií kategorie CKD G3aA3 dle KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Tehdy byla indikována biopsie ledvin, pacient se však k vyšetření nedostavil a nebyl dále dispenzarizován. V červnu 2022 byl hospitalizován z důvodu progresu anémie, průjmů a dušnosti. Dle dostupné dokumentace byla laboratorně prokázána hyperazotemie, urea 37 mmol/l, koncentrace kreatininu v séru 587 μ mol/l, a dále proteinurie 1,1 g/l, hemoglobin 71 g/l a oligoanurie. Sonograficky byly ledviny v té době normální velikosti a parenchym normální šíře se zvýšenou echogenitou. Vzhledem k selhání ledvin byla během této hospitalizace zahájena pravidelná dialyzační léčba třikrát týdně cestou centrálního žilního katétru. Z rodinné anamnézy byla dominující mitochondriální porucha – syndrom MELAS – u neteře, synovce a sestry pacienta. Aktuálně se onemocnění nejvíce projevuje u neteře, trpící opakovanými epileptickými záchvaty a kognitivním deficitem. U synovce byla prokázána hypertrofie myokardu. U babičky z matčiny strany byla také známa nedoslýchavost, jeden z projevů onemocnění.

Na naši kliniku byl pacient přijat začátkem září tohoto roku. V klinickém nálezu dominovala hypokaze, kachexie se sarkopenií, výchozí tělesná hmotnost činila 50 kg, byla přítomna únava a pouze diskrétní otoky dolních končetin. Během fyzikálního vyšetření byl pacient normotenzní,

afebrilní, se srdeční frekvencí 100 tepů/min. Byl patrný zvedavý úder srdečního hrotu a hlučný systolický šelest nad hrotem. EKG nález splňoval voltážová kritéria pro hypertrofii levé komory. Laboratorně byly zjištěny následující hodnoty: albumin 25,5 g/l, celková bílkovina 48,4 g/l, kalcium 2,14 mmol/l, fosfát 0,4 mmol/l, NT-proBNP více než 35 000 ng/l, AST 0,45 μ kat/l, ALT 1,00 μ kat/l, ALP 3,38 μ kat/l, GGT 4,13 μ kat/l, urea 10 mmol/l, kreatinin 375 μ mol/l, hemoglobin 116 g/l, leukocyty 9×10^9 /l, trombocytopenie 91×10^9 /l, schistocyty 16/1 000 erytrocytů, pozitivní výsledek Coombsova testu. V močovém sedimentu byla přítomna proteinurie 2,8 g/l a mírná erytrocyturie. Imunologická vyšetření byla negativní, byla pouze mírně snížena hodnota složky C3 komplementu. Elektroforézou nebyla zjištěna přítomnost paraproteinu.

Při vstupním sonografickém vyšetření byl popsán obraz svažetých ledvin (velikosti 8 cm), měštnavé hepatopatie a bilaterálního hrudního výpotku. Rentgenové vyšetření srdce a plic prokázalo rozšíření srdečního stínu.

Od příjmu byla zajištěna perorální a parenterální individualizovaná výživa s ohledem na fenylketonurii za pravidelné kontroly energetické bilance. Pacient byl pravidelně hemodialyzován.

Časnou komplikací po přijetí byla rychlá progresie již vstupně zjištěné trombocytopenie (klinicky nález petechií nad kotníky). Trombocytopenie byla vzhledem k počátečnímu podezření na autoimunitní etiologii krátkodobě léčena perorálním podáváním kortikosteroidů. K vyloučení lymfoproliferativního onemocnění bylo provedeno vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií (FACS) a vyšetření krku, hrudníku, břicha a malé pánve výpočetní tomografií. Všechna vyšetření byla bez nálezu lymfoproliferace či jiné malignity. Následně došlo ke spontánní úpravě trombocytární složky. Etiologie trombocytopenie byla uzavřena spíše jako sekundární.

Vzhledem k dušnosti bylo provedeno echokardiografické vyšetření, které prokázalo významnou progresi nálezů od června 2022. Během čtyř měsíců poklesla ejekční frakce z 50 % na 25 % a byly zjištěny dilatovaná koncentricky hypertrofická levá komora s významně omezenou funkcí, známky středně těžké klidové plicní hypertenze (odhad systolického tlaku v plicnici 46–51 mm Hg při centrálním žilním tlaku 10–15 mm Hg) a významná mitrální regurgitace. Srdeční insuficience vedoucí k tkáňové hypoxii byla provázena protrahovaným zvýšením koncentrace laktátu v rozmezí 1,8–3,1 mmol/l.

Vzhledem k závažnému echokardiografickému nálezu jsme zintenzivnili dialyzační léčbu a navýšili ultrafiltraci. Navzdory terapii se však klinický stav dále zhoršoval, byla přítomna tachykardie a dušnost vyžadující oxygenoterapii.

Etiologie srdečního selhání stále nebyla jasná. V rámci diferenciální diagnostiky jsme zvažovali možnost střádavého onemocnění včetně Fabryho nemoci a amyloidózy, které potvrzeny nebyly, dále pak uremickou kardiomyopatií. Vzhledem k pozitivní rodinné anamnéze a nedoslýchavosti pacienta bylo brzy vysloveno podezření na možnou příčinu stavu v geneticky podmíněné mitochondriální poruše – syndromu MELAS. Genetické vyšetření bylo provedeno ve spolupráci s Ústavem dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN v Praze.

Progrese srdečního selhání si vyžádala akutní přeložení pacienta na koronární jednotku k intenzivní péči. Bylo doplněno selektivní koronarografické vyšetření, při němž ne-

byla nalezena zásadní patologie, a byla zahájena léčba milrinonem (inhibitorem fosfodiesterázy 3). Ke zlepšení stavu došlo nicméně pouze přechodně a následně bylo vzhledem k intoleranci betablokátoru zahájeno kontinuální podávání dobutaminu. Z důvodu interkurentní infekce *Pseudomonas aeruginosa* (agens prokázáno v moči a v hemokulturách) byla podávána antibiotická léčba ceftazidimem.

Během hospitalizace na Klinice kardiologie bylo zahájeno komplexní vyšetření se zvážením možnosti kombinované transplantace srdce a ledviny. V rámci komplexního vyšetření v diagnostice syndromu MELAS bylo doplněno vyšetření mozku magnetickou rezonancí, při němž byla zjištěna difúzní atrofie nervové tkáně, spíše v souvislosti s fenylketonurií. Dále bylo provedeno neurologické vyšetření s nálezem incipientní encefalopatie se zpomalením psychomotorického tempa. Nebylo možné vyloučit souvislost se suspektním genetickým onemocněním. Na základě genetického vyšetření byla následně potvrzena diagnóza syndromu MELAS. Etiologie renálního selhání nebyla verifikována. Biopsie ledvin nebyla vzhledem k terminálnímu selhání ledvin provedena.

Koncem září se klinický stav pacienta po 14 dnech hospitalizace na Klinice kardiologie navzdory plné terapii dále zhoršil, laktátová acidóza se prohloubila, následně nastala porucha vědomí a nutnost intubace. Tentýž den pacient zemřel po neúspěšné resuscitaci při úplné akinezi obou komor – „stand-still“ myokardu – a multiorgánovém selhání.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

Syndrom MELAS je jednou z nejčastějších mitochondriálních patologií, s incidencí 10–15 případů na 100 000 lidí. Řadí se mezi neurodegenerativní onemocnění, dědí se po mateřské linii a je charakterizován triádou mitochondriální encefalopatie, laktátové acidózy a epizod podobných cévní mozkové příhodě. Přestože diagnóza bývá stanovena na základě přítomnosti triády symptomů, klinická variabilita příznaků je široká. Zahrnuje epileptiformní paroxysmy, demenci, intoleranci zvýšené fyzické námahy, svalovou slabost, migrény, senzorineurální ztrátu sluchu, periferní neuropatie, recidivující zvracení a malou výšku postavy. Může se vyskytovat i postižení dalších orgánů – srdce, pankreatu, hematopoetického systému a ledvin.^{1–3} Na molekulární úrovni je syndrom charakterizován různými mutacemi v mitochondriální DNA, nejčastěji mutací m.3243A>G v genu MT-TL1 kódujícím transferovou RNA.⁴

V současnosti neexistuje kurativní terapie syndromu MELAS. Léčba je symptomatická, se zaměřením na zvládnutí neurologických, kognitivních, metabolických, muskuloskeletálních, gastrointestinálních a kardiopulmonálních komplikací postižených orgánů. Využívají se látky ovlivňující mitochondriální metabolismus s cílem obnovit tvorbu oxidu dusnatého. Nové léčebné strategie zahrnují modulaci genové exprese mitochon-

driálního genomu, transplantace postižených solidních orgánů a transplantace kmenových buněk.⁵

Přibližně u třetiny pacientů se syndromem MELAS se vyskytuje srdeční dysfunkce. Srdce je metabolicky náročný orgán a správná funkce mitochondrií je pro srdeční činnost klíčovou determinantou. K prvním známkám kardiomyopatie patří hypertrofická remodelace s progresí do dilatační kardiomyopatie. Převodní poruchy a komorový preexcitační syndrom se vyskytují u významné části pacientů se syndromem MELAS (13–39 %). Dilatační kardiomyopatie jako primární projev onemocnění srdce u pacientů se syndromem MELAS je vzácná. U těchto jedinců jsou popisovány významné srdeční komplikace zahrnující maligní arytmiie, srdeční selhání a náhlou srdeční zástavu. Při přítomnosti kardiomyopatie je prognóza pacientů významně zhoršena.

Diagnostika mitochondriálního postižení srdce je často obtížná. Na možnost mitochondriálního onemocnění by se mělo pomyslet při současné přítomnosti extrakardiálních příznaků, jako jsou diabetes a myopatie, vyskytujících se v mateřské linii. Diagnóza se stanovuje na základě molekulárně genetického vyšetření, biopsie kosterního nebo srdečního svalu, vyšetření srdce magnetickou rezonancí a echokardiografického vyšetření k odhadnutí stupně a typu remodelace myokardu.

Léčba srdečního selhání je symptomatická a zahrnuje be-tablokatory, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů pro angiotenzin. U pacientů se systolickým srdečním selháním poskytuje významný benefit léčba antagonisty mineralokortikoidních receptorů, jako jsou spironolakton a eplerenon. U nemocných s převodními poruchami se využívá invazivní léčba. U pacientů s mitochondriálními onemocněními se úspěšně provádějí transplantace srdce, navzdory diskusím týkajícím se multiorgánového poškození u osob s metabolickými onemocněními.⁶

Poškození ledvin bývá vzácnou, avšak významnou manifestací mitochondriálních cytopatií. Může být počátečním syndromem, ale i příčinou úmrtí. Postižení ledvin se nejčastěji projevuje jako tubulární dysfunkce. Zvláště u dětí jsou popisovány proximální tubulopatie typu Fanconioho syndromu. Při proximálních tubulopatiích dochází k poruše reabsorpce v proximálním tubulu, což vede k močovým ztrátám aminokyselin, glukózy, fosfátů, kyseliny močové, bikarbonátu, draslíku a vody. Důvod, proč se mitochondriální onemocnění projevují právě v proximálním tubulu, spočívá v tom, že adenosintrifosfát (ATP) je základem k navození gradientu a činnosti sodíko-draselné (ATPázové) pumpy v epitelu proximálních tubulů. Jiné tubulointerstickální nefropatie než proximální tubulopatie jsou mimořádně vzácné. Klinicky jsou charakterizovány polyurií způsobenou poruchou koncentrační schopnosti v distálních tubulech a progresí do terminálního stadia selhání ledvin.⁷ Pro pacienty se syndromem MELAS s mutací m.3243A>G je typické glomerulární postižení, které má znaky progresivní glomerulopatie a ztrátou sluchu se podobá Alportově syndromu. Diagnostika je nejspíše podhodnocená. Mutace MELAS A3243G v mtDNA vede k fokální segmentální glomeruloskleróze (FSGS) nebo ke globální glomeruloskleróze v pokročilém stadiu onemocnění, jež se objevuje v dospělosti a má progresivní průběh. V patogenезi se nejspíše uplatňují poruchy oxidačního metabolismu podocyty a navození apoptotických signálních drah strukturálně i funkčně abnormálními mitochondriemi. Klinicky u pacientů nacházíme známky proximální tubulární dysfunkce a proteinurii, často nefrotického stupně. V biopsiích je FSGS spojena s významnými hyalinními depozity v arteriolách. Pokud je již stanovena diagnóza syndromu MELAS, není nutné provádět biopsii ledvin. Je-li však FSGS prvním symp-

tomem, může nás biopsie ledvin k uvedené diagnóze přivést. Vyskytne-li se u jakéhokoli pacienta mateřský typ dědičnosti diabetu, ztráty sluchu a poškození ledvin s biopsickou verifikací FSGS, mělo by být provedeno molekulárně genetické vyšetření s ohledem na přítomnost mitochondriální mutace A3243G v DNA.⁸

Pacienti se syndromem MELAS, na rozdíl od jiných kriticky nemocných pacientů, kteří v rámci kritického stavu v závislosti na etiologické příčině zhoršení stavu vykazují různý stupeň hypermetabolismu a katabolismu, reagují naopak poklesem energetického výdeje. Pokud jsou pacientům se syndromem MELAS podávána analgetika, myorelaxancia, barbituráty či jiná sedativa, snižují tato léčiva energetický výdej o dalších 12–32 %. Podávání diety s nízkým obsahem cukrů a vysokým obsahem lipidů nemocným v kritickém stavu vede k progresivnímu úbytku svalových vláken a ke zhoršení stavu. U pacienta se syndromem MELAS je tedy důležité stanovit individuálně v závislosti na příčině míru katabolismu a podle toho upravit dietu. Jako biomarker závažnosti postižení a reflexe poruchy mikrocirkulace lze v klinické praxi využít koncentraci laktátu, popřípadě koncentraci citrulinu (prekursoru argininu). Pacientům by měl být intravenózně podáván L-karnitin, mající klíčovou roli v tvorbě energie. L-karnitin se účastní transferu dlouhých řetězců mastných kyselin do mitochondrií, kde probíhá jejich oxidace. Tvorba energie u nemocných se syndromem MELAS je závislá na anaerobním metabolismu; koncentrace laktátu a reaktivních kyslíkových radikálů způsobujících buněčné poškození vedoucí k multiorgánové dysfunkci jsou u nich zvýšené. Proto je součástí léčby zaměřené i na modulaci oxidačního stresu podávání antioxidantů, např. kyseliny askorbové a vitamínu E.⁹

Je zajímavé, že pacient popsáný v uvedené kazuistice nebyl kardiologicky ani nefrologicky sledován, přestože rodinná zátěž byla jasně doložena. Jeho zdravotní stav při příjmu byl již tak závažný a orgánové změny tak pokročilé, že i přes veškerá opatření zemřel.

Závěrem lze shrnout, že v případě, že se u jakéhokoli pacienta vyskytne mateřský typ dědičnosti diabetu, ztráty sluchu a poškození ledvin s biopsickou verifikací FSGS, mělo by být provedeno molekulárně genetické vyšetření s ohledem na přítomnost mitochondriální mutace A3243G v DNA.

LITERATURA

1. Koga Y, Povalko N, Inoue E, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol* 2018;265:2861–2874.
2. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:133–158.
3. Tetsuka S, Ogawa T, Hashimoto R, Kato H. Clinical features, pathogenesis, and management of stroke-like episodes due to MELAS. *Metab Brain Dis* 2021;36:2181–2193.
4. Seed LM, Dean A, Krishnakumar D, et al. Molecular and neurological features of MELAS syndrome in paediatric patients: a case series and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2022;10:e1955.
5. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116:4–12.
6. Hsu YR, Yogasundaram H, Parajuli N, et al. MELAS syndrome and cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis. *Heart Fail Rev* 2016;21:103–116.
7. Rudnicki M, Mayr JA, Zschocke J, et al. MELAS Syndrome and Kidney Disease Without Fanconi Syndrome or Proteinuria: A Case Report. *Am J Kidney Dis* 2016;68:949–953.
8. Sunada Y. Glomerulopathy in MELAS syndrome. *Intern Med* 2001;40:561–562.
9. Pérez-Cruz E, González-Rivera C, Valencia-Olvera LDCG. Immunonutrition for the acute treatment of MELAS syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022;69:144–148.