

Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke-like Episodes (MELAS): A Case Report

*Sirinapa Bumrungna, M.D.**

ABSTRACT

In this report, we discussed a case of a 14 year-old girl who presented with recurrent seizures 4 times in 3 months. The diagnosis on her first admission in Buriram hospital was viral encephalitis. The sequential changes of her brain Computed tomography (CT) and Magnetic resonance imaging (MRI) are the clue to definite diagnosis. Further molecular study, a typical for MELAS syndrome mutation was found. The rarity of this disorder and the complexity of its clinical presentation make MELAS patients among the most difficult to diagnose. The most helpful investigations to confirm diagnosis are the MRI and Magnetic resonance spectroscopy (MRS). We would like to describe characteristic radiological features of MELAS syndrome in CT, MRI and MRS of the brain and differential diagnosis.

* Medical Physician, Professional Level, Department of Radiology, Buriram Hospital, Buriram, Thailand

ไมโตคอนเดรียล มัยโอพาตี, เอ็นเซฟฟาโลพาตี, ภาวะกรดแลคติกในเลือดสูงร่วมกับ ภาวะคล้ายสมองขาดเลือด (MELAS) : รายงานผู้ป่วย 1 ราย

ศิริรณ บำรุงนา, พ.บ.*

บทคัดย่อ

รายงานเด็กหญิงไทยอายุ 14 ปี มารักษาตัวที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ด้วยอาการชัก โดยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสมองอักเสบ (encephalitis) จากเชื้อไวรัส ผู้ป่วยมีอาการชักซ้ำ 4 ครั้งในช่วงเวลา 3 เดือน พยาธิสภาพในสมองจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และ MRI มีการย้ายตำแหน่งจากเดิมในการชักแต่ละครั้ง ทำให้การวินิจฉัยว่าสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสไม่สามารถอธิบายการเจ็บป่วยได้ทั้งหมด ผู้ป่วยได้รับการตรวจทางพันธุกรรม และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) ในที่สุด MELAS เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้น้อย อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ก็หลากหลาย การวินิจฉัยจึงทำได้ยาก การตรวจทางรังสีวิทยาที่ช่วยในการวินิจฉัยคือ MRI และ MRS ในรายงานนี้จะอธิบายลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของสมองที่พบใน MELAS รวมถึงการวินิจฉัยแยกโรค

* นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์

หลักการและเหตุผล

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมของหน่วยการสร้างพลังงานระดับเซลล์ ซึ่งเกิดจากการกลายเฉพาะจุด (point mutation) ใน mitochondrial deoxyribonucleic acid (mtDNA)^{1,2,3} ความชุกของผู้ที่เป็นพาหะของยีนผิดปกตินี้ ร้อยละ 0.6¹ ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้นี้มักจะมาด้วย 3 อาการที่มาเป็นองค์คณะ (triad) คือ ภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis), ชัก และ อาการคล้ายภาวะสมองขาดเลือด อายุที่เริ่มเป็นโรคโดยเฉลี่ยประมาณ 15 ปี แต่ 90% ของผู้ป่วยมีอาการก่อนอายุ 40 ปี¹ การดำเนินโรคของ MELAS จะมีลักษณะ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ โดยที่มีช่วงที่โรคกำเริบเป็นระยะ (progressive course with periodic acute exacerbation) พยาธิสภาพที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการถ่ายภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) สมอง มีลักษณะคล้ายสมองขาดเลือดแต่จะข้าม vascular territory^{1,2,3,4} การรักษาภาวะ MELAS โดย Metabolic therapies เช่น Ubiquinone (Coenzyme Q10), L-arginine, Menadione (Vitamin K-3) จะช่วยเพิ่มการสร้าง adenosine triphosphate (ATP) ซึ่งจะช่วยชะลอหรือหยุดการเกิดภาวะ encephalopathy^{5,6}

รายงานผู้ป่วย

เด็กหญิงอายุ 14 ปี ไม่มีโรคประจำตัว ประวัติการคลอดปกติ หลังคลอดแข็งแรงดี พัฒนาการปกติ มารับการตรวจที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ด้วยเรื่องตกจากเตียงแล้วมีอาการสับสน

เก้าเดือนก่อนผู้ป่วยมาด้วยอาการชักครั้งแรก ผลการตรวจสัญญาณชีพเป็นดังนี้ อุณหภูมิร่างกาย 37 องศาเซลเซียส, ความดันโลหิต 120/70 มิลลิเมตร

ปรอท, อัตราการเต้นของหัวใจ 100 ครั้งต่อนาที การตรวจร่างกายทางระบบประสาทไม่พบความผิดปกติ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น complete blood count (CBC), Urine analysis (UA), Liver function test (LFT), Electrolyte, Calcium, Magnesium, phosphate ปกติ รายงานผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบ Hypodense lesion involved gray and white matter of left occipito-temporal lobe with mild dilatation of cortical vessels รังสีแพทย์ให้การวินิจฉัยแยกโรคเบื้องต้น 1.MELAS 2.vasculitis with infarction (ภาพที่ 1) ทางกุมารแพทย์ได้ส่งตัวไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา หลังจากนั้นผู้ป่วยได้รับการตรวจทางสมองด้วยเครื่อง MRI และการตรวจน้ำไขสันหลัง แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสและได้รับยาต้านไวรัสทางหลอดเลือดดำและยากันชัก ผู้ป่วยกลับไปเรียนหนังสือได้ตามปกติ

ห้าเดือนก่อนผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์อีกครั้งด้วยเรื่องชักถึง 4 ครั้งในช่วงเวลา 3 เดือน โดยทุกครั้งที่ชักแพทย์ได้รับไว้เป็นผู้ป่วยใน การตรวจน้ำไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid : CSF) ในการชักครั้งที่ 3 ผลเป็นดังนี้ CSF protein 25.7 mg/dL, CSF sugar 63 mg/dL, Red blood cell (RBC) or White blood cell (WBC) : not found รายงานผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบว่ามี Hypodense lesion mainly involved white matter of right parieto-temporal lobe โดยที่ lesion เดิมที่ involved left occipito-temporal lobe ได้หายไปแล้ว (ภาพที่ 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Aseptic meningitis และได้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ (ceftriaxone) และส่งน้ำไขสันหลังไปตรวจ paraneoplastic screening ระหว่างรอผล ผู้ป่วยมีอาการชักซ้ำอีกครั้ง ผลตรวจ

paraneoplastic screening include : ANNA-1, ANNA-2, ANNA-3, PCA-1, PCA-2, PCA-Tr, GAD, Amphiphysin, CRMP-5, NMDA, AMPA, GABA-b, VGKC, SRP-54 : Negative, ผลตรวจ serum anti-dsDNA less than 1:10, ANA 1:80 (clinical significant titer greater than 1:80) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Autoimmune encephalitis และได้รับการรักษาด้วย ยาสเตียรอยด์ (steroid) อาการผู้ป่วยดีขึ้น

ครั้งนี้ผู้ป่วยมารับการรักษาที่ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ด้วยเรื่องตกจากเตียงแล้วมีอาการสับสน ตรวจร่างกายพบว่ามี left hemiparesis ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบว่ามี Multiple hypodense lesions involved white matter more than gray matter of bilateral parieto-temporal lobes and left frontal lobe (ภาพที่ 3) และผลตรวจ MRI สมองจากโรงพยาบาลเอกชนเป็น (ภาพที่ 4) ในครั้งนี้กุมารแพทย์ที่ทำการรักษาได้ส่งผู้ป่วยไปโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเพื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย พบว่าผู้ป่วยตัวเตี้ย, ตรวจตาปกติ, ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ, ตรวจพบภาวะเลือดแดงเป็นกรด (serum arterial lactate 26 mg/L), CSF lactate 33 mg/dL, ผลตรวจทางพันธุกรรมพบว่าเข้าได้กับ MELAS syndrome (ภาพที่ 5)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MELAS ในระหว่างนี้ผู้ป่วยมีพฤติกรรมก้าวร้าว เอะอะไว้วาย และทำร้ายร่างกายผู้ดูแลผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยยากันชักและยารักษาอาการทางจิตเวชผู้ป่วยไม่ได้รับยา Metabolic therapies เพราะมีปัญหาด้านการเงิน แพทย์ผู้รักษาจึงใช้วิธีตรวจติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในการมาตรวจติดตามการรักษาครั้งล่าสุดที่โรงพยาบาลบุรีรัมย์ผู้ป่วยไม่มีอาการชักเกร็งอีก

วิจารณ์

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมของหน่วยการสร้างพลังงานระดับเซลล์ ซึ่งเกิดจากการกลายเฉพาะจุด (point mutation) ใน mtDNA ซึ่งส่งผ่านทางมารดา^{1,2,3,4} โดยมีการเปลี่ยนแปลงของเบสที่ตำแหน่ง 3243 ของ mtDNA จาก Adenine(A) เป็น Guanine(G) : m.3243A > G ภาวะความผิดปกตินี้ได้ถูกอธิบายครั้งแรกในปี 1984 โดย SG Paulakis

ความชุกของผู้ที่เป็นพาหะ (carrier) ของ m.3243A > G เท่ากับ 0.6% ในประเทศฟินแลนด์ พบอุบัติการณ์ของ m.3243A > G 18.4 ต่อ 100,000 ประชากร¹ ประเทศไทยยังไม่ได้มีรายงานตัวเลขอุบัติการณ์ที่แน่นอน จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ในปี 2005⁷ ได้รายงานเคสผู้ป่วย MELAS สองราย เป็นชายอายุ 28 ปี และหญิงอายุ 56 ปี ซึ่งมาพบแพทย์ด้วยอาการทางระบบการได้ยินก่อน อาการทางสมองและภาวะคล้ายสมองขาดเลือด ในปี 2012 ได้รายงานเคสผู้ป่วย MELAS 1 ราย เป็นชายไทยอายุ 37 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการกล้ามเนื้อขาอ่อนแรงและปากเคลือบไหม้ผิดปกติโดยที่ไม่มีอาการชักหรืออาการคล้ายสมองขาดเลือด ซึ่งทั้งสามเคสที่กล่าวข้างต้นมีความแตกต่างจากผู้ป่วยเด็กหญิงรายนี้ในแง่ของอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์⁸

MELAS เป็นภาวะที่มีความผิดปกติในหลายระบบ แต่จะพบความผิดปกติที่ระบบประสาทและกล้ามเนื้อได้บ่อยที่สุด เนื่องจากเป็นระบบที่อาศัยพลังงานจาก ATP ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้นี้มักจะมาด้วย 3 อาการที่มาเป็นองค์คณะ (triad) คือ ภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis), ชัก และอาการคล้ายภาวะสมองขาดเลือด^{1,4}

ส่วนอาการอื่นๆ ที่พบได้บ่อยมีดังนี้ การได้ยินผิดปกติ, เบาหวาน, ตัวเตี้ย, ความจำไม่ดี, ภาวะซึม

เศร้า, เดินเซ, กล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นต้น อาการอื่นที่สามารถพบได้คือ Cardiac: Cardiomyopathy; Ocular findings: Scotomata, maculopathy; Renal dysfunction; Gastrointestinal dysmotility¹ ในผู้ป่วยรายนี้มีอาการครบ triad คือ ชัก, ภาวะเลือดเป็นกรด, และมีอาการคล้ายสมองขาดเลือด (left hemiparesis) ร่วมกับการได้ยินผิดปกติและตัวเตี้ย

ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และ MRI สมองใน MELAS จะพบ symmetric basal ganglia calcification, stroke-like cortical lesion ข้าม vascular territories และมีลักษณะ shifting spread คือ ปรากฏขึ้น, หายไป แล้วปรากฏขึ้นอีกที่ตำแหน่งใหม่ ซึ่งตรงกับผู้ป่วยรายนี้ ลักษณะภาพเอกซเรย์ดังกล่าวต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะสมองขาดเลือด ซึ่งสามารถแยกจากกันได้โดยภาวะสมองขาดเลือดจะไม่ข้าม vascular territory ในภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันจะมี restricted diffusion ใน Diffusion weighted imaging (DWI) ในระยะกึ่งเฉียบพลัน (subacute phase) อาจมีเลือดออก (hemorrhagic transformation) ขณะที่ MELAS อาจพบว่ามี restricted diffusion ใน DWI ได้ แต่จะพบว่า ข้าม vascular territory และไม่มี hemorrhage^{1,2,9}

นอกจากที่กล่าวไปแล้วข้างต้นการตรวจ MRS (การวัดและวิเคราะห์สารเคมีในจุดต่างๆ ของสมองโดยใช้เครื่อง MRI) ใน MELAS จะสามารถตรวจพบ lactate ใน CSF และ ในเนื้อสมองส่วนที่ไม่มีความผิดปกติจากภาพ MRI ซึ่งแตกต่างจากภาวะสมองขาดเลือด^{3,9}

นอกจากภาวะสมองขาดเลือดแล้วความผิดปกติในเนื้อสมองจากภาพทางรังสีวิทยาอาจต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสและโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติที่ mitochon-

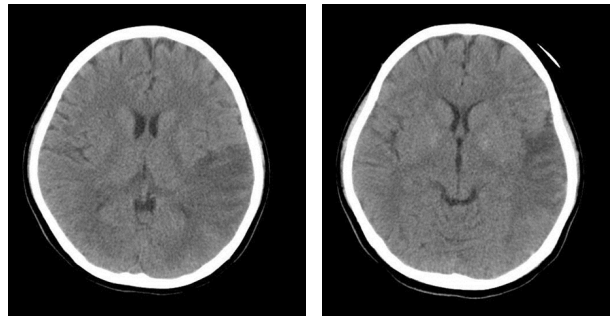
dria เช่น Leigh's disease ซึ่งมักจะพบความผิดปกติที่สมองส่วน lower brain stem ร่วมด้วย^{1,10}, หรือโรค Myoclonic epilepsy with Ragged-red fibers (MERRF) ซึ่งมักจะพบความผิดปกติที่ basal ganglia และ caudate nuclei ร่วมด้วย, หรือกลุ่มโรค Kearns-Sayre Syndrome (KSS)^{1,11}, หรือภาวะ Status epilepticus ซึ่งจะไม่พบ Lactate ใน CSF และในเนื้อสมองส่วนที่ไม่มีความผิดปกติในภาพรังสี

การรักษา MELAS ผู้ป่วยจะได้รับ Metabolic therapies เช่น CoQ10, L-arginine, Vitamin K3 จะช่วยเพิ่มการสร้าง ATP ซึ่งจะช่วยชะลอหรือหยุดการเกิดภาวะ encephalopathy^{1,5,6} ซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงและผู้ป่วยต้องรับภาระค่ารักษาเอง

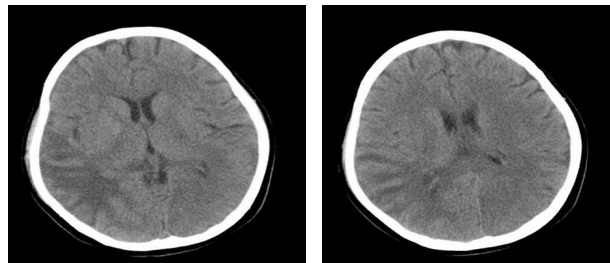
สรุป

Mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้ไม่บ่อยอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ค่อนข้างซับซ้อนทำให้การวินิจฉัยผู้ป่วยทำได้ยาก สิ่งที่ได้เรียนรู้จากผู้ป่วยรายนี้คือ ผู้ป่วยอายุน้อยที่มาพบแพทย์ด้วยอาการชักและภาพความผิดปกติทางรังสีวิทยาของสมองมีลักษณะคล้ายกับภาวะสมองขาดเลือด แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องคิดถึง MELAS syndrome ในการวินิจฉัยแยกโรคด้วย ปัจจุบันนี้มีการตรวจ MRS (การวัดและวิเคราะห์สารเคมีในจุดต่างๆ ของสมองโดยใช้เครื่อง MRI) ซึ่งสะดวกและปลอดภัยในการตรวจ สามารถช่วยในการวินิจฉัย MELAS syndrome ได้แม่นยำยิ่งขึ้น

การตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยได้รวดเร็วถูกต้อง และให้การรักษาได้รวดเร็วจะช่วยลดความทุพพลภาพของผู้ป่วย รวมถึงลดการสูญเสียทรัพยากรที่ใช้ระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาลแต่ละครั้ง



ภาพที่ 1 CT brain non-contrast พบ Bilateral basal ganglia calcifications, hypodense lesion involved gray and white matter of left occipito-temporal lobe



ภาพที่ 2 CT brain non-contrast พบ มี Hypodense lesion mainly involved white matter of right parieto-temporal lobe โดยที่ lesion เดิมที่ involved left occipito-temporal lobe ได้หายไปแล้ว

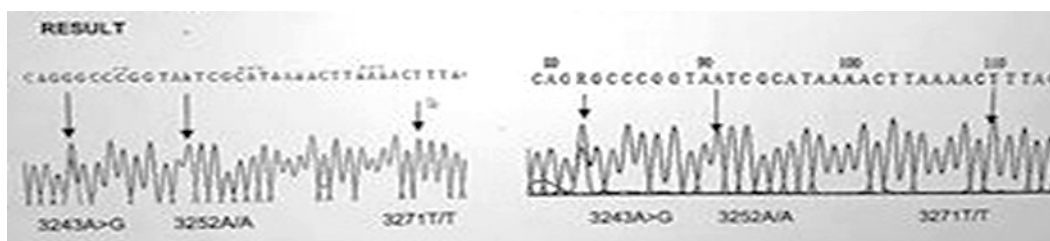


ภาพที่ 3 Multiple hypodense lesions involved white>gray matter of bilateral parieto-temporal lobes and left frontal lobe



ภาพที่ 4 MRI brain T1W, T1W+Gd, FLAIR, DWI and ADC reveal hypointense T1W, hyperintense T2W/FLAIR lesions involved gray and white matter of left occipital lobe, splenium of corpus callosum and right occipito-temporal lobe.

The lesion involved white matter of left occipital lobe and splenium of corpus callosum show restricted diffusion.



INTERPRETATION

Mutation of the targeted segment of mitochondrial was identified, supporting the diagnosis of MELAS syndrome.

NOTE Approximately 80% of individuals with the clinical characteristic of MELAS have a heteroplasmic A to G point mutation in the tRNA^{Leu(UUR)} gene at bp 3243. Additional 7.5% have heteroplasmic T to C point mutation at bp 3271, and the other mutation is heteroplasmic A to G point mutation at bp 3252.

Genetic counseling and carrier testing should be offered to the family.

ภาพที่ 5 ผลการตรวจทางพันธุกรรม

เอกสารอ้างอิง

- Blaser SI. MELAS. In: Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. Diagnostic Imaging brain. 2nd ed. Canada: Amirsys Inc ; 2010:p.1-9-14.
- Pauli W, Zarzycki A, Krzyształowski A, Walecka A. CT and MRI imaging of the brain in MELAS syndrome. Polish Journal of Radiology 2013; 78(3):61-65.
- Castillo M, Kwok L, Green C. MELAS syndrome: Imaging and Proton MR spectroscopic findings. AJNR 1995; 16:233-9.
- Cheon JE, Kim IO, Hwang YS. Leukodystrophy in Children : A pictorial review of MR imaging features. Radiographics 2002; 22: 461-476.
- Scaglia F. MELAS Syndrome Treatment & Management. eMedicine Journal. Last update:14/11/14. Available from:URL: <http://emedicine.medscape.com/article/946864-treatment>.
- Scaglia F. MELAS Syndrome. NORD National Organization for Rare Disorders. Available from: URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/melas-syndrome/>.
- Tawankanjanachot I, Channarong NS, Phanthumchinda K. Auditory Symptoms: A critical clue for Diagnosis of MELAS. J Med Assoc Thai 2005; 88: 1715-20.
- Singmaneesakulchai S, Limothai N, Jagota P, Bhidayasiri R. Expanding spectrum of abnormal movements in MELAS syndrome (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). Movement disorders 2012; 27: 1495-97.
- Quigley EP. Acute cerebral ischemia-infarction. In: Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. Diagnostic Imaging brain 2nd ed. Canada: Amirsys Inc, 2010. p.1-4-108.
- Barkovich AJ. Leigh Syndrome. In: Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. Diagnostic Imaging brain 2nd ed. Canada: Amirsys Inc, 2010.p.1-9-10.
- Blaser SI. Kearns-Sayre Syndrome. In: Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ. Diagnostic Imaging brain. 2nd ed. Canada: Amirsys Inc ; 2010:p.1-9-18.