

Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *stroke like* (MELAS)

Dulce Anabel Espinoza-López¹, Edwin Steven Vargas-Cañas², Alexandra Díaz-Alba¹, Hugo Morales-Briceño¹, Christian Ramírez-Jiménez³, Francisca Fernández-Valverde⁴, Ekaterina Kazákova⁴

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son desórdenes neurológicos hereditarios con más frecuencia encontrados, pueden ser causados por mutaciones en el DNA mitocondrial o nuclear. Estas mitocondriopatías constituyen un amplio grupo de enfermedades cuya alteración se encuentra en el paso final del metabolismo oxidativo y la cadena respiratoria mitocondrial, con la consiguiente disminución de producción de energía en forma de ATP. De los síndromes clásicos, el síndrome MELAS es una de las enfermedades mitocondriales más frecuentes, cuyos criterios clínicos requieren la presencia de episodios *stroke like*, edad menor de 40 años, encefalopatía, acidosis láctica y fibras rojas rasgadas en la biopsia de músculo esquelético. El reconocimiento del espectro clínico de la enfermedad es importante para su diagnóstico, por lo cual se presentan dos casos clínicos con diferente forma de presentación y hallazgos neurorradiológicos.

Palabras clave: MELAS, enfermedades mitocondriales, DNA mitocondrial, fibras rojas rasgadas.

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS)

ABSTRACT

Mitochondrial DNA and diseases are inherited neurological disorders most frequently encountered, may be caused by mutations in the mitochondrial or nuclear DNA. These mitochondriopathies are a large group of diseases whose alteration is in the final step of oxidative metabolism and mitochondrial respiratory chain, resulting in decreased production of energy as ATP. From the classic syndromes, MELAS syndrome is one of the most common mitochondrial disease, whose clinical criteria require the presence of strokelike episodes, age younger than 40 years, encephalopathy, lactic acidosis and ragged red fibers in skeletal muscle biopsy. Recognition of the clinical spectrum of disease is important for diagnosis, for which we present two cases with different clinical presentation and neuroradiological findings.

Key words: MELAS, mitochondrial diseases, mitochondrial DNA, ragged red fibers.

La mitocondria es esencial para el metabolismo energético celular cuya función primordial es obtener energía mediante la fosforilación oxidativa para la producción de ATP¹. Las mitocondrias son heredadas de la madre debido a que en el gameto masculino las mitocondrias se localizan en su mayoría en la cola del espermatozoide no participando en la fertilización. Por lo anterior, las madres afectadas con

Recibido: 4 noviembre 2011. Aceptado: 15 noviembre 2011.

¹Subdirección de Neurología, ²Clínica de Nervio y Músculo, ³Departamento de Neuroimagen, ⁴Laboratorio de Nervio y Músculo. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Dulce Anabel Espinoza López. Subdirección de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur #3877, Col. La Fama. 14269, México D.F. E-mail: anadul.de@gmail.com

alguna mitocondriopatía heredarán el carácter a toda su descendencia mientras que los padres afectados no la transmitirán. La mitocondria posee un DNA circular propio (mtDNA) de un tamaño de 16 569 pares de bases conteniendo un pequeño número de genes. Codifica para unos 37 genes: 13 para subunidades de los complejos respiratorios I, III, IV y V, 22 para RNA de transferencia (tRNA) y 2 pares de RNA ribosomal (rRNA). La tasa de mutaciones en el mtDNA es de 5 a 10 veces mayor que en el DNA nuclear².

El síndrome MELAS es un desorden multisistémico de herencia materna causado por mutaciones en DNA mitocondrial, tiene una incidencia de 16.3/100 000 casos, la causa de este síndrome es la sustitución de A por G en el gen tRNA^{Leu} en el nucleótido 3243³⁻⁴, mutación que se presenta hasta en el 80% de los pacientes¹.

El síndrome cuenta con diferentes formas de presentación que ante su sospecha es fundamental realizar estudios complementarios que apoyen el diagnóstico para realizar prevención y tratamiento de complicaciones que puedan prolongar la supervivencia de los pacientes. A continuación se reportan dos casos clínicos confirmados por biopsia muscular.

Presentación de casos

Caso 1: femenino de 29 años, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, desde los 20 años de edad comenzó a presentar hipoacusia bilateral la cual ha tenido un curso progresivo; desde los 28 años de edad con cuadros esporádicos de migraña sin aura.

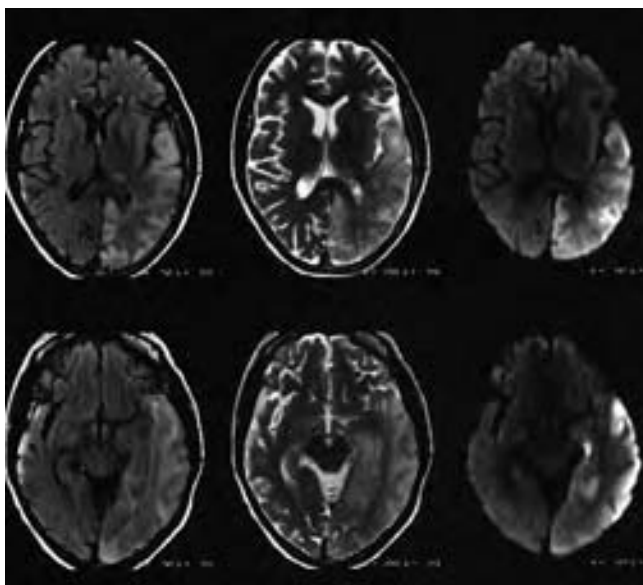


Figura 1. Hiperintensidad en FLAIR y T2 occipito-parieto-temporal izquierdo laminar cortical que restringe en DWI, que no corresponde con territorio vascular.

Ingresa al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) con cuadro de 2 días de evolución caracterizado por desorientación, alteraciones en su conducta y lenguaje incoherente presentando después parafasias laterales progresando a afasia global. Se agregan al cuadro automatismos orolinguales, desviación de mirada a la izquierda y movimientos tónicos de hemicuerpo derecho con generalización secundaria en 4 ocasiones, motivo por lo cual es traída a este Instituto. A la exploración neurológica con afasia global, hemianopsia homónima derecha y síndrome piramidal derecho. En paraclínicos con hiponatremia severa y acidosis mixta (láctica y metabólica). En citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) lactato de 6.8, lactato en gasometría arterial de 5.

La RM de encéfalo demuestra hiperintensidades en FLAIR y T2 occipito-parieto-temporal izquierdo cortico subcortical que restringen en DWI en la corteza cerebral (figura 1).

El electroencefalograma con descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs) y actividad epileptica fronto-central izquierda (figura 2).



Figura 2. Electroencefalograma con descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLEDs) y actividad epileptica fronto-central izquierda.

Caso 2: femenino de 25 años, hermano finado a los 6 años de edad por desnutrición y epilepsia. Cuenta con talla baja para la edad e historia de debilidad de las cuatro extremidades no fluctuante de 6 meses de evolución, así como episodios de migraña con aura. Acude a urgencias del Instituto por presentar una crisis convulsiva tónico clónico generalizada, encontrando a la exploración física cuadro neumónico. Se encontraron datos de desequilibrio hidroelectrolítico por hipocalcemia de 2.86. A la exploración neurológica con hipoacusia sensorineural y síndrome miopático. Se realiza punción lumbar encontrando en citoquímico de LCR lactato de 76. Su TAC de cráneo y RM de encéfalo demuestran calcificación en ambos globos pálidos (figura 3).

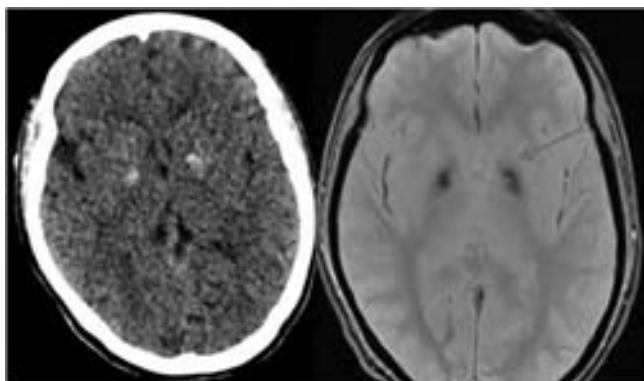


Figura 3. Calcificaciones en ambos globos pálidos, que se corrobora en el eco de gradiente.

Por la alta sospecha de citopatía mitocondrial a ambas pacientes se les realizó biopsia de músculo en las cuales se encontraron fibras rojas rasgadas (figura 4) lo que corroboró la sospecha diagnóstica.



Figura 4. 10X. Tinción hematoxilina-eosina. Vista panorámica.

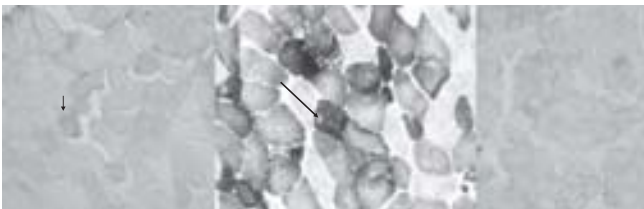


Figura 5. 40X. Rojo oleoso: positivo. Tinción NADH. Fibras azules con acúmulos mitocondriales, COX (citocromo c oxidasa) negativo.

Discreto cambio en la forma de la fibra, núcleos en posición periférica, PAS (ácido periódico de Schiff): fibras PAS positivo. Tricrómico modificado de Gomori: acúmulos mitocondriales en espacio subsarcolémico, fibra roja rasgada.

En la actualidad las pacientes posterior a 6 meses de seguimiento no han vuelto a presentar crisis convulsivas ni eventos de migraña, una de ellas desarrolló diabetes *mellitus* manejada con insulina intermedia; ambas se encuentran estables y sin déficits neurológicos.

DISCUSIÓN

La presentación clínica de enfermedades mitocondriales es muy variada, puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, con frecuencia con involucro de varios órganos;

esta afección multisistémica en adultos comúnmente ocurre en los llamados síndromes mitocondriales clásicos con excepción del síndrome de Alpers-Huttenlocher y síndrome de Leigh que son más comunes en niños⁵.

El síndrome MELAS es caracterizado por retraso en el crecimiento, epilepsia parcial o generalizada y episodios de *stroke like* manifestados con hemiplejía y hemianopsia. Presentaciones clínicas adicionales incluyen diabetes, sordera, demencia, ataxia, miopatía, hallazgo de retinopatía pigmentaria¹, cefalea recurrente, entre otros. Inicia usualmente en la adolescencia y en pacientes menores de 40 años con infarto cerebral siempre debemos de considerar MELAS como diagnóstico diferencial. La forma de presentación es variable, ya que muchos pacientes presentan migraña con aura con episodios recurrentes de acidosis láctica, episodios de *stroke like* que pueden ser transitorios o dejar un déficit neurológico permanente.

Pavlakakis en 1984, en su descripción inicial de MELAS encontró la combinación de crisis convulsivas y alteración de lenguaje progresivo; así como, de la vista con evidencia de citopatía mitocondrial (acidosis láctica y fibras rojas rasgadas en biopsia de músculo)⁶. Después en otros reportes, Hirano y Pavlakakis establecieron los criterios de MELAS que consisten en: episodios de *stroke like* antes de los 40 años de edad, encefalopatía caracterizada por crisis convulsivas, demencia o ambas, acidosis láctica (sérica y en LCR), fibras rojas rasgadas o ambas⁷.

Ante su sospecha es fundamental realizar estudios complementarios que incluyen exámenes completos de sangre incluyendo medición de lactato, examen general de orina, estudio de LCR con medición de lactato, neuroimagen, estudios neurofisiológicos, valoración por neuro-oftalmología y cardiología, entre otros⁸.

En cuanto a los estudios de imagen los hallazgos son variados como es el caso de estas pacientes con 2 formas de presentación completamente diferentes y pueden incluir afección de sustancia gris y blanca que típicamente no respecta territorio vascular y con más frecuencia afecta regiones parieto-occipitales¹. Los hallazgos en la tomografía cerebral son inespecíficos pudiendo visualizarse calcificaciones o infartos de núcleos basales. Los hallazgos en RM consisten en lesiones hiperintensas en imágenes potenciadas en T2 que afectan fundamentalmente a la cortical de lóbulos occipitales, parietales y temporales; atrofia cerebral desproporcionada para la edad del paciente como otro hallazgo descrito⁹.

Por estudios genéticos se puede confirmar el diagnóstico ya que hasta el 80% de los pacientes presentan sustitución de A por G en el gen tRNA^{Leu} en el nucleótido 3243³⁻⁴.

La biopsia muscular muestra alteraciones estructurales con características fibras musculares rojas rasgadas, incremento de la cantidad de lípidos en forma de cúmulos de gotitas lipídicas y alteraciones morfológicas y de tamaño de las mitocondrias, fibras no reactivas a la tinción histoquímica de la citocromo c oxidasa lo que se correlaciona con la gravedad de la “memorias con flash” deficiencia enzimática^{1,7}.

Las enfermedades mitocondriales representan un reto para los médicos, deben ser tratadas por equipos multidisciplinarios por la gran cantidad de órganos afectados. Las medidas terapéuticas se limitan a ser de soporte y sintomáticas, intentando evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas; asimismo, controlar los diferentes órganos que progresivamente se vayan afectando.

El reconocimiento temprano de estas enfermedades ayuda a dar un adecuado consejo genético para la familia y a mejorar la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Schapira Anthony, Mitochondrial DNA and disease. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2008; 14(2):133-48.
2. Rodríguez Violante M, Cervantes Arriaga A, Vargas Cañas S, Corona T. Papel de la función mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas. *Arch Neurocién (Mex)* 2010;1:1:39-46.
3. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008;63:35-9.
4. McFarland R, Taylor Robert W, Turnbull Douglass M. The neurology of mitochondrial DNA disease. *Lancet Neurol* 2002; 1: 343-51.
5. McFarland R, Taylor Robert W, Turnbull Douglass M. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol* 2010; 9: 829-40.
6. 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;16:481-8.
7. Douglas M. Sproule, Petra Kaufmann. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1142: 133-58.
8. Schaefer AM, Phoenix C, Elson JL, McFarland R, Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial disease in adults: a scale to monitor progression and treatment. *Neurology* 2006; 66: 1932-4.
9. Cano A, Romero A, Bravo F, Maria JM, Espejo S. Síndrome MELAS: hallazgos neurorradiológicos. *Radiol* 2002;44(2):69-74.