



Revista de Endocrinología y Nutrición  
Vol. 21, No. 3 • Julio-Septiembre 2013 • pp 138-147

## Caso clínico

# MELAS: una serie de casos del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde»

Luis Arnoldo Muñoz-Nevárez,\* Eduardo Martín-Nares,\*\* Heriberto Ontiveros-Mercado,\*\* Héctor Alvarado-Verduzco,\*\*\* Lorena Valerdi-Contreras,\*\*\*\* María Guadalupe Ramírez-Guzmán\*\*\*\*\*

## Resumen

**Introducción:** MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like events*, por sus siglas en inglés) es una entidad clínica integrante de la familia de las enfermedades mitocondriales, un grupo de trastornos caracterizados por mutaciones de genes del ADN mitocondrial que condicionan disfunción en la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa a nivel multisistémico, principalmente, en el sistema nervioso central (SNC) y el músculo. Su patrón de herencia es materno, y 80% de los casos presentan la mutación m.3243A>G. Se presenta en infantes y en adultos jóvenes, con un curso recurrente-remitente caracterizado por crisis convulsivas, cefalea y episodios de signos y síntomas parecidos a los relacionados con un evento vascular cerebral isquémico, generando un déficit neurológico agudo (de uno o varios territorios cerebrales) que conlleva a disfunción neurológica progresiva y demencia. **Objetivo:** A continuación presentamos una serie de tres casos en los que se estableció el diagnóstico de MELAS durante su estancia hospitalaria en el servicio de medicina interna de nuestro hospital. **Conclusión:** Originalmente descrito en 1984 como reporte de caso de dos pacientes con talla baja, hipoacusia, crisis convulsivas, déficit neurológico agudo, agitación psicomotriz y lactato elevado, con presencia de fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular, el síndrome MELAS era considerado una entidad rara; sin embargo, evidencia actual sugiere que los trastornos mitocondriales son comunes en la población mundial y, por tal motivo, recomendamos considerar MELAS como diagnóstico diferencial dentro del abordaje de evento vascular cerebral en el paciente joven.

**Palabras clave:** MELAS, enfermedad mitocondrial, encefalopatía mitocondrial, miopatía mitocondrial, EVC en paciente joven.

## Abstract

**Introduction:** MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like events*) is a clinical entity that takes part in the group of mitochondrial diseases, disorders characterized by mitochondrial DNA mutations that cause dysfunction in the respiratory transport chain and oxidative stress in multiple organs and systems, primarily the central nervous

www.medigraphic.org.mx

\* Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna.

\*\* Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Interna.

\*\*\* Residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.

\*\*\*\* Endocrinología. Medicina Interna. Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

\*\*\*\*\* Neurorradiología. Médico adscrito de Radiología.

Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

Recibido: 07-Mayo-2013 Aceptado: 20-Junio-2013

system (CNS) and the muscle. MELAS exhibits a maternal pattern of inheritance, involving the m.3243A>G mutation in about 80% of all cases. It usually manifests during childhood and in young adults, most commonly with a relapsing-remitting course with seizures, headache, and stroke-like events that generate acute neurological deficits (of one or several brain domains) that lead to progressive neurologic dysfunction and dementia. **Objective:** The following is a series of three patients in whom a diagnosis of MELAS was established during hospitalization in the Internal Medicine department of our hospital. **Conclusion:** Originally described in 1984 as a case report of two patients with short stature, hearing loss, seizures, acute neurological deficits, psychomotor agitation and elevated lactate with ragged red fibers in muscle biopsy, MELAS was considered a rare condition; however, current evidence suggests that mitochondrial disorders are common in the world's population; for this reason, we recommend to consider MELAS as part of the differential diagnosis of stroke in young adults.

**Key words:** MELAS, mitochondrial disorders, mitochondrial encephalopathy, mitochondrial myopathy, stroke in young adults.

## Introducción

El acrónimo MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like events*) fue empleado por primera vez en 1984 por Pavlakis y colaboradores, quienes describieron un nuevo síndrome clínico en dos de sus propios pacientes y en otros ocho de la literatura médica. Estos pacientes tenían en común hallazgos clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos claves que les permitieron distinguirse de otras dos enfermedades similares ya descritas en ese entonces: el síndrome de Kearns-Sayre (KSS) y la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF). Las tres condiciones compartían fibras rojas rasgadas en la biopsia de músculo, una característica patológica de las enfermedades mitocondriales; sin embargo, los autores trataron de delinear los rasgos clínicos distintivos de sus pacientes y, de esta manera, se creó el término «MELAS».<sup>1</sup>

Actualmente se conoce que las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos caracterizados por mutaciones de genes del ADN mitocondrial que condicionan disfunción en la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa a nivel multisistémico, afectando varios órganos y tejidos de diferente manera y en diferente momento, lo que resulta en distintos fenotipos de enfermedad.<sup>2</sup> Dentro de esta familia, el MELAS es una de las enfermedades mitocondriales más prevalentes en la población mundial.<sup>3</sup> La causa más frecuente de este trastorno se relaciona con un cambio de nucleótido de A-G en la posición 3243 del genoma mitocondrial, específicamente en el gen MT-TL1 del ADN mitocondrial. Aunque existen mutaciones específicas que se asocian típicamente con MELAS (m.3243A>G, m.3271T>C), este síndrome es en realidad un desorden poligénico asociado por lo menos con más de 30 mutaciones en puntos específicos

en el gen mitocondrial de ARNt (Leu) y, por tal motivo, con otras mutaciones que afectan a muchos otros genes de ARNt mitocondrial (His, Lys, Gln, y Glu) y a algunos genes codificadores de proteínas (MT-ND1, MT-CO3, MT-ND4, MT-ND5, MT-ND6 y MT-CYB) que han sido asociados con MELAS.<sup>4</sup>

A pesar de tal variabilidad etiopatogénica, todos los reportes de esta entidad describen tres características clínicas casi invariables de MELAS: 1) episodios *stroke-like* antes de la edad de 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis convulsivas, demencia o ambas, y 3) la presencia de acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas. Esta tríada distingue clínicamente a MELAS del resto de las enfermedades mitocondriales;<sup>5</sup> sin embargo, las manifestaciones clínicas relacionadas a MELAS son de carácter multisistémico.

Se han descrito manifestaciones cardíacas (cardiomiopatía dilatada,<sup>6,7</sup> hipertrófica<sup>8,9</sup> y síndrome de Wolf-Parkinson-White),<sup>10-12</sup> gastrointestinales (dolor abdominal, vómito cíclico, pancreatitis recurrente, malabsorción, constipación, gastroparesia, pseudo-oclusión intestinal),<sup>13</sup> renales (síndrome Toni-Debré-Fanconi,<sup>14,15</sup> proteinuria en rango nefrótico, glomeruloesclerosis focal y segmentaria),<sup>16</sup> endócrinas (diabetes mellitus,<sup>17,18</sup> retraso en el crecimiento, talla baja,<sup>19</sup> hipertiroidismo),<sup>20</sup> pulmonares (hipertensión arterial pulmonar),<sup>21-23</sup> dermatológicas (vitiligo,<sup>24</sup> rash pruriginoso con eritema difuso),<sup>25</sup> además de las musculares (miopatía inespecífica, fatigabilidad, intolerancia al ejercicio)<sup>26</sup> y neurológicas (epilepsia,<sup>27</sup> migraña, trastornos cognitivos, hipoacusia neurosensorial),<sup>28</sup> que son las que prevalecen de manera general.

Debido a la amplia gama de manifestaciones y, por tanto, de presentaciones clínicas, MELAS puede representar un verdadero reto

diagnóstico para el clínico. No existen patrones patognomónicos de trastorno metabólico en los análisis de laboratorio de rutina (citometría hemática, electrolitos séricos, etcétera). La punción lumbar se realiza generalmente como parte del abordaje de estos pacientes, ya que su presentación y los hallazgos clínicos y radiográficos se superponen con otras enfermedades neurológicas, incluyendo la encefalitis y vasculitis. El análisis bioquímico, virológico y microbiológico del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal, a excepción de la presencia de niveles elevados de lactato. Los estudios de neuroimagen son de gran utilidad en el abordaje de esta patología, siendo la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) de cráneo los métodos más útiles para demostrar las lesiones típicas de esta enfermedad.<sup>29</sup> La biopsia muscular es una prueba útil para confirmar la sospecha de una enfermedad mitocondrial. La presencia de fibras rojas rasgadas en tinción tricrómica de Gomori es un sello distintivo de las enfermedades mitocondriales, y se encuentra presente en MELAS, MERRF y KSS.<sup>30</sup> Finalmente, la confirmación diagnóstica se lleva a cabo por medio de la determinación en sangre u orina de la mutación genética específica involucrada.<sup>31</sup>

## Presentación de casos

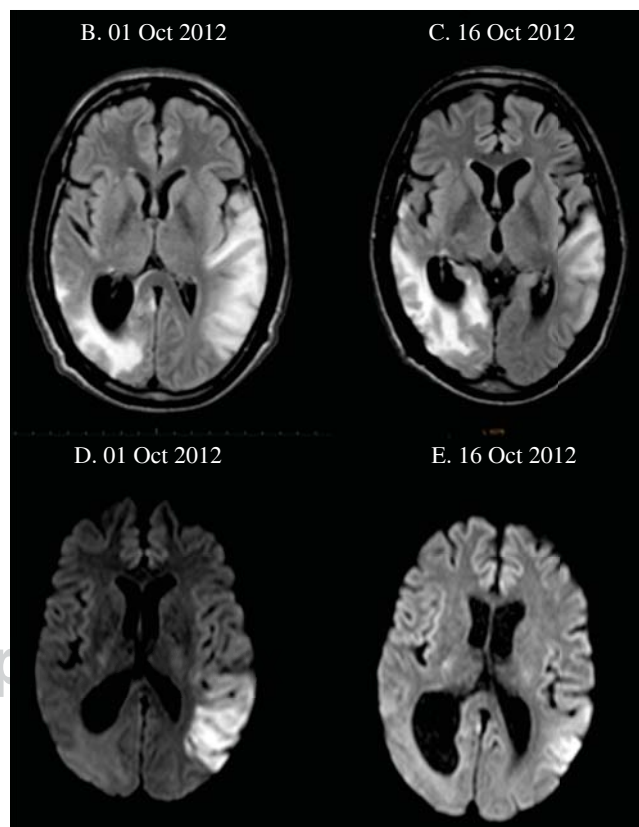
### Caso número 1

El primero de los casos se trató de un paciente masculino de 45 años de edad que fue trasladado al servicio de Urgencias Adultos de nuestro hospital por presentar alteración del estado de alerta caracterizada por la pérdida súbita del estado de consciencia. Como antecedentes, según el interrogatorio indirecto, las manifestaciones del paciente datan de tres meses previos al momento de su arribo a nuestra institución. El primer episodio se caracterizó por un cuadro de pérdida del estado de consciencia de manera momentánea (no se describió si hubo presencia de movimientos anormales), recuperando en poco tiempo el estado de alerta; sin embargo, el paciente presentó disartria, hemiparesia derecha y alteraciones visuales, que mejoraron progresivamente a lo largo de dos semanas.

Un mes después presentó un episodio de características similares. En ese entonces, se realizó un estudio de imagen (TAC de cráneo)

que reveló un área de hipodensidad occipital derecha. El paciente mejoró nuevamente en el transcurso de cuatro semanas, hasta el momento en que sufrió el episodio que desencadenó su traslado a nuestro hospital. En la exploración física destaca la talla baja (160 cm), además de un estado de alerta alterado, caracterizado por indiferencia al medio, lenguaje incoherente y agresividad, sin manifestaciones neurológicas focales ni otras relevantes a la exploración. Sus estudios paraclínicos mostraron hiperglucemia, una HbA1c de 7.3% y deshidrogenasa láctica elevada. El análisis de LCR, perfil reumatológico, perfil de lípidos y serologías para HCV, HBV y VIH resultaron sin anomalías. Una nueva TAC de cráneo mostró lesiones hipodensas bilaterales, y la RM de cráneo mostró lesiones hiperintensas parietooccipitales bilaterales compatibles con isquemia (Figura 1).

El electroencefalograma evidenció ondas lentas y compatibles con encefalopatía severa,



**Figura 1.** Resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo que mostró lesiones hiperintensas parietooccipitales bilaterales compatibles con isquemia. Una RMN obtenida 15 días posteriores mostró resolución de algunas de las lesiones.

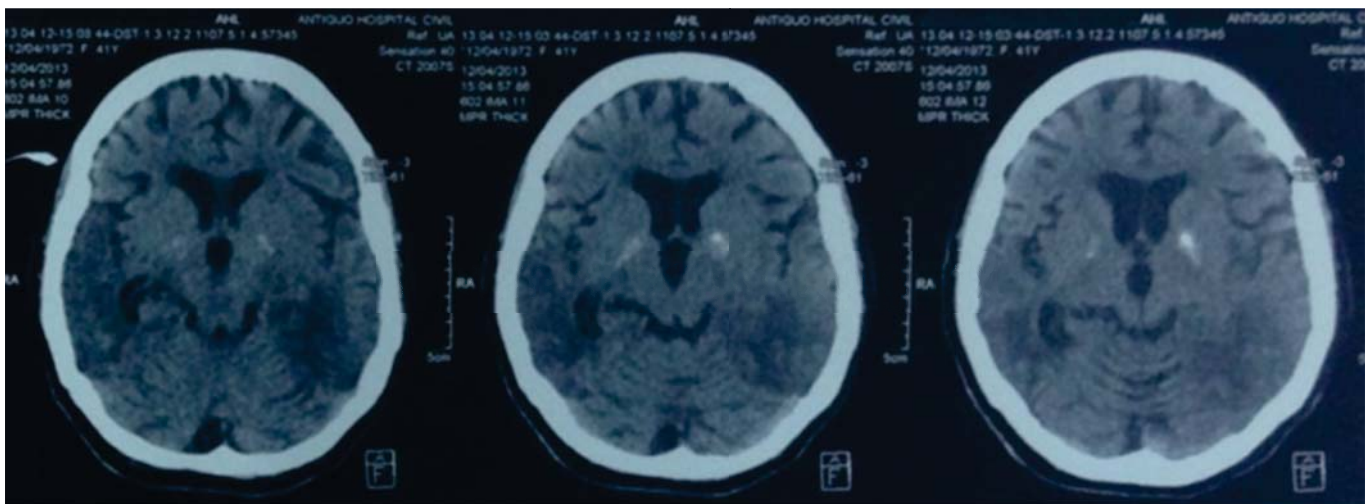
sin actividad convulsiva. La valoración cardiovascular por medio del electrocardiograma y ecocardiograma resultó normal. Con base en el contexto clínico del paciente, se llevó a cabo una biopsia del músculo vasto externo y se solicitó un análisis histológico bajo tinción de Gomori tricromo, el cual reveló la presencia de fibras rojas rasgadas. Se inició el tratamiento a base de suplementos vitamínicos de riboflavina y coenzima Q10. El paciente fue egresado con mejoría en el estado de alerta (solamente permanece con desorientación en tiempo y espacio) y sin déficit motor o visual.

### Caso número 2

Se trató de una mujer de 41 años que acudió al servicio de Urgencias por un cuadro de 22 días de evolución presentando alteración del estado de alerta caracterizada por lenguaje incoherente, labilidad emocional, agresividad y agitación psicomotriz. Como antecedentes relevantes, se menciona una hospitalización previa hace 1 año por EVC isquémico, sin secuelas aparentes. Se refiere que padece hipoacusia bilateral severa de 8 años de evolución. En la exploración física destaca talla baja y desorientación global. La exploración de nervios craneales no fue valorable por su estado; además, se detecta hemiparesia, hiperreflexia rotuliana y respuesta plantar extensora derecha, que son compatibles con un síndrome de neurona motora superior izquierdo.

Los exámenes de laboratorio iniciales se encontraron con valores dentro de los rangos normales, a excepción de la glucosa en ayuno, que se encontraba elevada (186 mg/dL), con una HbA1c de 7.8%. El análisis de LCR sólo reveló lactato elevado (3.8 mmol/L). El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal. El electroencefalograma no reveló hallazgos específicos o concluyentes. La TAC de cráneo reveló áreas de hipodensidad bilaterales en lóbulos temporales y occipital compatibles con EVC isquémico, además de calcificaciones de los ganglios basales (Figura 2).

En la RM de cráneo se observaron múltiples lesiones corticosubcorticales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR en el lóbulo temporal y occipital de manera bilateral, sin respetar un territorio vascular definido. Se realizó una espectroscopía, analizando un área carente de lesión activa con base en las características radiográficas, por lo que se determinó un pico significativo de la señal de lactato, así como reducción en la señal de N-acetil aspartato. Como parte del abordaje de EVC en la paciente joven, se solicitaron anticuerpos y marcadores inflamatorios que descartaron LES y SAF (como principales causas de vasculitis). Las anomalías estructurales cardíacas y la posible presencia de trombos cavitarios se descartaron por medio de un ecocardiograma transtorácico. Bajo el contexto de EVC recurrente, talla baja, hipoacusia neurosensorial bilateral severa y lactato elevado en LCR, se realizó una biopsia



**Figura 2.** La TAC de cráneo reveló áreas de hipodensidad bilaterales en lóbulos temporales y occipital compatibles con EVC isquémico, además de calcificaciones de los ganglios basales.

muscular con una tinción de Gomori tricromo que demostró de 8 a 10% de las fibras con aspecto rasgado por ruptura de membranas citoplasmáticas y degeneración granular y vacuolar, así como presencia de endomicio con capilares congestivos y discreta inflamación linfocitaria con 5% de fibras hipotróficas; todos estos hallazgos fueron compatibles con una miopatía mitocondrial. La paciente se egresó mediante un manejo a base de coenzima Q10; sin embargo, la función cognitiva no mostró mejoría, con características clínicas sugestivas de demencia de inicio temprano.

### Caso número 3

Nuestro último y más reciente caso se trató de una paciente femenina de 20 años de edad que acudió a un puesto médico de socorro por presentar crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en tres ocasiones y un período postictal prolongado, sin recuperación del estado de alerta; por este motivo, se sometió a ventilación mecánica invasiva y se inició terapia anticonvulsivante ante la sospecha de probable estatus epiléptico; posteriormente fue derivada a nuestra institución.

Dentro de sus antecedentes destaca carga genética para DM (madre), así como diagnóstico de DM tipo 1 hace dos años, debutando con un cuadro de cetoacidosis diabética. Fueron negadas otras enfermedades cronicodegenerativas.

Se refirió el antecedente de cefalea holocraneana de seis meses de evolución y de aparentes

características migrañosas (según el interrogatorio indirecto). En su ingreso presentaba signos vitales dentro de parámetros normales, talla de 1.52 metros y peso de 50 kg, IMC de 21.6 kg/m<sup>2</sup>, con una exploración física sin mayores hallazgos a excepción de una dermatosis localizada en la región tibial derecha caracterizada por máculas hipocrómicas delimitadas de bordes irregulares consistente con vitiligo segmentario.

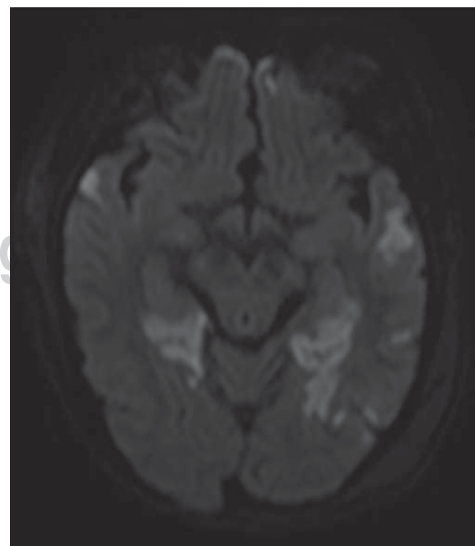
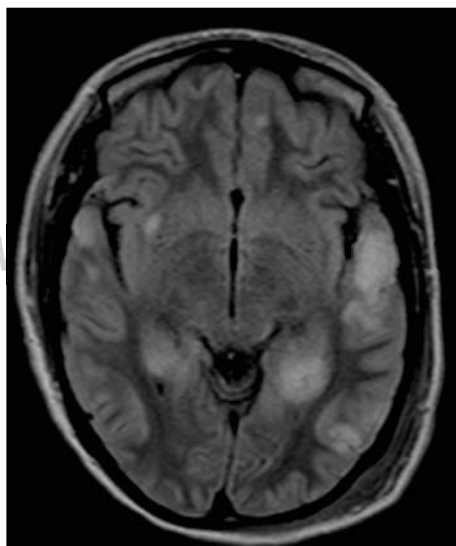
En la exploración neurológica se encontró a la paciente bajo sedación, con un puntaje en la escala de sedación-agitación de Richmond (RASS) de -5, pupilas isométricas con reflejos presentes, reflejos de tallo presentes, con reflejos osteotendinosos 2/2 generalizados, sin presencia de reflejos anormales, y el resto sin valorar debido a la sedación.

En su ingreso se realizaron exámenes laboratoriales, entre los cuales destacan: hemoglobina de 10.5 g/dL, plaquetas 124.5 x 10<sup>3</sup> cel/mm<sup>3</sup>, cuenta linfocitaria de 650 cel/mm<sup>3</sup>; con pruebas de funcionamiento y síntesis hepática normales, pruebas de función renal normales, electrolitos séricos normales, perfil tiroideo normal, creatininfosfoquinasa elevada de 1,109 mg/dL, cortisol sérico normal, HbA1C de 5.8%, y examen general de orina sin alteraciones. El electrocardiograma fue de características normales.

Se solicitaron enzimas cardíacas (troponinas y mioglobina), que resultaron dentro de los parámetros normales, un BNP de 178 ng/dL y dímero D de 4360 ng/dL. Los gases arteriales revelaron acidosis metabólica, con pH 7.26 y bicarbonato de 15.7 mg/dL, con un *anion gap* elevado (21.8) e

Figura 3.

Resonancia magnética de encéfalo en la cual destacan múltiples lesiones corticosubcorticales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR en región frontal, parietal y occipital, sin respetar territorios vasculares, con difusión restringida y coeficiente aparente de difusión reducido, además de atrofia cerebelosa vermiana acentuada para su edad.



hiperlactatemia de 7.3 ng/dL. Se solicitaron anticuerpos antinucleares, que resultaron negativos. Se realizó una tomografía simple de cráneo en la cual se evidenciaron calcificaciones bilaterales en ganglios basales, así como hipodensidades en ambos temporales sugestivas de áreas de isquemia. Durante sus primeras 24 horas de estancia intrahospitalaria presentó fiebre e hipotensión, además de continuar con alteración del estado de alerta a pesar de la suspensión de la sedación con procalcitonina y con valor positivo de 38.13 ng/dL, sin ningún foco infeccioso aparente o identificado hasta el momento, por lo que se decidió brindarle tratamiento empírico que otorgara cobertura para una neuroinfección de etiología bacteriana y viral.

Se realizó una punción lumbar, obteniéndose líquido claro y con una presión de apertura normal con 29 leucocitos, 94% polimorfonucleares, glucosa de 115 mg/dL, proteínas de 66 mg/dL y lactato de 11.7 ng/dL. Se realizó un electroencefalograma que reportó foco epileptógeno parietal izquierdo y una resonancia magnética de encéfalo en la que se destacan múltiples lesiones corticosubcorticales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR en las regiones frontal, parietal y occipital, sin respetar territorios vasculares, con difusión restringida y coeficiente aparente de difusión reducido, además de atrofia cerebelosa vermiana acentuada para la edad (*Figura 3*). Durante su estancia intrahospitalaria continuó con aumento del nivel de lactato tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo. Ante la sospecha de MELAS, se realizó biopsia de músculo estriado con estudio histopatológico por medio de tinción tricrómica de Gomori, en el cual se reportó degeneración vacuolar y granular en el 15% de las fibras musculares, que tenían aspecto «rasgado» (fibras rojas rasgadas) consistente con miopatía mitocondrial, lo que apoyó fuertemente el diagnóstico de MELAS. La paciente continuó con alteración del estado de alerta y presentó como complicación una neumonía asociada con ventilador, choque séptico y daño renal agudo, por lo que requirió terapia de sustitución renal, además de presentar peritonitis bacteriana espontánea; falleció debido a un sangrado de tubo digestivo alto.

### Discusión

Los pacientes con MELAS pueden presentar una amplia variedad de síntomas; sin embargo,

la tríada de episodios *stroke-like*, encefalopatía y acidosis láctica forma parte de más del 90% de los casos descritos con esta enfermedad. Los tres casos que hemos presentado cursaron con esta tríada, además de hiperglucemia y criterios de laboratorio para establecer el diagnóstico de DM, la manifestación endócrina más común en MELAS. Sin embargo, prácticamente cualquier componente del sistema endócrino puede afectarse en las enfermedades mitocondriales. Las glándulas endócrinas son altamente dependientes de ATP como fuente de energía y, por lo tanto, la disfunción mitocondrial puede reducir de manera importante la habilidad de secreción hormonal o de mantener una regulación por realimentación normal en cualquier eje.

Las mitocondrias llevan a cabo múltiples vías metabólicas, incluyendo el ciclo del ácido tricarbónico, la biosíntesis de lípidos y colesterol, así como la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos, que son críticos en mantener el gradiente de citosol libre de calcio, el cual actúa como una vía importante en la secreción hormonal. El mecanismo subyacente más ampliamente considerado como la causa de DM en MELAS es la disfunción y el fracaso en la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, posiblemente debido a la falta de energía y a la dependencia de estas células sobre las bombas Na-K activadas por ATP.<sup>32</sup>

Además de las manifestaciones clínicas, el abordaje por medio de estudios de neuroimagen apoyó la sospecha del diagnóstico en el caso de nuestros pacientes. Si bien no existen hallazgos patognomónicos, sí es posible identificar características sugestivas de MELAS, como la presencia de áreas focales sugestivas de isquemia o calcificación bilateral de los ganglios basales en una TAC de cráneo, como sucedió en dos de nuestros casos.

La RM permanece como el estudio de imagen por excelencia en esta enfermedad. Usualmente revela lesiones sugestivas de isquemia que no se encuentran limitadas a territorios vasculares y que pueden migrar con el tiempo. Las lesiones comúnmente afectan los lóbulos parietal y occipital. La materia gris profunda como el tálamo también puede afectarse, probablemente debido a su alta demanda metabólica. En cuanto a los hallazgos de imagen en difusión, los primeros reportes a menudo describían un coeficiente de difusión aparentemente (ADC) elevado en

las lesiones *stroke-like*, lo que fue considerado principalmente como el edema vasogénico de la fase aguda: un patrón diferente de aquel esperado en un EVC real. Sin embargo, recientemente ha habido un aumento en el número de reportes de ADC disminuido, lo que en estos casos corresponde al edema citotóxico en la fase aguda, que es más compatible con lo que sucede en un EVC. La espectroscopía por medio de resonancia magnética en lesiones *stroke-like* revela una disminución en N-acetil aspartato y un aumento en lactato, como fue posible observar en uno de nuestros casos.<sup>33,34</sup>

En lo que respecta a las opciones terapéuticas, en la actualidad no existe algún consenso o guía para el tratamiento de MELAS o de disfunción mitocondrial en otras enfermedades. Muchas de las estrategias terapéuticas empleadas han sido adoptadas como consecuencia de los reportes de casos aislados, o estudios clínicos limitados que han incluido una población heterogénea de pacientes con MELAS u otras enfermedades con defectos en la fosforilación oxidativa que cursan con acidosis láctica debido a trastornos del metabolismo del piruvato.

Los enfoques actuales para el tratamiento de MELAS se basan en el uso de antioxidantes, sustratos y cofactores de la cadena respiratoria en la forma de vitaminas como tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), nicotinamida (también conocida como niacinamida), coenzima Q10 (CoQ10; ubidecarenona), idebenona, succinato, citocromo c, menadiona (vitamina K3), ácido ascórbico (vitamina C), ácido tióctico (ácido  $\alpha$ -lipoico), entre otras; sin embargo, no se han observado beneficios consistentes con estos tratamientos.<sup>35</sup> La administración de corticosteroides se ha asociado con una mejoría clínica en pacientes con enfermedades mitocondriales. Algunos pacientes con MELAS han respondido a esta modalidad terapéutica. Los beneficios potenciales de esta terapia se han observado en la fase aguda del síndrome, con la resolución de los signos y síntomas neurológicos agudos; sin embargo, el uso a largo plazo también está asociado con riesgos y se debe tener precaución cuando se usan en pacientes con MELAS u otros trastornos mitocondriales, debido a la posibilidad de un aumento del catabolismo.<sup>36</sup> Recientemente se ha prestado atención a L-arginina, un aminoácido semiesencial que, además de su participación en la síntesis de proteínas, está involucrado en otras

funciones como la desintoxicación del amoníaco por medio de la formación de residuos de urea y la síntesis de óxido nítrico (NO). Con base en la hipótesis de que los episodios *stroke-like* en MELAS son provocados por una alteración de la vasodilatación en las arterias intracerebrales debida a la disminución de los niveles circulantes de NO, se ha postulado que la elevación de la arginina y los niveles de NO podría mejorar este efecto. Estudios recientes han reportado que la terapia con L-arginina genera una rápida reducción en la severidad de los síntomas por episodios *stroke-like* en MELAS.<sup>37</sup> En nuestro caso, recurrimos a las opciones terapéuticas que se encontraban a nuestro alcance y dentro de las posibilidades de adquisición de nuestros dos pacientes, que lograron egresarse con un plan terapéutico de sostén.

Cabe mencionar que aunque la incidencia reportada de las enfermedades mitocondriales depende de la metodología implementada, la geografía y el grupo de estudios, hay investigaciones reportadas en países como Inglaterra donde se describe una incidencia global de enfermedades mitocondriales en un 12.48 por 100,000 habitantes.<sup>38</sup> La prevalencia absoluta de la mutación m.3243A>G, que se asocia más comúnmente con MELAS, ha sido estimada del 0.06% o 60 por cada 100,000 individuos en la población general.<sup>38,39</sup> La determinación de incidencia en una cohorte de niños finlandeses reveló una frecuencia de 18.4 por cada 100,000 individuos,<sup>40</sup> mientras que en su población adulta se calculó una frecuencia de 16.3/100,000;<sup>41</sup> además, un reporte de Australia determinó incluso una mayor prevalencia de la mutación m.3243A>G.<sup>42</sup> Otro estudio realizado en Japón reportó que la prevalencia de miopatía mitocondrial es de al menos 0.58/100,000 de la población total. La prevalencia de MELAS en este país es de al menos 0.18/100,000 de la población total y de 0.50/100,000 en niños menores de 18 años de edad, además de 0.12/100,000 en la población mayor de 18 años de edad.<sup>43</sup> Aunque estos estudios poseen limitaciones metodológicas, la prevalencia de las enfermedades mitocondriales puede ser comparable a la de otras enfermedades neuromusculares más comunes, como la distrofia muscular de Duchenne (17.8 por cada 100,000 recién nacidos masculinos),<sup>44</sup> e incluso mayor que la de otras enfermedades metabólicas bien conocidas, como la enfermedad de Wilson (pre-

valencia estimada de 2 a 3 por cada 100,000)<sup>45</sup> y de adrenoleucodistrofia (aproximadamente de 6 por cada 100,000).<sup>46</sup>

Desafortunadamente, no existen estudios de poblaciones que involucren a América Latina y a nuestra población; sin embargo, con base en la información mencionada previamente, no sería sorprendente que la prevalencia de este tipo de enfermedades fuera mayor de la que podríamos suponer en nuestro medio, por lo que considerar estos trastornos podría representar algún día una intervención diagnóstica y terapéutica oportuna y temprana en alguno de nuestros futuros pacientes.

De esta manera, concluimos que las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por un compromiso multisistémico, que cursa con una amplia variedad de presentaciones clínicas; por tal motivo, reconocer estas enfermedades en la práctica diaria puede significar un reto, especialmente si el clínico no se encuentra familiarizado con estas entidades tan complejas. Sus múltiples manifestaciones clínicas pueden actuar como distractores y retrasar el diagnóstico. Históricamente, estas entidades se han considerado como raras y, probablemente, es por esto que no figuran dentro de los principales diagnósticos diferenciales dentro del abordaje de un paciente joven con alteración del estado de alerta, signos y síntomas focales neurológicos agudos o crisis convulsivas de inicio reciente. Aun así, la evidencia actual sugiere que estas enfermedades, incluyendo MELAS, son comunes en la población general, y que su prevalencia posiblemente se encuentra subestimada en nuestro medio. Por este motivo, recomendamos considerar MELAS y el resto de las enfermedades mitocondriales como una posibilidad diagnóstica ante el contexto de un paciente con manifestaciones multisistémicas de predominio metabólico y neuromuscular.

### Conflicto de intereses

Los autores hacen constar que no existe ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Pavakis SG, Phillips PC, DiMauro S, DeVivo DC, Rowland LP: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: A distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol.* 1984; 16: 481-488.
- Goodfellow JA, Dani K, Stewart W, Santosh C, McLean J, Mulhern S, Razvi S: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: An important cause of stroke in young people. *Postgrad Med J.* 2012; 88: 326-334.
- Hirano M, Pavlakis SG: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol.* 1994; 9: 4-13.
- Wong LJ: Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve.* 2007; 36: 279-293.
- Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, DiMauro S, Rowland LP: Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord.* 1992; 2: 125-135.
- Hsieh RH, Li JY, Pang CY, Wei YH: A novel mutation in the mitochondrial 16S rRNA gene in a patient with MELAS syndrome, Diabetes mellitus, hyperthyroidism and cardiomyopathy. *J Biomed Sci.* 2001; 8: 328-335.
- Jaksch M, Hofmann S, Kaufhold P, Obermaier-Kusser B, Zierz S, Gerbitz KD: A novel combination of mitochondrial tRNA and ND1 gene mutations in a syndrome with MELAS, cardiomyopathy, and Diabetes mellitus. *Hum Mutat.* 1996; 7: 358-360.
- Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, Osame M, Tanaka H: Cardiac involvement in mitochondrial diseases: a study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation.* 1995; 91: 955-961.
- Ishikawa Y, Asuwa N, Ishii T, Masuda S, Kiguchi H, Hirai S, Akashi N, Yonenami K, Fujisawa Y: Severe mitochondrial cardiomyopathy and extraneuromuscular abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode (MELAS). *Pathol Res Pract.* 1995; 191: 64-69.
- Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC: Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Arch Neurol.* 2007; 64: 1625-1627.
- Sato W, Tanaka M, Sugiyama S, Nemoto T, Harada K, Miura Y, Kobayashi Y, Goto A, Takada G, Ozawa T: Cardiomyopathy and angiopathy in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Am Heart J.* 1994; 128: 733-741.
- Yoneda M, Tanaka M, Suzuki H, Tanaka K, Nishizawa M, Atsumi T, Ohama E, Horai S, Ikuta F et al: Pleiotropic molecular defects in energy-transducing complexes in mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *J Neurol Sci.* 1989; 92: 143-158.
- Finsterer J: Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med.* 2006; 64: 61-71.
- Campos Y, Garcia-Silva T, Barrionuevo CR, Cabello A, Muley R, Arenas J: Mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) and Fanconi's syndrome. *Pediatr Neurol.* 1995; 13: 69-72.
- Mochizuki H, Joh K, Kawame H, Imadachi A, Nozaki H, Ohashi T, Usui N, Eto Y, Kanetsuna Y, Aizawa S:



- Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debré-Fanconi syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1996; 46: 347-352.
16. Gücer S, Talim B, Asan E, Korkusuz P, Ozen S, Unal S, Kalkanoğlu SH, Kale G, Çağlar M: Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy: report of two cases with special emphasis on podocytes. *Pediatr Dev Pathol.* 2005; 8: 710-717.
  17. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC: Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376-1379.
  18. Maassen JA, Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, Raap AK, Janssen GM, Lemkes HH: Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004; 53: S103-109.
  19. Yorifuji T, Kawai M, Momoi T, Sasaki H, Furusho K, Muroi J, Shimizu K, Takahashi Y, Matsumura M, Nambu M, Okuno T: Nephropathy and growth hormone deficiency in a patient with mitochondrial tRNA (Leu(UUR)) mutation. *J Med Genet.* 1996; 33: 621-622.
  20. Tan TM, Caputo C, Medici F, Pambakian AL, Dornhorst A, Meeran K, Williams GR, Khoo B: MELAS syndrome, diabetes, and thyroid disease: the role of mitochondrial oxidative stress. *Clin endocrinol.* 2009; 70: 339-341.
  21. Barclay AR, Sholler G, Christodolou J, Shun A, Arbuckle S, Dorney S, Stormon MO: Pulmonary hypertension – a new manifestation of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 1081-1089.
  22. Venditti CP, Harris MC, Huff D, Peterside I, Munson D, Weber HS, Rome J, Kaye EM, Shanske S, Sacconi S, Tay S, Di Mauro S, Berry GT: Congenital cardiomyopathy and pulmonary hypertension: another fatal variant of cytochrome-c oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 735-739.
  23. Sproule DM, Dyme J, Coku J, de Vinck D, Rosenzweig E, Chung WK, De Vivo DC: Pulmonary artery hypertension in a child with MELAS due to a point mutation of the mitochondrial tRNA (Leu) gene (m.3243A > G). *J Inherit Metab Dis.* 2008. [Epub ahead of print].
  24. Karvonen SL, Haapasaaari KM, Kallioinen M, Oikarinen A, Hassinen IE, Majamaa K: Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol.* 1999; 140: 634-639.
  25. Kubota Y, Ishii T, Sugihara H, Goto Y, Mizoguchi M: Skin manifestations of a patient with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 469-473.
  26. Jeppesen TD, Schwartz M, Frederiksen AL, Wibrand F, Olsen DB, Vissing J: Muscle phenotype and mutation load in 51 persons with the 3243A>G mitochondrial DNA mutation. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1701-1706.
  27. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME: Mitochondrial dysfunction and migraine: evidence and hypotheses. *Cephalgia.* 2006; 26: 361-372.
  28. Kaufmann P, Pascual JM, Anziska Y, Gooch CL, Engelstad K, Jhung S, DiMauro S, De Vivo DC: Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation. *Arch Neurol.* 2006; 63: 746-748.
  29. Matsumoto J, Saver JL, Brennan KC, Ringman JM: Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke (MELAS). *Rev Neurol Dis.* 2005; 2: 30-34.
  30. Siciliano G, Volpi L, Piazza S, Ricci G, Mancuso M, Murri L: Functional diagnostics in mitochondrial diseases. *Biosci Rep.* 2007; 27: 53-67.
  31. Wong LJ, Scaglia F, Graham BH, Craigen WJ: Current molecular diagnostic algorithm for mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab.* 2010; 100: 111-117.
  32. Sproule S, 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.
  33. Tschampa HJ, Urbach H, Greschus S, Kunz WS, Kornblum C: Neuroimaging characteristics in mitochondrial encephalopathies associated with the m.3243A>G MTTL1 mutation. *J Neurol.* 2013; 260: 1071-1080.
  34. Ito H, Mori K, Kagami S: Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev.* 2011; 33: 283-288.
  35. Scaglia N, Northrop JL: The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) Syndrome – a review of treatment options. *CNS Drugs.* 2006; 20: 443-464.
  36. Santa KM: Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy.* 2010; 30: 1179-1196.
  37. Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T: MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1201: 104-110.
  38. Chinnery PF, Turnbull DM: Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet.* 2001; 106: 94-101.
  39. Gerbitz KD, van den Ouweland JM, Maassen JA, Jaksch M: Mitochondrial diabetes mellitus: a review. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1271: 253-260.
  40. Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, Tapanainen P, Lindholm P, Nuutinen M, Löppönen T, Maki-Torkko E, Rantala H, Majamaa K: Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA3243A>G mutation in children. *Ann Neurol.* 2007; 62: 278-287.
  41. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Käärppä M, Majamaa-Voltti KA, Rusanen H, Sorri M, Peuhkurine KJ, Hassinen IE: Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am J Hum Genet.* 1998; 63: 447-454.
  42. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, Roachtchina E, Howard C, Mitchell P, Sue CM: Population preva-

- lence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*. 2007; 7: 230-233.
43. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y, Matsuoka T: for MELAS Study Group in Japan: MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1820: 619-624.
44. Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D: Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet*. 1991; 337: 1022-1024.
45. Olivarez L, Caggana M, Pass KA, Ferguson P, Brewer GJ: Estimate of the frequency of Wilson's disease in the US Caucasian population: a mutation analysis approach. *Ann Hum Genet*. 2001; 65: 459-463.
46. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW: Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol*. 2001; 49: 512-517.

Correspondencia:

**Luis Arnoldo Muñoz Nevárez**

Calle Hospital Núm. 278,

Col. El Retiro,

44280, Guadalajara, Jalisco, México.

E-mail: arnoldo\_munoz\_n@hotmail.com