



Síndrome de MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías)

Carlos Alberto García-Ávila,* Daniel García-Ávila,* Nancy Julieta González-Flores,*
Raymundo Sierra-García,** Nefri Miriam Sánchez-Reyes***

RESUMEN

Introducción: El síndrome de MELAS (*Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) es una de las miopatías mitocondriales multisistémica más frecuentes heredadas por la madre en 80% de los casos. Se debe a una mutación puntual de un cambio 3243A-G en ADNmt en el gen MTTL1 que condiciona disfunción de la cadena respiratoria, con la consecuente alteración en la producción de energía, sus manifestaciones clínicas se reflejan en órganos altamente metabólicos como el sistema nervioso central, corazón y riñones; los criterios clínicos que deben despertar sospecha de esta entidad son: un accidente cerebrovascular antes de los 40 años de edad, convulsiones o demencia, acidosis láctica, biopsia de músculo liso y presencia de fibras rojas irregulares. Se presenta un caso para revisar conceptos actuales.

Caso clínico: Masculino de 22 años de edad acude con el antecedente de dos eventos vasculares cerebrales en un periodo corto, sin presencia de factores de riesgo o causa atribuible, por lo que se realiza resonancia magnética de cráneo, gasometría arterial y biopsia de músculo para obtención de ADN mitocondrial. **Conclusiones:** Es fundamental el reconocimiento temprano de la enfermedad debido a que las secuelas que puede dejar disminuyen en gran medida la calidad de vida del paciente, por lo cual es importante la implementación de un tratamiento oportuno.

Palabras clave: encefalomiopatía, mitocondrial, episodios similares a evento vascular cerebral.

ABSTRACT

Introduction: MELAS syndrome (*Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) is one of the most frequent multisystemic mitochondrial myopathies inherited by the mother. 80% of cases are due to a point mutation of a 3243A-G change in mtDNA in the MTTL1 gene, which conditions respiratory chain dysfunction, with the consequent alteration in the production of energy, its clinical manifestations are reflected in highly metabolic organs such as the central nervous system, heart, kidneys; the clinical criteria that should make us suspect this entity are: a stroke before 40 years old, convulsions or dementia, lactic acidosis and the biopsy of smooth muscle presence of irregular red fibers, we present a case to review current concepts. **Clinical case:** 22-year-old male presents with a history of two cerebral vascular events within a short period of time, without the presence of risk factors or attributable cause, for which magnetic resonance of the skull, arterial gasometry, and muscle biopsy are performed to obtain mitochondrial DNA. **Conclusions:** Early recognition of the disease is essential because the sequelae that can occur greatly diminish the patient's quality of life, so it is important to implement timely treatment.

Key words: Encephalomyopathy, mitochondrial, stroke-like.

www.medigraphic.org.mx

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos cuya disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, vía esencial en la producción aeróbica de ATP, es inequívocamente parte central en la patogénesis, por lo que se le clasifica entre las enfermedades metabólicas más frecuentes de tipo genético.¹

* Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FESI), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

** Departamentos de Pediatría del Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México (ISEM).

*** Unidad de Medicina Familiar Núm. 77, Instituto Mexicano del Seguro Social.



La disfunción es transmitida exclusivamente por la madre y es resultado de anomalías en el ADN nuclear o bien mitocondrial (ADNmt), subrayando este último por tener una tasa de mutación hasta 17 veces mayor como consecuencia de que durante la mitosis el ADNmt se reparte al azar, lo que puede originar homoplasmia o bien heteroplasmia.^{2,3}

Es así que mutaciones en 228 genes nucleares y 13 mitocondriales causan síndromes monogénicos raros, ejemplo de ello es el síndrome de MELAS.²

El término «MELAS» implica tres componentes: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a evento vascular cerebral y se ubica como la enfermedad mtADN más común con una incidencia promedio de 1.63/10,000, siendo la infancia la edad típica de inicio. Entre 65 y 76% de las personas afectadas lo presentan a los 20 años de edad o antes.^{1,4,5}

Su base molecular es la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 32433 (m.3243AG) del gen MT-TL1 que codifica tRNA^{Leu}, mutación presente en 80% de los pacientes, aunque se han descrito mutaciones en la posición A3260G, la cual se ha relacionado con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.⁴⁻⁶

Las manifestaciones clínicas implican el porcentaje de mitocondrias con ADNmt mutado, por lo que los órganos preferentemente afectados a consecuencia de su alta demanda de ATP oxidativo son, a saber, sistema nervioso, musculoesquelético y cardíaco así como riñones, hígado y sistema endocrino, en segundo término.^{2,3}

Especial mención merecen las manifestaciones neurológicas presentadas como episodios similares a evento vascular cerebral, ya que representan una de las características cardinales para realizar el diagnóstico de MELAS.

Es de vital importancia señalar las manifestaciones cardiológicas por su común presentación. La miocardiopatía hipertrófica o dilatada ocurre entre 18 y 30%, aunque se han observado con mayor prevalencia defectos de conducción como preexcitación (Wolff-Parkinson-White, presente entre 13 y 27%) así como defectos de conducción.^{3,6,7}

Desde hace un par de décadas se establecieron criterios diagnósticos para este padecimiento, los cuales siguen vigentes; sin embargo, actualmente el cuadro clínico se presenta de una manera tan heterogénea con una afectación multisistémica que el diagnóstico es difícil de realizar, más aún si no se sospecha, dada su baja prevalencia.⁴⁻⁶

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.

CASO CLÍNICO

Se presenta paciente masculino de 22 años de edad, originario de la Ciudad de México, sin antecedentes hereditarios de importancia para el padecimiento. Se refiere producto de primera gesta, embarazo normo-evolutivo, nacido a término y obtenido por vía vaginal con uso de fórceps, no recuerda si Apgar o Silverman. El desarrollo psicomotor durante la infancia fue adecuado.

A los 14 años fue diagnosticado con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas sintomáticas, actualmente bajo tratamiento médico con levetiracetam, lamotrigina, valproato de magnesio y coenzima Q10.

En febrero de 2010 presenta evento vascular cerebral de tipo isquémico, condicionando pérdida de visión de ojo izquierdo. La resonancia magnética evidenció infarto parietooccipital derecho de características recientes.

En noviembre del mismo año muestra cuadro de cefalea, hemiparesia izquierda, somnolencia y disminución de agudeza visual de ojo derecho. Al revisar los resultados de los exámenes sanguíneos reportados por laboratorio se encuentra como dato de importancia un valor sérico lactato de 8.6 mmol/L (normal < 2 mmol/L). Posteriormente se realiza resonancia magnética, en la cual fue posible observar una zona hiperintensa irregular en región temporoparietooccipital en las secuencias T2 e hipointensa en T1, la cual producía efecto de masa con discreta herniación subfacial, leve colapso de ventrículo lateral izquierdo así como descenso del diafragma sellar, mismo que ocupaba casi 50% de la silla turca. Con base en estudio de imagen se integraron los diagnósticos de infarto antiguo temporal derecho, evento vascular cerebral de tipo isquémico en región parietooccipital izquierda y aracnoidocele sellar grado II, además de hipoplasia de arteria comunicante posterior derecha con aumento en la perfusión del lado izquierdo, esto último observado por angiografía (Figuras 1 y 2).

Tras estos acontecimientos se sospecha de alteración mitocondrial, por lo cual da inicio protocolo de estudio.

Ante la sospecha de MELAS se llevó a cabo biopsia de músculo y se extrajo ADN mitocondrial por medio de sales hipertónicas, con la técnica de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) se amplificó un fragmento de ADN de 238 pares de bases, utilizando como iniciadores los oligonucleótidos 5'-CCTCCCTGTACCAAAGGAC- 3' (posición 3116-3134nt) y 5'-GCGATTAGAATGGGTA-CAATG-3' (posición 3353-3333nt). El producto generado fue verificado por electroforesis en gel de agarosa. Posteriormente, se realizó el análisis del polimorfismo a lo largo del fragmento de restricción, el cual se refiere a

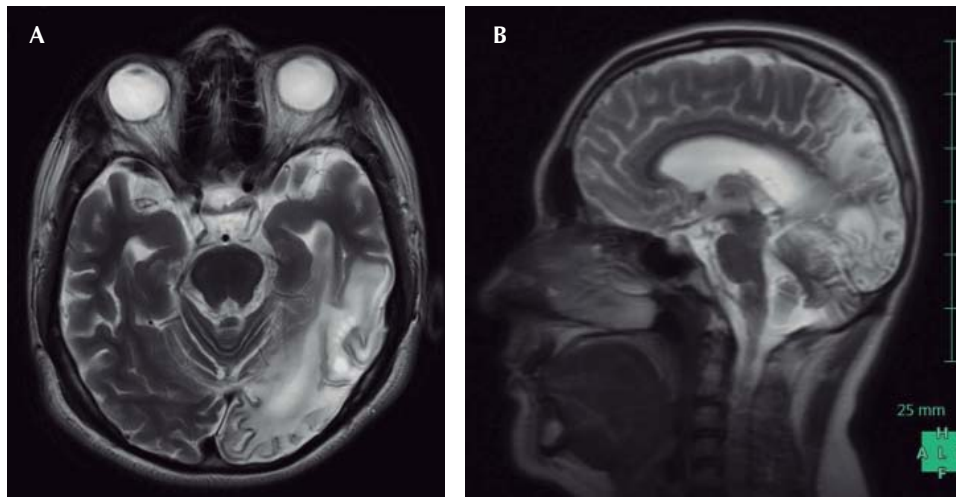


Figura 1.

A. Resonancia magnética corte transversal en fase T2 con infarto parieto-occipital derecho. **B.** Corte sagital de resonancia magnética en fase T2 con zona hipertensa parietooccipital.



Figura 2. Angiorresonancia magnética con hipoplasia de arteria comunicante posterior derecha y aumento de la perfusión en hemisferio izquierdo.

secuencias específicas de nucleótidos en el ADN que son reconocidas y cortadas por enzimas de restricción. Para este caso, la enzima utilizada fue HaeIII que reconoce la secuencia de nucleótidos 5'...GG/CC...3'. Cuando se presenta la mutación de MELAS, la enzima HaeIII corta el ADN amplificado en cuatro fragmentos de 97, 72, 37 y 32 pares de bases, mismas bandas que pudieron observarse claramente en el gel de agarosa, además fue posible observar la banda de 169 pb que corresponde a la expresión de la heteroplasmia mitocondrial para MELAS. Con lo ya

mencionado anteriormente se concluyó la detección de la mutación A3243G con heteroplasmia compatible con MELAS. Actualmente el paciente presenta extremidades hipotróficas con debilidad muscular de predominio proximal de extremidades inferiores que provocaban fatiga y dificultad durante la deambulación, disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo y pérdida de la visión del ojo derecho. Asimismo, continúa en seguimiento por parte del servicio de neurología de su hospital general de zona y en tratamiento para el control de epilepsia antes mencionado, de igual manera realiza ejercicios de rehabilitación física.

DISCUSIÓN

Las enfermedades mitocondriales son una causa rara, pero bien conocida, de episodios similares a accidentes cerebrovasculares isquémicos. En cualquier paciente joven que presenta estas manifestaciones de forma recurrente en localización predominantemente posterior, de etiología desconocida, sin correspondencia con territorios vasculares es prioritario descartar la existencia de una patología mitocondrial. Si bien sabemos que las enfermedades mitocondriales como síndrome de MERRF, síndrome de MIRAS, síndrome de Kearns-Sayre, atrofia óptica de Leber, síndrome de Leigh y síndrome de triple-H pueden asociarse a este tipo de lesiones, MELAS se reconoce como la causa más común dentro de este grupo.^{1,8,9}

En MELAS estos episodios son parte de los tres datos cardinales para su integración diagnóstica. Ocurren entre 84 y 99% de los casos y se presentan como afasia, hemianopsia o ceguera cortical, las imágenes cerebrales mues-



tran lesiones corticales localizadas predominantemente en región temporal, parietal y occipital, localizaciones observadas en los dos eventos vasculares presentados por el paciente de este reporte.⁴

Al mismo tiempo se observó en el paciente acidosis láctica y miopatía presentada como debilidad muscular de predominio proximal, las cuales constituyen las otras dos manifestaciones fundamentales para el diagnóstico.⁴

Asimismo, se reconoció como antecedente de importancia en el caso, el antecedente de epilepsia y hemiparesia que representan manifestaciones neurológicas comunes en estos pacientes y que ocurren hasta entre 71 y 96% y entre 75 y 89% respectivamente.⁴

Como segundo dato de relevancia se observó hipoplasia de arteria comunicante posterior derecha detectada por angiorresonancia, ya que se ha documentado la macroangiopatía como característica fenotípica de los trastornos mitocondriales.⁶

Finalmente la biopsia muscular permitió la confirmación de MELAS, revelando mutación 3243AG con heteroplasmia, mutación presente en una parte importante de los individuos con este padecimiento.⁴

Las enfermedades mitocondriales representan un reto para los médicos, deben ser tratadas por equipos multidisciplinarios debido a la gran cantidad de órganos afectados.

Las medidas terapéuticas se limitan a ser de soporte y sintomáticas que intentan evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas, al igual que controlar los diferentes órganos que progresivamente se vayan afectando.

El reporte de este caso clínico cobra importancia debido a la baja frecuencia de presentación y a que en los pacientes jóvenes que presentan eventos vasculares debe sospecharse el diagnóstico para realizarlo de manera temprana con el fin de mejorar sus condiciones de vida futuras y dar un consejo genético a las familias de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

El síndrome de MELAS es un reto para el médico, ya que cuenta con diferentes formas de presentación. Ante la sospecha su reconocimiento temprano es fundamental para la realización de estudios complementarios que apoyen el diagnóstico con miras a aplicar tratamiento oportuno, secundariamente prevención a través de consejo genético, minimizando con ello complicaciones y prolongando la supervivencia de los pacientes con mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Tatlisumak T, Putaala J, Innilä M, Enzinger C, Metso TM, Curtze S, et al. Frequency of MELAS main mutation in a phenotype-targeted young ischemic stroke patient population. *J Neurol*. 2016; 263(2): 257-62.
2. Archer L. Mitochondrial dynamics mitochondrial fission and fusion in human diseases. *N Engl J Med*. 2013; 369(23): 2236-51.
3. Feillet F, Schmitt E, Gherardi R, Bonnemains C. Enfermedades mitocondriales. *EMC-Pediatría*. 2014; 49(2): 1-12.
4. El-Hattab A, Adesina A, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015; 116(1-2): 4-12.
5. Espinoza DA, Vargas ES, Díaz A, Morales H, Ramírez C, Kazáková E. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS). *Arch Neurocienc (Mex)*. 2012; 17(2): 138-41.
6. Connolly B, Feigenbaum A, Robinson B, Dipchand A, Simon D, Tarnopolsky M. MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A3260G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 402(2): 443-7.
7. Finsterer J, Mahjoub S. Macroangiopathy is a typical phenotypic manifestation of MELAS. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(4): 977-9.
8. Fleury M, Lannes B, Echaniz A, Mousson B, Tranchant C. Syndrome MELAS atypique. *Pratique Neurologique-FMC*. 2012; 3(4): 330-4.
9. Cano A, Romero A, Bravo F, Vida J, Espejo S. Síndrome MELAS: hallazgos neurorradiológicos. *Radiología*. 2002; 44(2): 69-74.
10. Finsterer J, Zarrouk S. In the heart of MELAS syndrome. *Int J Cardiol*. 2016; 214: 157-8.
11. Gomez A, Castro M, Pastor J. MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2008; 32(3): 147-50.
12. Yoshida T, Ouchi A, Miura D, Shimoji K, Kinjo K, Sueyoshi T, et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med*. 2013; 52(12): 1389-92.
13. Fryer R, Bain J, De Vivo D. Mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes: a case report and critical reappraisal of treatment options. *Pediatr Neurol*. 2016; 56: 59-61.
14. Hsu Y, Yogasundaram H, Parajuli N, Valtuille L, Sergi C, Oudit G. MELAS syndrome and cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis. *Heart Fail Rev*. 2016; 21(1): 103-16.
15. Ge YX, Shang B, Chen WZ, Lu Y, Wang J. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome with hypothyroidism and psychiatric disorders. *eNeurologicalSci*. 2017; 6: 16-20.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raymundo Sierra García
Unidad de Medicina Familiar Núm. 77,
Av. San Agustín Esquina Brasil,
Col. San Agustín, C.P. 55130, Ecatepec,
Estado de México.
Tel: 55 10 39 89 24
Correo electrónico: raymundo_pediatr@hotmail.com