

Artículo de revisión

MELAS: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA Y EXPERIENCIA TERAPÉUTICA**REPORTE DE DOS CASOS. HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.**

Mauricio Patiño MD*, Eduardo Palacios Sánchez MD**

Resumen

La ocurrencia de encefalopatía, miopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de *strokelike* es un raro síndrome clínico que se manifiesta por encefalopatía con convulsiones, acidosis láctica y episodios de *strokelike* (apoplejía) que constituyen una causa de enfermedad cerebrovascular en el adulto joven. Tiene expresión clínica distinta entre los mismos miembros de una familia y su base fisiopatológica se encuentra en la alteración de la fosforilación oxidativa con la subsecuente depleción de ATP en la célula, secundaria a una mutación en el ADNmt, siendo la 3243 A>G la más frecuente. No se ha establecido un protocolo de tratamiento adecuado para los pacientes con MELAS y lo recomendado está basado en reportes de casos o estudios abiertos no aleatorios. Se debe brindar una terapia apropiada a las comorbilidades encontradas, teniendo en cuenta el potencial de algunos fármacos para exacerbar la enfermedad.

Palabras clave: encefalopatía, miopatía, acidosis, láctica, *strokelike*.

Abreviaturas: MELAS; síndrome de encefalopatía; miopatía mitocondrial; acidosis láctica y *strokelike*; *strokelik*; simula infarto isquémico (apoplejía); ADNmt, mitocondrial.

MELAS SYNDROME: A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH - A REPORT OF TWO CASES**HOSPITAL DE SAN JOSÉ, BOGOTÁ DC.****Abstract**

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is a rare syndrome featured by encephalopathy with seizures, lactic acidosis and stroke-like episodes which constitute a cause of cerebrovascular disease (CVC) in young adults. MELAS has extreme variability of clinical expressions in members of the same family. Its pathophysiology is based on cellular ATP depletion caused by impaired oxidative phosphorylation secondary to a mtDNA mutation. A mutation of nucleotide pair 3243 A>G is found in most cases. An adequate treatment protocol for MELAS has not yet been established and recommendations are based on case reports or open randomized clinical trials. Coexisting conditions must receive adequate treatment considering that some medications can exacerbate the disease.

Key words: encephalopathy, myopathy, acidosis, lactic, stroke-like.

Fecha recibido: mayo 18 de 2012 - Fecha aceptado: julio 31 de 2012

* Residente III de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

** Neurólogo, Profesor Titular de Neurología, Jefe del área clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Miembro de la Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

Introducción

La encefalopatía, miopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de *stroke like* es un raro síndrome clínico, que como su nombre lo indica, se manifiesta por episodios de encefalopatía que incluyen convulsiones, acidosis láctica y episodios de *strokelike* siendo estos últimos una causa de enfermedad cerebrovascular en el adulto joven. A continuación se presentan dos casos clínicos diagnosticados en el Hospital de San José de Bogotá DC, que debutaron con ACV en adulto joven y su diagnóstico final fue MELAS. Se contemplará el abordaje diagnóstico y terapéutico, finalizando con una revisión del tema sobre esta patología. El objetivo es socializar nuestra experiencia y realizar una revisión del tema acerca de esta patología.

Materiales y métodos

Caso clínico No. 1: mujer de quince años con cuadro clínico de ocho días de evolución consistente en movimientos involuntarios del miembro superior izquierdo de alta amplitud, baja frecuencia y un episodio convulsivo tónico clónico asociado con alteración del estado de conciencia. Al ingreso refiere antecedente de epilepsia desde los catorce años de edad, episodios de migraña con aura e intolerancia al ejercicio. Al examen físico: frecuencia cardíaca de 100/min, presión arterial 100/60 mm Hg, frecuencia respiratoria 16/min, temperatura 36.7°C, baja talla, resto sin alteraciones. Al examen neurológico: confusa, con movimientos clónicos del miembro superior izquierdo en forma continua. La punción lumbar es normal. Se informa que algunos familiares de la paciente presentan cuadro clínico similar (**Figura 1**), se hace estudio de neuroimágenes (**Figura 2**) y debido a los hallazgos se solicita relación lactato/piruvato con reporte en líquido cefalorraquídeo de ácido láctico 4,29 mg/dl (0,5-2,2), ácido pirúvico 0.105 mg/dl (0.034-0.102) relación 40,87 (hasta 25). Nivel sanguíneo de ácido láctico 2,87 (0.5-2,2), ácido pirúvico 0.102 (0.034-0.102), relación 28.16. Teniendo en cuenta el cuadro clínico y los resultados paraclínicos se decide solicitar estudio genético para enfermedades mitocondriales, generando resultado positivo para la mutación 3243 A>G.

Caso clínico 2: hombre de 21 años de edad, consulta por cuadro clínico de un mes de evolución consistente en pérdida de la visión del campo temporal derecho con movimientos clónicos de la mano izquierda de quince días, asociados con pérdida de fuerza del hemicuerpo izquierdo. Manifiesta también que en los últimos dos años ha presentado intolerancia al ejercicio y cefalea, además refiere que la tía materna presenta sintomatología similar (**Figura 3**). Al examen físico frecuencia cardíaca 90/min, presión arterial 105/60 mm Hg, frecuencia respiratoria 16/min, temperatura 36.7°C. El resto es normal. Al examen neurológico: alerta, hemianopsia temporal derecha, asimetría por parálisis facial central izquierda, hemiparesia izquierda 4/5 y respuesta plantar extensora ipsilateral. Se solicitan neuroimágenes (**Figura 4**), con lesiones sugestivas de *strokelike*; teniendo en cuenta el cuadro clínico se realiza relación lactato/piruvato en líquido cefalorraquídeo y sangre y estudio para mutación de enfermedades mitocondriales, confirmando el diagnóstico de MELAS.

Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *strokelike*

En 1984 Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC y Rowland LP. realizaron la primera publicación de dos pacientes que compartían en su sintomatología miopatía mitocondrial, encefalopatía,

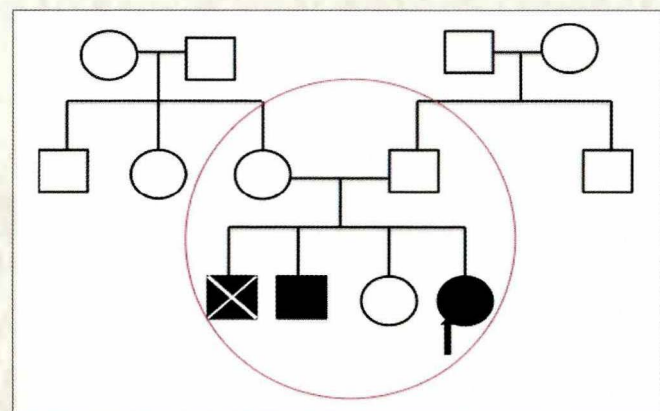


Figura 1. Famiograma que muestra presencia de la enfermedad en la totalidad de los hermanos varones de la paciente y la ausencia de la misma en su hermana, lo cual explica la diferente expresión de las afecciones mitocondriales entre los distintos miembros de una misma familia.

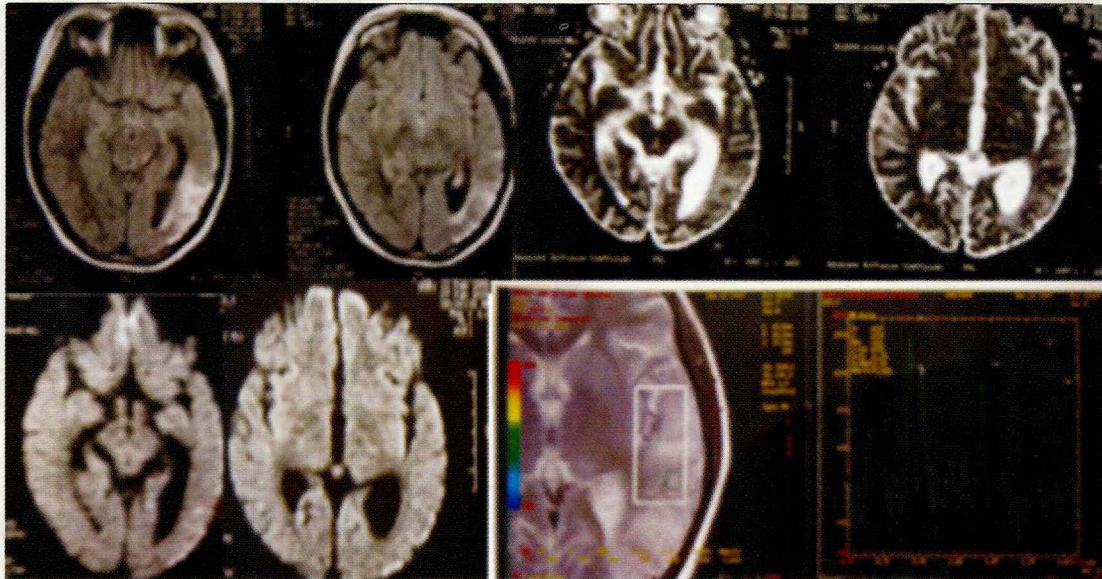


Figura 2. Resonancia magnética cerebral axial secuencia FLAIR que muestra imagen hiperintensa corticospinal que delimita los surcos y no se representa en las secuencias de DWI y ADC; espectroscopia de la misma lesión que muestra disminución de N-Acetyl-Aspartato por pérdida neuronal. Pico dominante de colina por actividad y/o recambio de membrana. Leve incremento del mioinositol por reacción astrocítica. Aumento marcado de ácido láctico por metabolismo anaerobio.

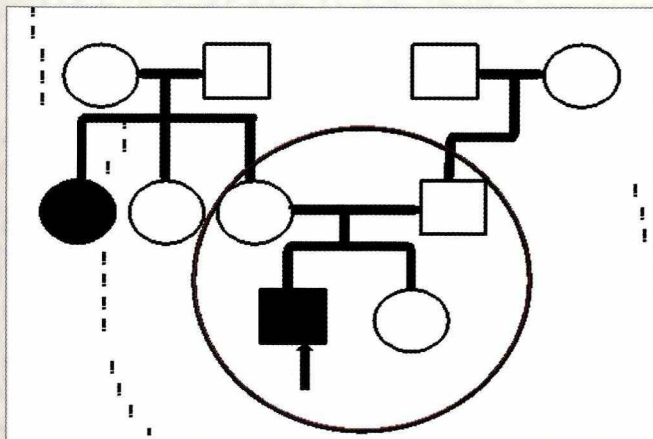


Figura 3. Familiograma que muestra presencia de la enfermedad en solo la hermana de la madre del paciente.

acidosis láctica, y lesiones cerebrales recurrentes que simulaban un infarto isquémico (MELAS).¹ Desde esta época MELAS ha sido el modelo de estudio para las enfermedades mitocondriales. En esta revisión discutiremos su fisiopatología, manifestaciones clínicas, estrategia diagnóstica y terapéutica.

Aspectos epidemiológicos

No se conocen datos epidemiológicos sobre MELAS en nuestra población. Su incidencia varía a lo largo

del mundo dependiendo de los métodos diagnósticos empleados y de las características poblacionales, reportando para Inglaterra 12,48 por 100.000 habitantes², encontrando que la mutación 3243 A>G puede estar presente en 60 por 100.000 habitantes.³ En una cohorte de niños finlandeses se halló una incidencia de 18.4 por 100.000 habitantes⁴ y en Australia se ha reportado una prevalencia de la mutación 3243 A>G de 236 por 100.000 habitantes.⁵

Fisiopatología

La fosforilación oxidativa es el proceso mediante el cual el NADH y FADH₂ son oxidados a través del aporte de electrones a la cadena respiratoria, en el complejo I para el NADH y el complejo II para el FADH₂. Por medio de este mecanismo se genera un flujo de protones (H⁺) desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana por medio de los complejos I, III y IV, produciendo un gradiente iónico el cual envía de vuelta al interior de la mitocondria los protones a través del canal formado por el complejo V, culminando con la generación de calor y ATP. Los complejos de la cadena respiratoria están compuestos por múltiples subunidades las cuales en su mayoría son codificadas



Figura 4. Resonancia magnética cerebral axial y coronal, secuencia FLAIR que muestra imagen hiperintensa corticosubcortical que delimita los surcos, que se restringe en la DWI pero no se representa en el ADC.

por ADN nuclear, sin embargo los complejos I, III, IV y V comparten subunidades codificadas por el ADN mitocondrial.^{6,7}

El funcionamiento de la mitocondria está controlado por un doble sistema genético, uno propio, el ADN mitocondrial (ADNmt) compuesto por 16.569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la cadena respiratoria; el otro (común al resto de las células) el ADN nuclear (ADNn), implicado en la síntesis e importación de la mayor parte de sus proteínas.⁸ El ADNmt procede en forma exclusiva del óvulo, lo cual genera que las enfermedades mitocondriales (EM) sigan un patrón de transmisión particular, ya sea en forma autosómica (dominante o recesiva) para las alteraciones que tienen lugar en el ADNn y vertical o materna para las alteraciones del ADNmt.⁶⁻⁸

La mutación en el ADNmt en la posición 3243 que genera un cambio de adenina por guanina (3243 A>G) es la principal culpable del espectro clínico del MELAS, sin embargo, no es la única asociada con este síndrome.⁹⁻¹¹ Se han identificado cerca de 29 mutaciones puntuales capaces de producir un cuadro clínico compatible⁶ aunque estas últimas han mostrado ser las responsables también de otras enfermedades mitocondriales como neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas, y oftalmoplejia externa progresiva entre otras.^{12,13} Estas mutaciones generan un daño en la cadena respiratoria al alterar los diferentes complejos que la componen, ocasionando un metabolismo aerobio ineficaz en la

generación de adenosina trifosfato (ATP) con un consecuente aumento del ácido láctico, comprometiendo los tejidos en diferentes proporciones según la cantidad de mitocondrias portadoras de la mutación presentes en cada célula que lo componga.⁶

Manifestaciones clínicas

Como lo describió Pavlakis SG en 1984, MELAS se caracteriza por la presencia de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, y lesiones cerebrales recurrentes que simulan un infarto isquémico (*stroke-like*).¹ Hirano M. en 1992 realizó una revisión de los casos reportados hasta esa fecha publicando y estableciendo los siguientes criterios para el diagnóstico del MELAS: 1) episodios de *stroke-like* antes de los 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis, demencia o ambas y 3) acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas.¹⁴ Cada vez se demuestra más el amplio compromiso de diferentes órganos que presenta el MELAS¹⁵ y se acepta el variado espectro del mismo. Este fenómeno se explica por la heteroplasmia, que significa la presencia de dos o más genomas diferentes en una célula⁷, lo cual permite que en un mismo paciente se presenten diferentes grados de afección entre los tejidos según sea su número de mitocondrias portadoras de la mutación e incluso que entre miembros del mismo linaje la expresión de la enfermedad ocurra en diferentes grados.¹⁶ Es así como podemos encontrar síntomas adicionales a la triada clásica, dados por el compromiso endotelial, endocrinológico, osteomuscular, cardíaco, gastrointestinal, pulmonar, renal y dermatológico.^{6,16,17} A continuación se revisarán

los apartados más importantes de cada uno de estos compromisos.

Episodios de *stroklike* y otras manifestaciones neurológicas

La edad de aparición de los síntomas en el MELAS varía desde dos hasta 60 años, aunque en el 70% de los pacientes se inicia entre dos y veinte años y el *stroklike* puede ser la primera manifestación de una enfermedad mitocondrial hasta el momento silente.^{6,18-21}

El término *stroklike* busca explicar el aparente origen no isquémico de esta injuria cerebral, ya que se ha encontrado en estas lesiones incluso estados de hiperemia tisular²², las áreas afectadas no siguen una distribución vascular y presentan un patrón irregular que sugiere una etiología de compromiso metabólico o de pequeño vaso. La manifestación clínica a menudo está dada por afasia, hemianopsia o ceguera cortical, las cuales tienen un curso al menos en parte reversible ya que con el paso del tiempo se ha demostrado que hay acúmulo de carga lesional en estos pacientes, lo cual parece ser responsable de la demencia que se ha podido encontrar en ellos.⁶ El compromiso topográfico es en esencia cortical con cierto respeto por la sustancia blanca, hay predilección por los lóbulos temporal, parietal y occipital con lesiones hiperintensas en las secuencias de T2, FLAIR, DWI y el ADC, comportamiento que se ha usado para diferenciarlo de las lesiones isquémicas en las cuales hay lesiones hipointensas en el ADC.^{23,24} Varios reportes de casos en la literatura han demostrado la exacerbación de lesiones de *stroklike* secundario al uso de medicamentos para tratar otros síntomas de MELAS como el ácido valproico y las estatinas²⁵⁻²⁷, generando un cuidado especial para estos enfermos.

Otras manifestaciones clínicas presentes incluyen demencia, cefalea tipo migraña que puede cursar con o sin aura, hipoacusia neurosensorial, neuropatía periférica, retinopatía, depresión y otros trastornos psiquiátricos.⁶ La demencia es debida al acumulo de lesión cortical y a la disfunción neuronal subyacente, siendo el lenguaje, la percepción y la memoria los dominios más alterados.²⁸ La hipoacusia neurosensorial puede estar presente hasta en el 60% de los pacientes

con MELAS, desde un grado leve hasta severo, y aparecer como síntoma temprano.²⁹ Se ha descrito además una asociación de la mutación 3243 A>G con diabetes congénita e hipoacusia, lo cual es probable que sea una expresión oligosintomática del MELAS desde el nacimiento.⁶ La cefalea tipo migraña está presente hasta en el 77%, puede ser la manifestación inicial aunque en menor frecuencia cuando se compara con la hipoacusia o el *stroklike*.²⁹ Se ha encontrado que los pacientes con MELAS están predispuestos a sufrir crisis de migraña en situaciones en las que se incrementa la demanda energética, posiblemente debido al aumento de la excitabilidad neuronal que involucra un desequilibrio entre los requerimientos de ATP y su consumo, una alteración en el metabolismo aeróbico en las neuronas del núcleo espinal del trigémino y una angiopatía mitocondrial en los vasos sanguíneos meníngeos.⁶ La neuropatía cuando está presente suele ser crónica y progresiva, con compromiso para la vibración y propiocepción con una distribución en patrón de guante y media, afectando primero los miembros inferiores.⁶ En las citopatías mitocondriales es frecuente el compromiso retinal, siendo específico de otros tipos de EM como la LHON; sin embargo se han encontrado cataratas juveniles y defectos pigmentarios en los pacientes portadores de la mutación 3243 A>G.¹⁷

Manifestaciones por compromiso del endotelio vascular

El compromiso endotelial se ha evidenciado en los pacientes con MELAS en las biopsias musculares y cerebrales, encontrando daño en las uniones estrechas del endotelio capilar.³⁰ Esta angiopatía mitocondrial se ha planteado como una fuerte teoría para explicar los episodios de *stroklike* en el MELAS, argumentando una disfunción en el metabolismo del óxido nítrico que genera un daño en la capacidad de vasodilatación, favoreciendo la etiología no isquémica de los episodios.³¹

Manifestaciones endocrinológicas

La mutación 3243 A>G se ha asociado con diferentes formas de presentación de diabetes, siendo posibles las congénitas asociadas con sordera y las no insulino

requiriente.³² El mecanismo fisiopatológico subyacente parece ser una disminución de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas debido a disfunción de la bomba sodio potasio ATPasa, por la poca disponibilidad de ATP en estas células.^{33,34} La edad promedio de aparición es a los 38 años, con un compromiso en la totalidad de los pacientes a los 70 años.³² En los casos no insulino requirientes se puede instaurar tratamiento con sulfonilureas y siempre se debe evitar el uso de metformina por su conocido riesgo de producir acidosis láctica.^{6,32-34}

Manifestaciones osteomusculares

La baja talla y la debilidad son un hallazgo frecuente en los pacientes con MELAS asociándose en la mayoría de los casos con hipoacusia, migraña e intolerancia a el ejercicio.²⁹ También se ha reportado en la literatura como manifestación inicial un cuadro miasteniforme de predominio ocular, con hallazgos neurofisiológicos compatibles pero seronegatividad al medir anticuerpos antirreceptor de acetil colina (Anti-AchR), que después presentaría manifestaciones clínicas por compromiso de otros órganos.¹⁵ Las bases fisiopatológicas de estos hallazgos no han sido dilucidadas, aunque se propone que un estado de anergia celular crónico podría explicarlos, siendo más comunes en los pacientes que presentan un cuadro clínico de MELAS con expresión completa. Hay reportes de casos en los que se ha demostrado un déficit en la producción de hormona de crecimiento, planteando una disfunción hipotalámica como teoría para explicar este fenómeno.³⁵ Su aparición es temprana en el curso de la enfermedad y se han encontrado diferentes grados de expresión en miembros de un mismo linaje.^{29,34}

Manifestaciones cardíacas

Debido a la alta demanda energética del músculo cardíaco, es fácil suponer su compromiso en esta entidad. Se ha encontrado alteración miocárdica y del sistema de conducción eléctrico, ocasionando cardiomiopatía dilatada, hipertrófica, síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), fibrilación auricular, bloqueos auriculoventriculares, bloqueos de las ramas del haz

de His, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST.³⁶ El compromiso cardíaco puede ser la primera y única alteración en los pacientes con MELAS de presentación oligosintomática, pero por lo regular se asocia con compromiso de otros órganos, siendo la cardiomiopatía hipertrófica la más frecuente.^{29,36,37} En una cohorte de catorce pacientes con MELAS se encontró que la edad de aparición del compromiso cardíaco fue entre seis meses y 24 años, diez presentaron cardiomiopatía hipertrófica y cuatro dilatada; en seis se documentó bloqueo de conducción y alteración del ritmo sinusal, teniendo todos compromiso de otros órganos.³⁸

Manifestaciones gastrointestinales

Cada vez los síntomas gastrointestinales son más reconocidos dentro del espectro de manifestaciones clínicas del MELAS. Los más frecuentes son estreñimiento, dispepsia y distensión abdominal. Otras menos comunes incluyen emesis recurrente, pancreatitis recidivante, hepatopatía, gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal progresiva y malabsorción con desnutrición.³⁶ La severidad de estos síntomas varía entre miembros de una misma familia, con cuadros clínicos que pueden cursar con dolor abdominal progresivo simulando un abdomen agudo hasta pacientes asintomáticos. En un reporte de casos de tres hermanos con MELAS y padres asintomáticos se demostró un cuadro similar a un abdomen agudo en uno de ellos que fallecería tras la intervención quirúrgica.³⁹

Manifestaciones pulmonares

Son escasos los informes en la literatura sobre el compromiso pulmonar en el MELAS. Se ha descrito hipertensión pulmonar como la principal manifestación. En los reportes de casos encontrados se asoció con compromiso de otros órganos como expresión completa de la enfermedad, documentando la mutación 3243 A>G en el 92% del parénquima pulmonar examinado.^{6,40} En contraste con lo anterior, Shoji Y. y colaboradores encontraron al examinar varios tejidos posmortem de un paciente con MELAS una distribución entre 76 y 86% de la mutación 3243 A>G, excepto en los pulmones y bazo donde su presencia

sería mucho menor, corroborándose con la ausencia de compromiso pulmonar reportada para este paciente.⁴¹ Así pues, el compromiso pulmonar estaría regulado por la heteroplasmia, siendo proporcional al grado de expresión de la mutación en las células pulmonares.

Manifestaciones renales

Con menos frecuencia que las cardíacas y endocrinológicas, las manifestaciones renales están presentes en los pacientes con MELAS. Su principal forma de presentación es el síndrome de Toni-Debre-Fanconi, proteinuria en rango nefrótico y glomerulosclerosis focal y segmentaria.^{6,36} El síndrome mencionado consiste en la pérdida por orina de glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfatos de proteína, bicarbonato y potasio, secundaria a una disfunción de la reabsorción en el túbulo proximal, debida a una disrupción de la bomba sodio potasio ATPasa encargada de generar el gradiente eléctrico necesario para el transporte activo de estos solutos.⁶ Se ha demostrado en estudios de microscopía electrónica realizados en los pacientes con MELAS y compromiso renal, severo dismorfismo mitocondrial y podocitos multinucleados, aunque su implicación fisiopatológica no se ha esclarecido. Se infiere que la disfunción mitocondrial en el miocito de las arteriolas aferentes induce su necrosis con la consiguiente hialinización arteriolar, alterando los mecanismos autorreguladores de la dinámica renal.^{6,42} En un reporte de caso publicado hace poco se encontró compromiso renal que incluía proteinuria en rango nefrótico, glomerulosclerosis focal y segmentaria y carcinoma renal, planteando la posibilidad de un espectro mucho mayor en el compromiso renal.⁴²

Manifestaciones dermatológicas

El compromiso cutáneo es infrecuente con pocos hallazgos en la literatura. En un estudio de 28 casos portadores de la mutación 3243 A>G con expresión clínica variable, se encontró vitíligo en tres pacientes (11%). El análisis histopatológico reveló ausencia de melanina, sin embargo los melanocitos eran normales en número y distribución.⁴³ Así mismo, al intentar encontrar signos de envejecimiento prematuro como adelgazamiento de la dermis, disminución del flujo sanguíneo, síntesis de colágeno y tasa de reepiteli-

zación, fue imposible demostrar estos factores en los pacientes con MELAS.⁴³ En dos reportes de casos se documentó eritema difuso escamopruriginoso y máculas purpúricas en las regiones palmar y plantar. Los estudios fisiopatológicos demostraron dismorfismo mitocondrial en los músculos piloerectores de la piel afectada en el primer caso y degeneración endotelial de los capilares de la dermis con extravasación de eritrocitos en el segundo.^{44,45} A pesar de su infrecuente expresión clínica, la presencia en piel de la mutación 3243 A>G ha cobrado interés debido a que el folículo piloso es un blanco de fácil acceso para el estudio genético, encontrando en estas células la posibilidad de identificar la mutación, similar al estudio con células de músculo estriado y superior al examen en sangre.⁴⁶

Aproximación diagnóstica

Las herramientas diagnósticas en el MELAS se pueden dividir en dos grandes grupos: cuadro clínico y paraclínicos de apoyo. Como mencionamos antes, el cuadro clínico del MELAS incluye tres manifestaciones cardinales: 1) episodios de *stroke-like* antes de los 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis, demencia o ambas y 3) acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas¹⁴, pero a menudo su espectro clínico es mucho más amplio. Es así como el neurólogo clínico debe tener en mente esta patología en todo paciente joven con episodio de *stroke*, baja talla, hipoacusia e intolerancia al ejercicio, constituyentes del fenotipo clásico de esta entidad.^{8,15} Soportan la sospecha diagnóstica la presencia de otras manifestaciones como la cefalea tipo migraña, falla cardíaca congestiva y diabetes mellitus, incrementando la probabilidad diagnóstica de esta entidad.⁶ Se debe tener en cuenta además el compromiso de otros miembros de la familia y si cumple algún patrón de herencia, manteniendo en mente que el MELAS por estar ligado a una mutación del ADNmt se transmite en forma vertical o materna y que debido a la heteroplasmia es muy factible tener diferentes grados de expresión de la enfermedad en los miembros de una misma familia.⁸

Una vez se ha establecido la sospecha diagnóstica, cobran importancia los paraclínicos, que a su vez se pueden agrupar en: neuroimágenes, paraclínicos en

sangre, estudio histopatológico, tamizaje genético y pruebas complementarias. A continuación revisaremos los apartados más importantes de cada uno de ellos.

Neuroimágenes en MELAS

La tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) son las modalidades de neuroimágenes más empleadas en el abordaje diagnóstico de los pacientes con MELAS.

La TAC debido a su mayor disponibilidad en los hospitales de nuestra comunidad es quizá la herramienta más empleada en los servicios de urgencias, razón por la cual continúa siendo importante estar familiarizado con los hallazgos en esta patología a pesar de la gran ventaja que tiene sobre ella la RM. En una cohorte de 69 pacientes con MELAS la TAC demostró lesiones hipodensas en 56 (80%), de localización en los lóbulos parietales y occipitales en 31 de ellos, con compromiso cortical no delimitado a un territorio vascular y fueron reversibles en cinco pacientes entre las dos semanas y dos meses.²⁹ Otros hallazgos tomográficos son: calcificación de los núcleos basales en 43 a 53% y atrofia cortical en 22 a 43%.¹⁵

El papel de la RM continúa siendo vital al aclarar la etiología de las lesiones hipodensas observadas en la TAC en los pacientes con sospecha de episodios de *stroke-like*. El compromiso topográfico es en esencia cortical con cierto respeto por la sustancia blanca, con predilección por los lóbulos temporal parietal y occipital. Las lesiones hiperintensas se ven en las secuencias de T2, FLAIR, DWI y el ADC, comportamiento que se ha usado para diferenciarlo de las isquémicas en las cuales hay lesiones hipointensas en el ADC²⁴ (**Figuras 2 y 4**). Complementando el papel fundamental de la RM en esta patología, está la ERM, herramienta que permite medir el metabolismo neuronal *in vivo* en forma no invasiva, revelando un aumento en el pico de lactato y una disminución de N-acetil-aspartato, lo cual ha mostrado una fuerte correlación con los niveles de lactato medidos en líquido cefalorraquídeo (LCR).^{6,15,47}

Paraclínicos en sangre

La acidosis láctica es una manifestación frecuente de los pacientes con MELAS, la cual se asocia con intolerancia al ejercicio, emesis intermitente y estados de encefalopatía. Con frecuencia es útil medir además del lactato sérico el del líquido cefalorraquídeo, ya que niveles normales en sangre no descartan su aumento en el sistema nervioso central, blanco usual de esta patología. Además se recomienda al medir los niveles séricos o en LCR exponer al paciente a realizar ejercicio durante 20 minutos antes de la prueba, llevando su frecuencia cardíaca a 20 latidos por minutos por debajo de su frecuencia cardíaca máxima. Esta maniobra ha aumentado en forma sustancial la posibilidad de encontrar niveles elevados en suero o en LCR de lactato en pacientes cuyos valores previos eran normales.^{6,8,15}

Estudio histopatológico

La presencia de fibras rojas rasgadas (FRR) en la biopsia de músculo estriado es una característica no sólo del MELAS, sino también de otras citopatías mitocondriales.⁶ Al examen con microscopio bajo tinción de tricómico de Gomori se evidencia aumento del número de mitocondrias en la fibra muscular.¹⁵ Estudios con reacciones enzimáticas han demostrado que estas fibras captan en forma ávida el marcador para la succinato deshidrogenasa (SDH), enzima que se encuentra en las mitocondrias en proliferación, representando también el aumento de estas en las FRR que ocurre como compensación de la disfunción mitocondrial existente.⁶ De manera menos específica los marcadores enzimáticos de la citocromo C oxidasa (COX) han demostrado aumento, normalidad o disminución de su actividad en las FRR, hallazgos que aún no han de explicarse con claridad.⁶ Es importante tener en cuenta al interpretar los resultados de la biopsia muscular que: 1) no constituyen un signo patognomónico del MELAS pues pueden estar presentes en algunas miopatías inflamatorias o distrofias musculares y 2) su ausencia no descarta patología mitocondrial, pues su presencia depende del momento evolutivo de la enfermedad o de la existencia de una baja proporción de DNA mutado que no implica una proliferación mitocondrial suficiente.

te para formar FRR.⁸ Teniendo en cuenta lo anterior se han realizado estudios de microscopía electrónica los cuales pueden demostrar cambios estructurales en las mitocondrias aún en ausencia de FRR. Sus hallazgos más sugestivos incluyen un incremento en el número y tamaño de las mitocondrias, crestas anómalas e inclusiones paracrystalinas. Sin embargo, una vez más su normalidad no excluye una citopatía mitocondrial.⁸

Tamizaje genético

El MELAS por estar ligado a una mutación del ADNmt se transmite en forma vertical o materna y debido a la heteroplasmia es muy factible tener diferentes grados de expresión de la enfermedad en los miembros de una misma familia (**Figuras 1 y 3**). El tamizaje genético permite el estudio del ADNmt con el fin de identificar la mutación responsable del cuadro clínico y se realiza en diferentes tejidos, entre los que se destacan músculo estriado, folículo piloso y sangre.⁴⁶ La distribución de la mutación en el ADNmt varía entre los diferentes tejidos por lo cual se pueden tener estudios negativos en pacientes oligosintomáticos; por esta razón se han creado herramientas para aumentar la capacidad de detectar la mutación del ADNmt en los tejidos con baja carga mitocondrial afectada.^{10,48,49} La identificación de la mutación del ADNmt es confirmatoria de la enfermedad, sin embargo su ausencia no la descarta.

Pruebas complementarias

Como se mencionó antes, el espectro clínico del MELAS es variado teniendo compromiso sistémico diferente. Por pruebas complementarias nos referimos a las ayudas diagnósticas que se requieren para el estudio del compromiso de estos órganos, siendo importantes el ecocardiograma, electrocardiograma, holter cardíaco, audiometría bitonal y potenciales evocados auditivos entre otros. Estarán enfocadas en cada paciente de acuerdo con el tipo de expresión clínica, por lo cual no es posible definir cuáles se deben solicitar de rutina. Se sugiere que en forma inicial se realicen las que informan el compromiso de los órganos que mayor comorbilidad aportan al paciente como son el cardíaco, renal, auditivo y endocrinológico.

Tratamiento

No existe tratamiento curativo en esta enfermedad, logrando en el mejor de los casos retardar la progresión de la misma. El curso natural del MELAS es variable, teniendo un comportamiento de reagudización y remisión; además no existen estudios doble ciegos aleatorios placebo controlados que evalúen el tratamiento de esta entidad, contando solo con reportes de casos y estudios abiertos que aportan las opciones terapéuticas en esta entidad. El objetivo del tratamiento se debe enfocar en maximizar la función mitocondrial, control antiepiléptico, minimizar el daño de los eventos de *stroke-like* y manejar las comorbilidades.^{6,50}

Los cocteles mitocondriales compuestos por vitaminas con propiedades antioxidantes son con frecuencia la herramienta utilizada para buscar mejorar la función mitocondrial. Basados en la disfunción en la cadena respiratoria, estas mezclas buscan servir como cofactores enzimáticos en algunos casos o en otros incrementar la disponibilidad del sustrato enzimático.⁵⁰⁻⁵² Regímenes que incluyen numerosas combinaciones entre creatina, coenzima Q 10, ácido alfa lipoico y L-carnitina adicionados con riboflavina, tiamina, vitaminas C y E, y biotina son los más utilizados.^{6,53} Su disponibilidad es variable en diferentes complementos nutricionales de venta libre en nuestro país, sin embargo con concentraciones en ocasiones inferiores a las dosis reportadas en la literatura⁵⁰, situación que debe ser tenida en cuenta al iniciar la terapia en nuestros pacientes.

El tratamiento antiepiléptico adecuado y seguro permanece incierto, con antecedentes en la literatura que respaldan el uso de carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o gabapentin en dosis habituales⁵⁰, así como evidencia conflictiva que sugiere que el ácido valproico podría agravar las crisis y exacerbar episodios de *stroke-like* en estos pacientes.^{6,27} Parece lógico inferir que el ácido valproico al disminuir los niveles de L-carnitina y por su potencial hepatotoxicidad estaría contraindicado.⁵⁴ Contrario a esto se demostró en un paciente que recibía L-carnitina como el ácido valproico fue útil y seguro en el control ictal, sin aparición de eventos adversos hasta 30 meses después de segui-

miento.⁵¹ En los dos casos presentados se abordó el manejo antiepiléptico con levetiracetam, sin complicaciones en 24 meses de seguimiento hasta la fecha. Los episodios de *strokelike* son quizá la forma más común de reagudización de la enfermedad, con un pronóstico que puede variar desde recuperación total hasta la muerte cuando se combina con el compromiso de otros órganos.⁵⁵ Teniendo en cuenta la fisiopatología que subyace a los episodios de *strokelike* descrita párrafos antes, la L-arginina en dosis de 500 mg/k/día se ha utilizado basándose en el papel potencial como precursora del óxido nítrico, mejorando la vasodilatación deficiente involucrada en estos eventos.⁵⁰ Así mismo, dosis de 1 g/día de metilprednisolona se han reportado en el tratamiento de los episodios de *strokelike* con mejoría del déficit neurológico.^{50,55} En las reagudizaciones presentadas por uno de nuestros pacientes la combinación de estos tratamientos ha mostrado ser efectiva, evidenciando una mejoría del compromiso de los lóbulos occipitales tanto en la clínica como en las imágenes, evolucionando en forma satisfactoria sin secuelas hasta la fecha.

El tratamiento de las comorbilidades originadas por el compromiso de diferentes órganos debe ser instaurado de manera habitual, manteniendo las precauciones sobre el posible efecto deletéreo de algunos medicamentos sobre los pacientes con MELAS, como el caso de la metformina y las estatinas entre otros.^{26,32,50}

Conclusión

La encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de *strokelike* tiene un compromiso multisistémico que puede variar entre los miembros de una misma familia. Su base fisiopatológica se encuentra en la alteración de la fosforilación oxidativa con la subsecuente depleción de ATP en la célula, secundaria a una mutación en el ADNmt, siendo la 3243 A>G la más frecuente. Son herramientas diagnósticas el cuadro clínico, las neuroimágenes, los paraclínicos en sangre, el estudio histopatológico y el tamizaje genético. Este último es necesario para confirmar la enfermedad. No se ha establecido un protocolo de tratamiento adecuado para los pacientes con MELAS y lo recomendado está basado en reportes de casos o

estudios abiertos no aleatorios. Se espera que con el mayor entendimiento de la fisiopatología de las reagudizaciones de la afección las opciones terapéuticas resulten ser más efectivas. Se debe brindar tratamiento adecuado a las comorbilidades encontradas en estos pacientes, teniendo en cuenta el potencial de algunos fármacos para exacerbar la enfermedad.

Referencias

1. 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.
2. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet*. 2001;106:94-101.
3. Gerbitz K-D, van den Ouweland JMW, Maassen JA, Jaksch M. Mitochondrial diabetes mellitus: a review. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1271:253-60.
4. Uusimaa J, Moilanen JS, Vainionpää L, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children. *Ann Neurol*. 2007; 62:278-87.
5. Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*. 2007;7:230-3.
6. Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1142:133-58.
7. Schon EA. *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. 3rd ed. New York: Butterworth-Heinemann Nestler; 2003.
8. Eirís Puñal J, Gómez Lado C, Blanco Barca MO, Castro-Gago M. Enfermedades mitocondriales. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Neurología Pediátrica*. Madrid: AEPED; 2008. 105-15.
9. Horvath R, Reilmann R, Holinski-Feder E, Ringelstein EB, Klopstock T. The role of complex I genes in MELAS: a novel heteroplasmic mutation 3380G>A in ND1 of mtDNA. *Neuromuscul Disord*. 2008 Jul; 18(7):553-6.
10. Urata M, Wada Y, Kim SH, et al. High-sensitivity detection of the A3243G mutation of mitochondrial DNA by a combination of allele-specific PCR and peptide nucleic acid-directed PCR clamping. *Clin Chem*. 2004;50:2045-51.
11. Campos Y, Garcia A, del Hoyo P, et al. Two pathogenic mutations in the mitochondrial DNA tRNA Leu(UUR) gene (T3258C and A3280G) resulting in variable clinical phenotypes. *Neuromuscul Disord*. 2003 Jun; 13(5):416-20.
12. Fabrizi GM, Cardaioli E, Grieco GS, et al. The A to G transition at nt 3243 of the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} may cause an MERRF syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:47-51.
13. Yasukawa T, Suzuki T, Ishii N, Ueda T, Ohta S, Watanabe K. Defect in modification at the anticodon wobble nucleotide of mitochondrial tRNA(Lys) with the MERRF encephalomyopathy pathogenic mutation. *FEBS Lett*. 2000;467:175-8.
14. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(2):125-35.
15. Thambisetty M, Newman NJ, Glass JD, Frankel MR. A practical approach to the diagnosis and management of MELAS: case report and review. *Neurologist*. 2002 Sep;8(5):302-12.
16. Dougherty FE, Ernst SG, Aprille JR. Familial recurrence of atypical symptoms in an extended pedigree with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy: lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr*. 1994 Nov;125(5 1):758-61.
17. Isashiki Y, Nakagawa M, Ohba N, et al. Retinal manifestations in mitochondrial diseases associated with mitochondrial DNA mutation. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Feb;76(1):6-13.

18. Salih MA, Abdel-Gader AG, Al-Jarallah AA, et al. Stroke in Saudi children. Epidemiology, clinical features and risk factors. *Saudi Med J*. 2006 Mar;27 Suppl 1:S12-20.
19. Salih MA, Abdel-Gader AG, Zahraa JN, et al. Stroke due to mitochondrial disorders in Saudi children. *Saudi Med J*. 2006 Mar;27 Suppl 1:S81-90.
20. Conforto AB, Yamamoto FI, Oba-Shinjo SM, et al. Screening for MELAS mutations in young patients with stroke of undetermined origin. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Jun;65(2B):371-6.
21. Contreras N P, Elso T MJ, Ramírez C D, Cartier R L. Pseudo-infarto cerebral como primera manifestación de un MELAS tardío. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*. 2008;46(1): 35-42.
22. Gropen TI, Prohovnik I, Tatemichi TK, Hirano M. Cerebral hyperemia in MELAS. *Stroke*. 1994;25:1873-6.
23. Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Waternberg N, Luckman Y, Lev D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab*. 2005 Feb;84(2):127-36
24. Tzoulis C, Bindoff LA. Serial diffusion imaging in a case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Stroke*. 2009; 40(2): e15-7.
25. Thomas JE, Lee N, Thompson PD. Statins provoking MELAS syndrome. A case report. *Eur Neurol*. 2007;57(4):232-5
26. Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol*. 2010 Apr;33(2):138-51
27. Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr*. 1997 Jul;156(7):562-4
28. Kartsounis LD, Troung DD, Morgan-Hughes JA, Harding AE. The neuropathological features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Arch Neurol*. 1992 Feb;49(2):158-60.
29. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol*. 1994 Jan;9(1):4-13.
30. Matsuzaki M, Takahashi R, Nakayama T, et al. Disruption of endothelial tight junctions in a patient with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Neuropediatrics*. 2010;41:72-4.
31. 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 Jul;1201:104-10
32. Maassen JA, LM TH, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 1:S103-9.
33. Maassen JA, Janssen GM, Hart LM. Molecular mechanisms of mitochondrial diabetes (MIDD). *Ann Med*. 2005;37(3):213-21
34. Maassen JA. Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. *Am J Med Genet*. 2002 May 30;115(1):66-70.
35. Matsuzaki M, Izumi T, Ebato K, et al. [Hypothalamic GH Deficiency and gelastic seizures in a 10-year-old girl with MELAS]. *No To Hattatsu*. 1991 Jul;23(4):411-6
36. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med*. 2006 Mar;64(3):61-71.
37. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) reveals characteristic pattern of myocardial damage in patients with mitochondrial myopathy. *Clin Res Cardiol*. 2012 Apr;101(4):255-61
38. Lev D, Nissenkorn A, Leshinsky-Silver E, et al. Clinical presentations of mitochondrial cardiomyopathies. *Pediatr Cardiol*. 2004 Sep-Oct;25(5):443-50
39. Shimotake T, Furukawa T, Inoue K, Iwai N, Takeuchi Y. Familial occurrence of intestinal obstruction in children with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr Surg*. 1998 Dec;33(12):1837-9.
40. Sproule DM, Dyme J, Coku J, et al. Pulmonary artery hypertension in a child with MELAS due to a point mutation of the mitochondrial tRNA(Leu) gene (m.3243A > G). *J Inher Metab Dis*. 2008 Jan 7
41. Shoji Y, Sato W, Hayasaka K, Takada G. Tissue distribution of mutant mitochondrial DNA in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *J Inher Metab Dis*. 1993;16(1):27-30.
42. Piccoli GB, Davico Bonino L, Campisi P, et al. Chronic kidney disease, severe arterial and arteriolar sclerosis and kidney neoplasia: on the spectrum of kidney involvement in MELAS syndrome. *BMC Nephrol*. 2012 Feb 21;13:9.
43. Karvonen SL, Haapasari 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 Apr;140(4):634-9.
44. 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 Sep;41(3 Pt 1):469-73.
45. Horiguchi Y, Fujii T, Imamura S. Purpuric cutaneous manifestations in mitochondrial encephalomyopathy. *J Dermatol*. 1991 May;18(5):295-301.
46. Sue CM, Quigley A, Katsabanis S, et al. Detection of MELAS A3243G point mutation in muscle, blood and hair follicles. *J Neurol Sci*. 1998 Nov 26;161(1):36-9.
47. Mathews PM, Andermann F, Silver K, Karpati G, Arnold DL. Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies. *Neurology*. 1993;43:2484-90.
48. Hancock DK, Schwarz FP, Song F, Wong LJ, Levin BC. Design and use of a peptide nucleic acid for detection of the heteroplasmic low-frequency mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) mutation in human mitochondrial DNA. *Clin Chem*. 2002 Dec;48(12):2155-63.
49. Mende S, Royer L, Herr A, et al. Whole blood genome-wide expression profiling and network analysis suggest MELAS master regulators. *Neuro Res*. 2011 Jul;33(6):638-55.
50. Scaglia F, Northrop JL. The mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis with stroke-like episodes (MELAS) syndrome: a review of treatment options. *CNS drugs*. 2006;20:443-64.
51. Kaufman KR, Zuber N, Rueda-Lara MA, Tobia A. MELAS with recurrent complex partial seizures, nonconvulsive status epilepticus, psychosis, and behavioral disturbances: case analysis with literature review. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):494-7
52. Tanaka J, Nagai T, Arai H, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and vitamins and B2. *Brain Dev*. 1997 Jun;19(4):262-7
53. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G, Mele D, Fucili A, Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Nov;1033:79-91.
54. Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver*. 2000;20:346-8.
55. Finsterer J. Management of mitochondrial stroke-like-episodes. *Eur J Neurol*. 2009 Nov;16(11):1178-84