

Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios strokelike (MELAS): a propósito de un caso.

Susana Gallego García*, Elena Molina Terrón*, Cecilia Santos Montón**, Manuel Ángel Martín Pérez**

*MIR. Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)

**LES. Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España)

Correspondencia: Susana Gallego García galleg_70@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome de MELAS es una enfermedad mitocondrial de muy mal pronóstico que consiste en encefalomiopatía, episodios ictales y acidosis láctica. La presentación clínica es muy variable y generalmente se pone de manifiesto antes de los 40 años.

Exposición del caso: Paciente mujer de 12 años de edad que acude al servicio de urgencias porque presenta pérdida de fuerza en extremidad inferior izquierda con caída al suelo y crisis convulsivas, siendo el primer episodio, sin asociar cuadro febril. En la analítica muestra como datos llamativos una glucemia de 303 mg/dL, y un ácido láctico de 10.5 mmol/L.

Se realiza un TC craneal visualizándose zonas de infarto parietooccipital de carácter crónico.

La paciente continúa con clínica neurológica por lo que se realiza RM visualizándose áreas hiperintensas parietooccipitales en secuencia T2 FLAIR, así como una espectroscopia característica con un pico de doblete de lactato invertido, que en su conjunto se interpretan como Síndrome de MELAS.

Diagnóstico y discusión: el diagnóstico de esta entidad en ocasiones es difícil ya que los estudios bioquímicos y genéticos pueden ser normales, y las alteraciones ultraestructurales en la biopsia muscular

características de esta enfermedad no siempre están presentes.

Si bien los hallazgos en la TC son inespecíficos, la RM y la espectroscopia aportan información útil que nos ayuda a sugerir el diagnóstico de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE

MELAS, enfermedades mitocondriales, stroke-like, acidosis láctica, resonancia magnética, tomografía computarizada.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de Encefalomiopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y Accidentes cerebrovasculares (MELAS) es considerado un raro desorden multisistémico neurodegenerativo de muy mal pronóstico, de herencia materna siendo causado por mutaciones en el DNA mitocondrial, tiene una incidencia de 16,3/100 000 casos. Fue descrito inicialmente por Shapiray col. en el año 1975, posteriormente Pavlakis en 1984 fue el primero en utilizar el acrónimo MELAS [1, 2].

La mitocondria es esencial para el metabolismo energético celular, su principal función es la

obtención de energía por medio de la fosforilación oxidativa para producir ATP. La etiología de este síndrome se debe a diferentes mutaciones puntuales del ADNmt siendo la más frecuente es la sustitución A por G en el gen ARNt leu (UUR) en el nucleótido 3243, presente en el 80-85% de los casos. Las mitocondrias son heredadas del lado materno, ya que en el gameto masculino la mayor parte de estas se encuentran localizadas en la cola del espermatozoide, y esta no participa en la fertilización. Las madres afectadas con alguna enfermedad mitocondrial heredarán el carácter a su descendencia, no sucediendo esto con los padres afectados[1, 2].

Asimismo, hay heteroplasmia (mitocondrias con ADNm con y sin mutaciones en la misma célula) así como segregación mitótica (las diferentes células y tejidos presentan proporciones variables del ADNm mutado). Esto explica las diferentes presentaciones clínicas fenotípicas, que pueden manifestarse en distintas etapas de la vida.

Los órganos más susceptibles de ser afectados son aquellos que requieren mayor demanda energética y por tanto mayor número de mitocondrias, como son el sistema nervioso central, miocardio y músculo esquelético. También serán afectados, aunque en menor frecuencia, el riñón, el páncreas, el hígado y la retina[3].

Los reportes de esta patología describen múltiples manifestaciones clínicas, todos ellos coinciden con tres características clínicas invariables dentro de este síndrome:

- 1) episodios de accidente cerebrovascular antes de los 40 años,
- 2) la encefalopatía caracterizada por presentar crisis convulsivas, demencia, o ambas,
- 3) acidosis láctica, o presencia de fibras rojo rasgadas en la biopsia muscular o ambas.

Esta es la triada que distingue clínicamente al síndrome de MELAS de las demás enfermedades mitocondriales[4].

EXPOSICIÓN DEL CASO.

Paciente mujer de 12 años de edad que acude al servicio de urgencias porque presenta pérdida de fuerza en extremidad inferior izquierda con caída al

suelo y crisis convulsivas, siendo el primer episodio, sin asociar cuadro febril.

Se realiza un TC craneal en el cual se visualiza hipodensidades focales subcorticales en lóbulo occipital izquierdo y parietal derecho en relación con lesiones isquémicas antiguas.

También se observan hiperdensidades simétricas en núcleos lenticulares, probablemente por la existencia de calcificaciones (Figura 1).

No se visualizan realces patológicos tras la administración de contraste intravenoso.

En la analítica el único parámetro alterado fue el ácido láctico de 10.5 mmol/L y una glucemia de 303 mg/dL. Se procede al ingreso de la paciente en la Unidad de Pediatría.

Al día siguiente, la paciente continúa con episodios de movimientos involuntarios de extremidad inferior izquierda intermitentes, migraña y mioclonías, por lo que se le realiza RM visualizándose numerosas hiperintensidades en secuencia T2 FLAIR de predominio parietooccipital bilateral que corresponden a áreas hipointensas en T1 con ligero engrosamiento cortical (Figura 2). Algunas de ellas muestran restricción de la difusión (Figura 3). También llama la atención la importante atrofia cerebral de carácter difuso (Figura 4) y la señal hipointensa en ganglios basales en la secuencia de susceptibilidad magnética secundario a las calcificaciones. (Figura 5). Además, en la espectroscopia se visualiza un doble pico de lactato invertido en 1,3 ppm (Figura 6). Las imágenes radiológicas junto a la clínica y la analítica sugieren el diagnóstico de Síndrome de MELAS.

La paciente es dada de alta, si bien meses después vuelve a presentar episodios de debilidad en EEII con parestesias distales, calambres, así como dificultad para articulación del lenguaje, inestabilidad en la marcha, temblor, distonías e hipoacusia, episodios que en múltiples ocasiones obliga a la paciente a acudir al Servicio de Urgencias, observándose entre los parámetros alterados altas cifras de glucosa y ácido láctico.

Se le realiza otra RM de control a los dos años en la cual se visualiza regresión de algunas de las lesiones (Figura 7). Tampoco se observan imágenes patológicas en la secuencia de difusión (Figura 8).

Actualmente la paciente está en seguimiento por el servicio de Neurología del hospital, realizándose una RM cerebral bianual.

La paciente ha acudido al Servicio de Urgencias en numerosas ocasiones por clínica similar a la descrita anteriormente.

DIAGNOSTICO Y DISCUSIÓN.

La fisiopatología de la enfermedad es incierta si bien han sido propuestas varias hipótesis en relación con los episodios "stroke-like":

- Hipótesis del mecanismo de isquemia vascular que apoya la teoría de angiopatía mitocondrial.
- Hipótesis de mecanismo citopático generalizado y mecanismo celular neurovascular no isquémico que apoyan la teoría de la citopatía mitocondrial[3].

Además, este síndrome puede manifestarse clínicamente por retardo en el desarrollo, baja estatura, dificultad en el aprendizaje, déficit de atención, migraña, deterioro cognitivo lento y progresivo hasta llegar a la demencia, del mismo modo pueden presentar hipotonía, debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, cansancio fácil, y cardiomiopatía hipertrófica. Puede existir afectación de los sistemas sensoriales presentando hemiplejía, oftalmoplejía, atrofia óptica, retinitis pigmentaria, y sordera neurosensorial. Esta patología suele asociarse con defectos en la secreción de insulina y oliguria relacionados con el síndrome nefrítico[5, 6]

-Protocolo diagnóstico

Ante su sospecha es fundamental realizar estudios complementarios que incluyen exámenes completos de sangre incluyendo medición de lactato, examen general de orina, estudio de LCR con medición de lactato, neuroimagen, estudios neurofisiológicos, valoración por neuro-oftalmología y cardiología, entre otros[7].

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración de la disfunción mitocondrial y sus síntomas clínicos:

- El **examen bioquímico** de la sangre y el LCR muestra concentraciones elevadas de lactato.
- **Estudios genéticos:** aproximadamente un 80% de MELAS muestran la mutación del ADN mitocondrial A3243G en el gen ARNtLeu (UUR).
- La **biopsia muscular** en estos pacientes muestra frecuentemente la presencia de fibras rojo-rasgado que se caracterizan por la proliferación de mitocondrias anómalas en las fibras musculares [8].

El diagnóstico de esta entidad en ocasiones es difícil ya que los estudios bioquímicos y genéticos pueden ser normales, y las alteraciones ultraestructurales en la biopsia muscular

características de esta enfermedad no siempre están presentes[2, 6].

- **Estudios de neuroimagen:** Si bien los hallazgos en la TC son inespecíficos, la RM y la RM espectroscopia aportan información útil que nos ayuda a sugerir el diagnóstico de esta enfermedad.

Tomografía computarizada

Los hallazgos en la TC son inespecíficos destacando:

- Atrofia cerebral mayor de la esperada para la edad
- Calcificaciones en los ganglios basales
- Áreas de baja atenuación de predominio cortical de predominio en las regiones parieto-occipitales[4, 5].

Resonancia magnética

Los hallazgos en RM convencional descritos más frecuentemente en el MELAS consisten en:

- Lesiones hipointensas en **T1** en forma de engrosamiento cortical que no realzan tras administrar contraste paramagnético, hiperintensas en las secuencias, **T2** y **T2 FLAIR** de predominio en los lóbulos parietales, occipitales y temporales y en menor grado en la sustancia blanca subcortical.

Estas lesiones no siguen una distribución vascular pudiendo afectar a diferentes

territorios vasculares a la vez.

- En **DWI/ADC** se ha descrito comportamiento mixto en las lesiones stroke-like: Áreas de restricción de la difusión (con disminución del ADC) y otras que no muestran restricción a la difusión. Esto traduce edema vasogénico y edema citotóxico respectivamente, este último similar a las lesiones isquémicas[8].

Estudios recientes han demostrado que el desarrollo de edema citotóxico representado por una disminución de ADC es probablemente debido a la insuficiencia de energía neuronal inicial con el desarrollo posterior de edema extracelular en el entorno, lo cual conduce a una mayor señal de ADC. Esta superposición temporal del edema citotóxico inicial en fase aguda y edema vasogénico en fase subaguda a crónica podrían ser una explicación plausible.

Sin embargo, el consenso en la literatura aún no está aún del todo dilucidado y también se ha señalado en algunas series lesiones que muestran restricción en fase aguda y otras que no la muestran, siendo estas últimas reversibles, pudiéndose tratar solamente del componente de edema vasogénico o bien de una isquemia reversible. Este patrón reversible es descrito en la literatura como lesiones corticales transitorias, o "fugaces"[9].

- En la fase subaguda se puede observar un realce cortical tras administración de contraste debido a una mayor permeabilidad resultante de la congestión o reperfusión o como resultado de daño de la barrera hematoencefálica.
- **Necrosis pseudolaminar**: representa la pérdida neuronal selectiva en las capas medias y profundas de la cortical debido a la falta de oxígeno y glucosa para cumplir las demandas energéticas.

Encontraremos en la fase subaguda una hiperintensidad intracortical giriforme en T1 con hipointensidad en T2, la cual no representa hemorragia, sino más bien macrófagos cargados de lípidos [3].

- **Atrofia** cerebral desproporcionada para la edad del paciente

RM espectroscopia

La RM espectroscopia de las lesiones stroke-like muestra:

- Descenso en N-acetilaspártato (NAA): refleja pérdida o deterioro neuronal
- Aumento en el pico del lactato invertido en TE corto (TE=35): refleja presencia de metabolismo anaeróbico, incluso en regiones cerebrales de apariencia normal en la RM. Sin embargo, estos cambios no son específicos y también se pueden encontrar en otros trastornos metabólicos[4, 6]

Podemos concluir que el síndrome de MELAS debe ser considerado como diagnóstico diferencial en los pacientes jóvenes que presentaron infartos cerebrales con predominio

en la zona cortical y localización temporo-parieto-occipital que no se adapten a un solo territorio vascular, y que para conseguir un diagnóstico de certeza es necesario un enfoque

multidisciplinario, siendo las imágenes una herramienta fundamental, acompañadas de los controles y la evolución del paciente[1, 6, 7].

Hay que hacer el diagnóstico diferencial con otros trastornos mitocondriales como es la enfermedad de Leigh y el Síndrome de Kearns-Sayre, así como también el estatus epiléptico y diabetes y sordera de herencia materna[4, 6].

-Pronóstico y tratamiento

El Síndrome de MELAS representa un reto para los médicos. Los pacientes deben ser atendidos por equipos multidisciplinarios por la gran cantidad de órganos afectados.

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

El reconocimiento temprano de estas enfermedades ayuda a dar un adecuado consejo genético para la familia y a mejorar la calidad de vida[7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, et al. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Arq Neuro-Psiquiatr* 2015; 73: 959-967.
2. Cai SS, von Coelln R, Kouo TJ. Migratory stroke-like lesions in a case of adult-onset mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome and a review of imaging findings. *Radiology Case Reports* 2016; 11: 425-429.
3. Bhatia KD, Krishnan P, Kortman H, et al. Acute Cortical Lesions in MELAS Syndrome: Anatomic Distribution, Symmetry, and Evolution. *Am J Neuroradiol* 2020; 41: 167-173.
4. Walecka A. CT and MRI imaging of the brain in MELAS syndrome. *Pol J Radiol* 2013; 78: 61-65.
5. Camarero A. Imaging findings in MELAS syndrome. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.12858.
6. Khandwala K, Ahmed A, Sheikh T. Melas: A Complex And Challenging Diagnosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018; 28: S46-S48.
7. Espinoza-López DA, Vargas-Cañas ES, Díaz-Alba A, et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS). 2012; 4.
8. Rosen L, Phillips S, Enzmann D. Magnetic resonance imaging in MELAS syndrome. *Neuroradiology*. 1990; 32: 168-171.
9. Malhotra K, Liebeskind DS. Imaging of MELAS. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 54.

TABLAS Y FIGURAS

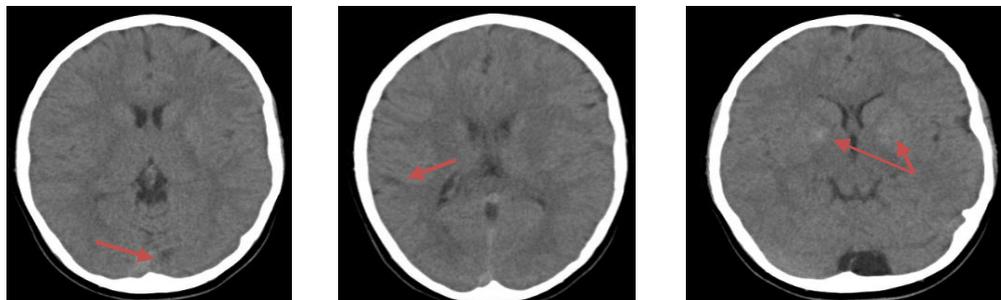


Figura 1: TC craneal sin contraste: en las imágenes de la izquierda se observan hipodensidades focales subcorticales lóbulo occipital izquierdo y parietal derecho en relación con lesiones isquémicas antiguas.

En la imagen de la derecha se visualizan hiperdensidades simétricas en núcleos lenticulares, probablemente por la existencia de calcificaciones. También se observa megacisterna magna como variante de la normalidad.

**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Valladolid*

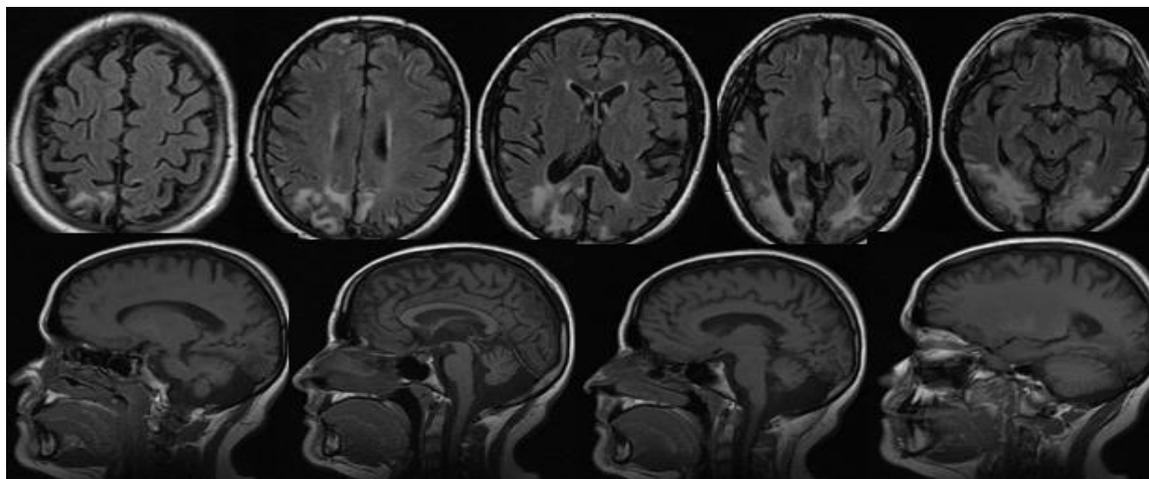


Figura 2: RM cerebral: Áreas de hiperintensidad de señal en secuencias T2 en región cortical y subcortical parietooccipital bilateral, de predominio derecho, compatibles con lesiones crónicas en relación con cambios glióticos pseudoisocitales en relación con su enfermedad de MELAS. Condiciona retracción de la asta occipital derecha(a-e)

También se observa aumento de intensidad de señal en región frontal y frontobasal del lóbulo frontal izquierdo, y mínima hiperintensidad en región cortical frontal derecha (d y e).

Secuencias en T1 con engrosamiento cortical e hipointensidad de señal de localización parietooccipital con predominio en el lado derecho (f-i).

**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.*

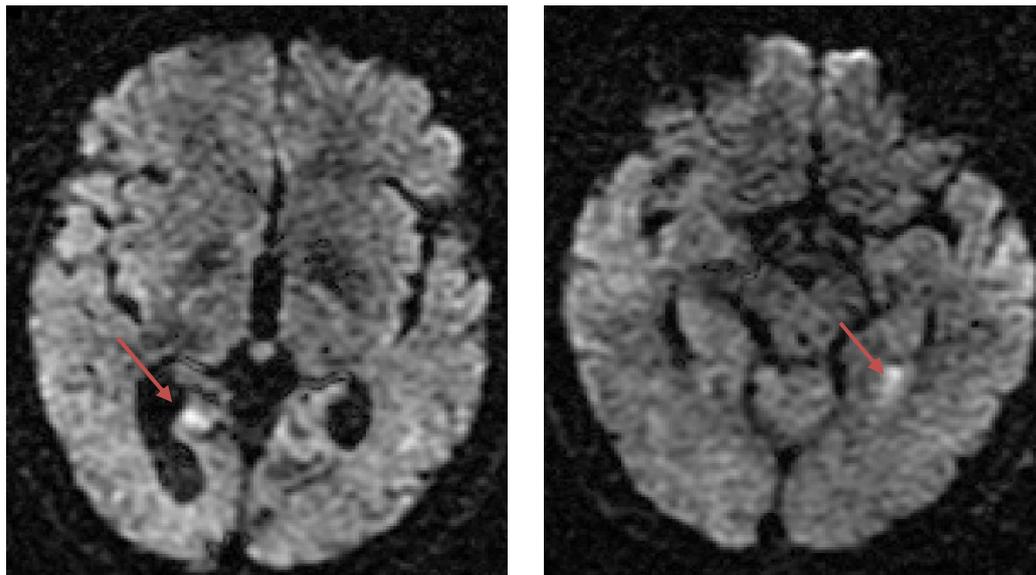


Figura 3: Imágenes que muestran restricción a la difusión, mostrando hiperintensidad de señal de en lóbulo hospital derecho, adyacente a la asta occipital del VL y en lóbulo occipital izquierdo, también cercana al asta occipital de VL izquierdo. Dicha restricción sugiere que se trate de lesiones agudas.

**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.*

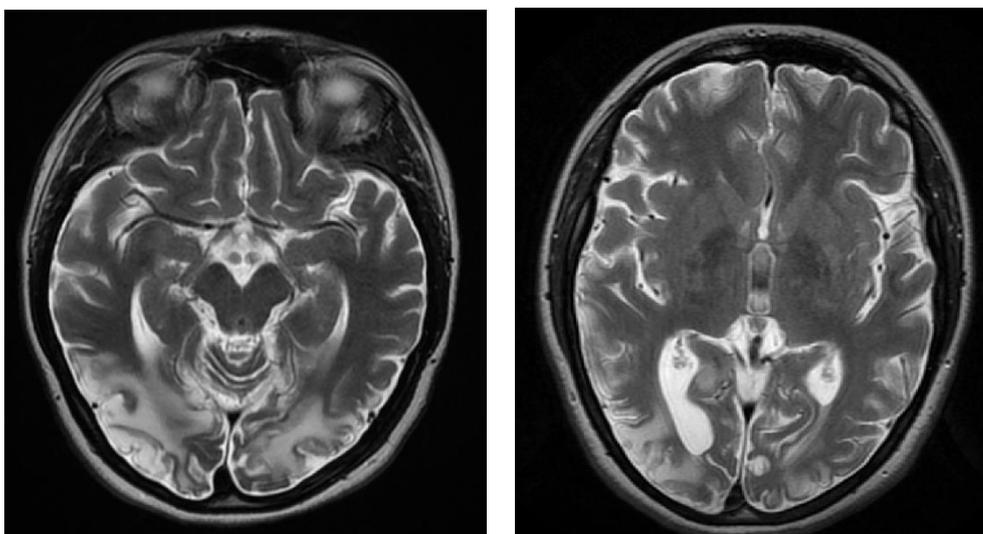


Figura 4: Imágenes potenciadas en T2 mostrando signos de involución corticosubcortical de carácter difuso, que llama la atención para la edad de la paciente.

**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.*

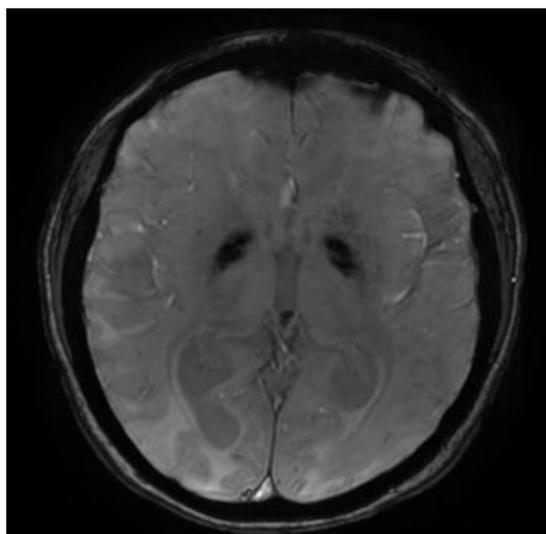


Figura 5: Secuencia de susceptibilidad magnética en la que se observa hipointensidad de señal en ganglios basales (ambos núcleos pálidos) compatibles con calcificaciones.

**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.*

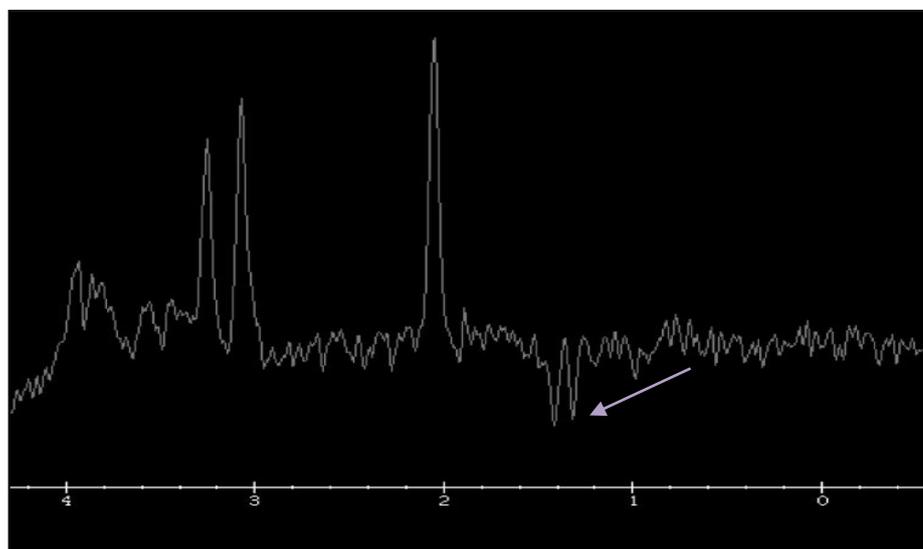


Figura 6: Espectroscopia en la cual se objetiva doblete de lactato a 1.3 ppm invertido en TR largo (tiempo de eco de 144 ms) congruente con su enfermedad.

**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.*

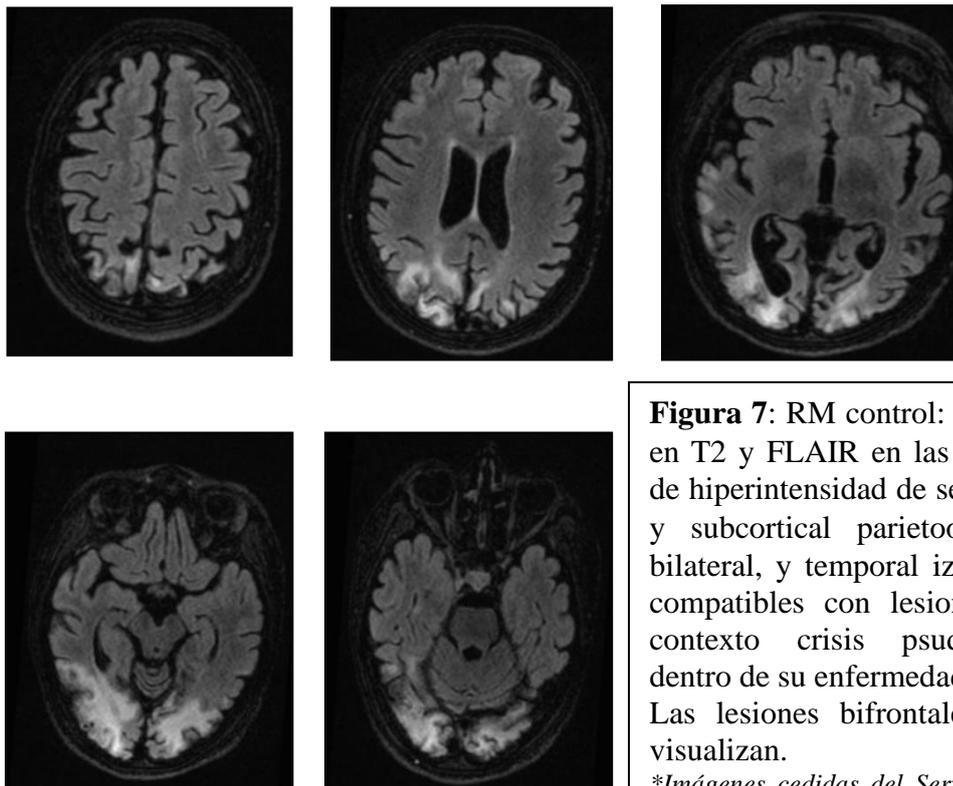


Figura 7: RM control: Imágenes potenciadas en T2 y FLAIR en las que se observa focos de hiperintensidad de señal en región cortical y subcortical parietooccipital de carácter bilateral, y temporal izquierdo, sin cambios, compatibles con lesiones de gliosis en el contexto crisis pseudoictales recurrentes dentro de su enfermedad. Las lesiones bifrontales previas ya no se visualizan.
**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico*

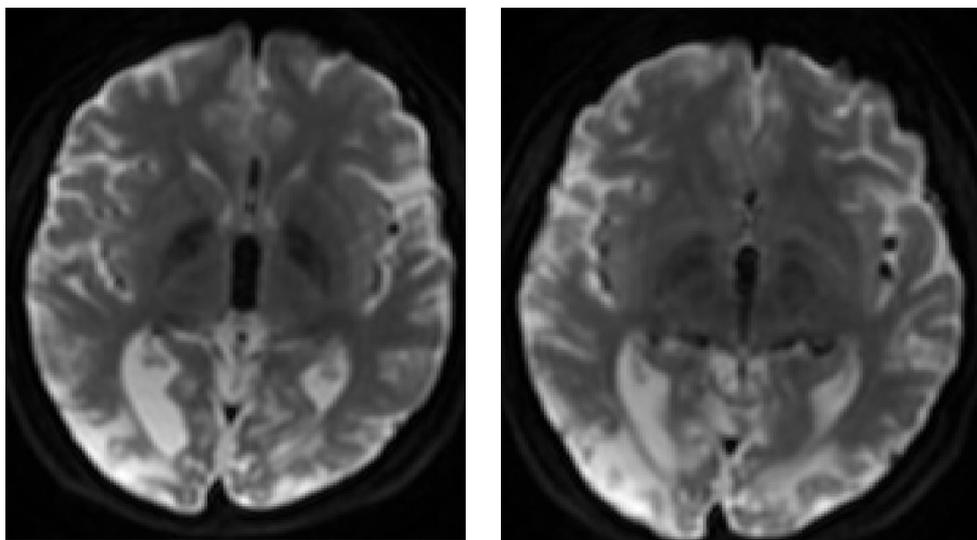


Figura 8. RM control: Secuencia de difusión sin áreas de hiperintensidad de que traduzcan lesiones isquémicas agudas.
**Imágenes cedidas del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.*