

Coordinador: Dr. Manuel de la Llata-Romero
 Colaboradores: Dr. Juan Urrusti-Sanz
 Dr. Jesús Aguirre-García

Mujer de 17 años de edad con cefalea, ictus y crisis epilépticas

Francisca Fernández-Valverde,^a Martha Lilia Tena-Suck,^{a*} Steven Vargas-Cañas,^b Citlaltepelt Salinas-Lara,^c Arturo García-Márquez^d y Miguel Ángel Collado-Ortiz^e

^aLaboratorio de Neuropatología Experimental, ^bServicio de Neurología, Clínica de Nervio y Músculo, ^cDepartamento de Neuropatología, ^dServicio de Neuroimagen y ^eServicio de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, México D.F., México

Caso clínico

Mujer de 17 años con antecedentes familiares de dos tíos y un primo con crisis convulsivas. Menarca a los 12 años, núbil, ciclos de 28 x 4. A los 16 años inició su padecimiento con cefaleas intensas, visión borrosa y fosfenos; posteriormente se agregaron crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, por lo que fue internada por cuatro días en un hospital; desde entonces inició tratamiento con 100 mg de DFH cada ocho horas. Sin embargo, la cefalea, las alteraciones visuales y las crisis convulsivas continuaron hasta provocar en la paciente estado de apatía, indiferencia y labilidad emocional, motivo por el cual fue internada en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

A la exploración física, la paciente mostraba debilidad, disminución de la fuerza muscular, movimientos anormales

en brazos e hiperreflexia generalizada con signo de Weber central, Rinne positivo y Thorne bilateral. Durante su estancia presentó crisis convulsivas, por lo que fue necesario mantenerla en sedación.

Los exámenes de laboratorio al ingreso indicaron glucosa de 247 mg/dl, transaminasa glutámico-oxalacética de 473 UI/l (normal 10-42 UI/l), transaminasa glutámico-pirúvica de 211 UI/l (normal 10-40 UI/l), lactato de 6.9 mmol/l, pH de 7.33, PCO₂ de 208 mm Hg, PO₂ de 211 mm Hg; HCO₃ de 10.9 mmol/l.

El electroencefalograma inicial indicó anomalías, con disfunción grave generalizada y estado eléctrico no convulsivo (Figura 1a). Un nuevo registro con la paciente bajo sedación también indicó anomalías, con actividad epiléptica frontotemporal derecha y disfunción generalizada moderada (Figura 1b).

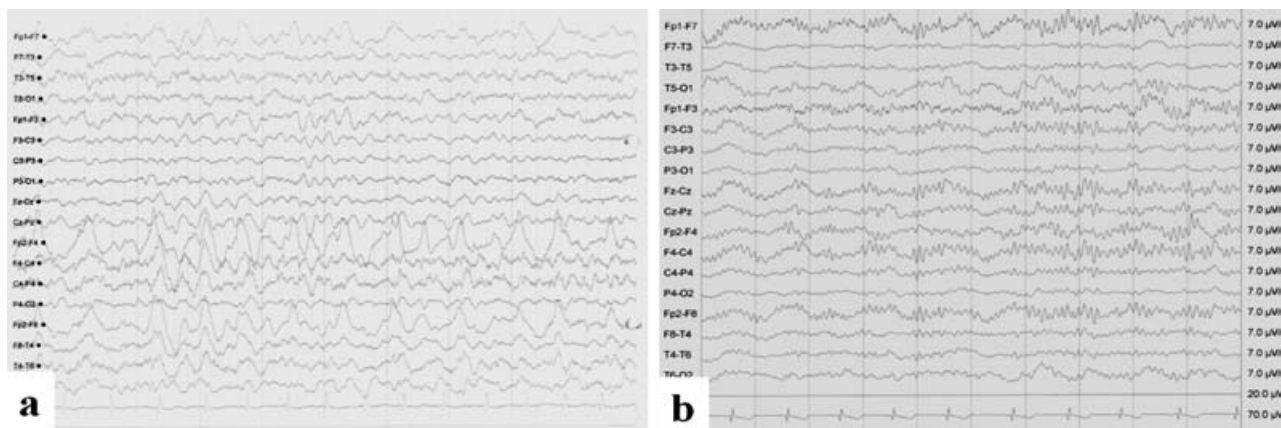


Figura 1. Electroencefalogramas. a) Con disfunción severa generalizada, y estado eléctrico no convulsivo. b) Con paciente bajo sedación que muestra epilepsia frontotemporal derecha y disfunción moderada generalizada.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Martha Lilia Tena-Suck. Laboratorio de Neuropatología Experimental. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, Insurgentes Sur 3877, Col. La Joya, Del. Tlalpan, 14269 México D.F., México. Tel.: (55) 5606 3822, extensión 2008. Correo electrónico: tenasuck@yahoo.com.mx

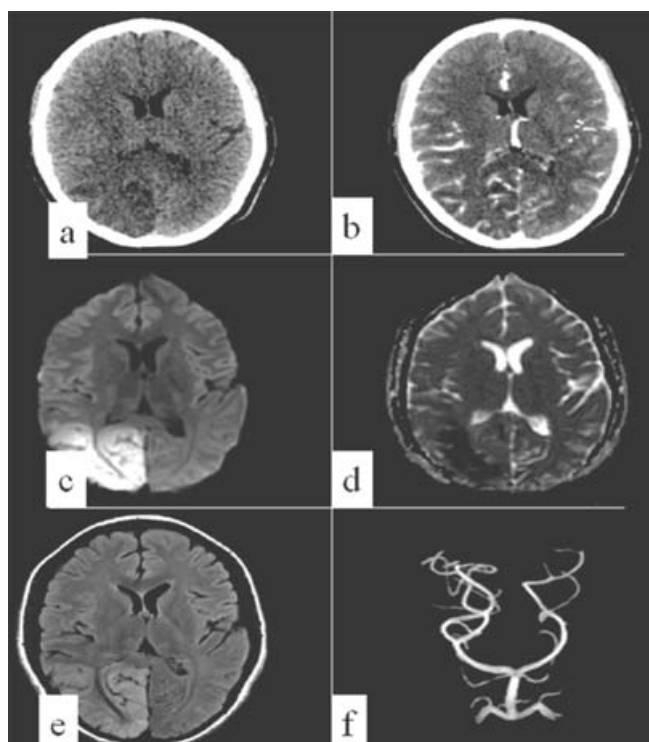


Figura 2. a) La tomografía axial computarizada siempre muestra hipodensidad occipital. b) Por tomografía computarizada contrastada se observa aumento importante en la vascularidad. c y d) La resonancia magnética en secuencia de difusión aparente muestra signos de edema citotóxico. e) Por resonancia magnética en secuencia FLAIR se observan áreas hiperintensas occipitales. f) La angiografía magnética indicó aumento en la vascularidad en el territorio de la arteria posterior derecha.

La tomografía axial cerebral simple mostró hipodensidad en lóbulos occipitales (Figura 2a) y en la contrastada se observó aumento importante de la vascularidad (Figura 2b). La resonancia magnética en secuencia de difusión y el mapa de coeficiente de difusión mostraron signos de edema citotóxico (Figuras 2c y 2d). La resonancia magnética en secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) reveló áreas hiperintensas occipitales (Figura 2e); en la angiorresonancia magnética se observó aumento en la vascularidad del territorio de la arteria cerebral posterior derecha (Figura 2f).

El líquido cefalorraquídeo presentó pH de 6.5 (normal 7.35-7.45) glucosa de 34 mg/dl, proteínas de 32 mg/dl y células 1. Cuatro días después la paciente desarrolló taquicardia, *status* epiléptico y coma.

El electroencefalograma reveló disfunción severa generalizada y estado eléctrico no convulsivo. Un nuevo estudio de líquido cefalorraquídeo indicó glucosa de 45 mg/dl, transaminasa glutámica-oxalacética de 567 UI/l, transaminasa glutámica-pirúvica de 230 UI/l, lactato de 14 mmol/l, pH de 7.33, PCO₂ de 208 mm Hg, PO₂ de 211 mm Hg y HCO₃ de 10.9 mmol/l. Falleció una semana después de su último ingreso. Se diagnosticó síndrome de MELAS.

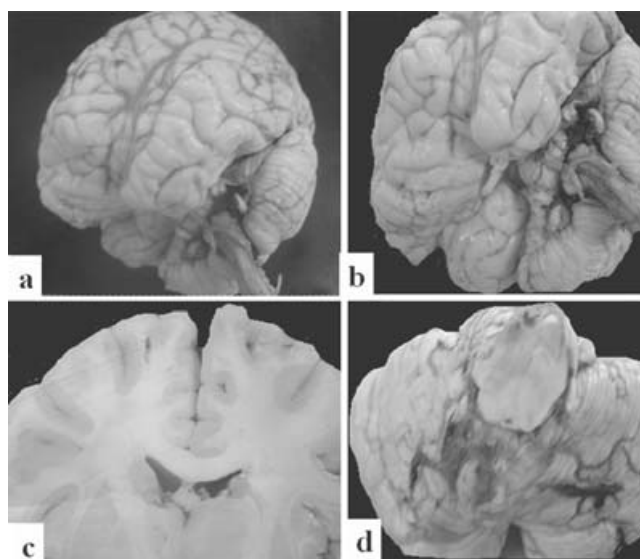


Figura 3. Aspecto macroscópico de encéfalo. a) Aunque blando con una marcada palidez, sin embargo se aprecian signos de edema cerebral. b) Por la base se observa una zona de hemorragia tanto menígea como parenquimatosa en el cerebelo. c) En los cortes coronales del encéfalo se observa necrosis laminar cortical. d) Cerebelo con infartos y hemorragia en lóbulo posteroinferior.

Resultados de la autopsia parcial

El encéfalo pesó 1100 g, mostraba coloración pálida y las meninges eran opacas y despulidas; se observaron signos de edema cerebral con hernia bilateral de *uncus* (Figura 3a). En los cortes coronales apareció atrofia frontal bilateral y del cerebelo (Figura 3b), con necrosis laminar cortical (Figura 3c) y de los núcleos dentados, así como hemorragia en el cerebelo (Figura 3d).

El tejido se fijó en formol a 20 %, 20 días después se cortó y se incluyeron cortes para estudio histopatológico de rutina. Se tomó biopsia de músculo en fresco, la cual se congeló en isopentano y se tomaron cortes para microscopía electrónica que se incluyeron en glutaraldehído a 2 %.

Histológicamente se observaron grados variables de necrosis (Figura 4a). Los núcleos caudados y la corteza frontal presentaban calcificaciones distróficas (Figuras 4b y 4c) y las neuronas, signos intensos de hipoxia, así como necrosis de la capa germinativa del cerebelo (Figura 4d) y del hipocampo (Figura 4e). En el mesencéfalo, las neuronas mostraron cambios isquémicos intensos, células "fantasma" y abundante depósito de hemosiderina (Figura 4f). La sustancia blanca mostró grados variables de rarefacción y necrosis. En forma generalizada se observaban vasos sanguíneos congestivos, con proliferación y vasos de neoformación, así como necrosis de la pared y microhemorragias parenquimatosas.

El estudio histopatológico del músculo esquelético evidenció fibras rasgadas, rojas irregulares (Figura 5a); con la tinción de rojo oleoso se observaron micropartículas grasas en forma generalizada y con la tinción de citocromo coxido-

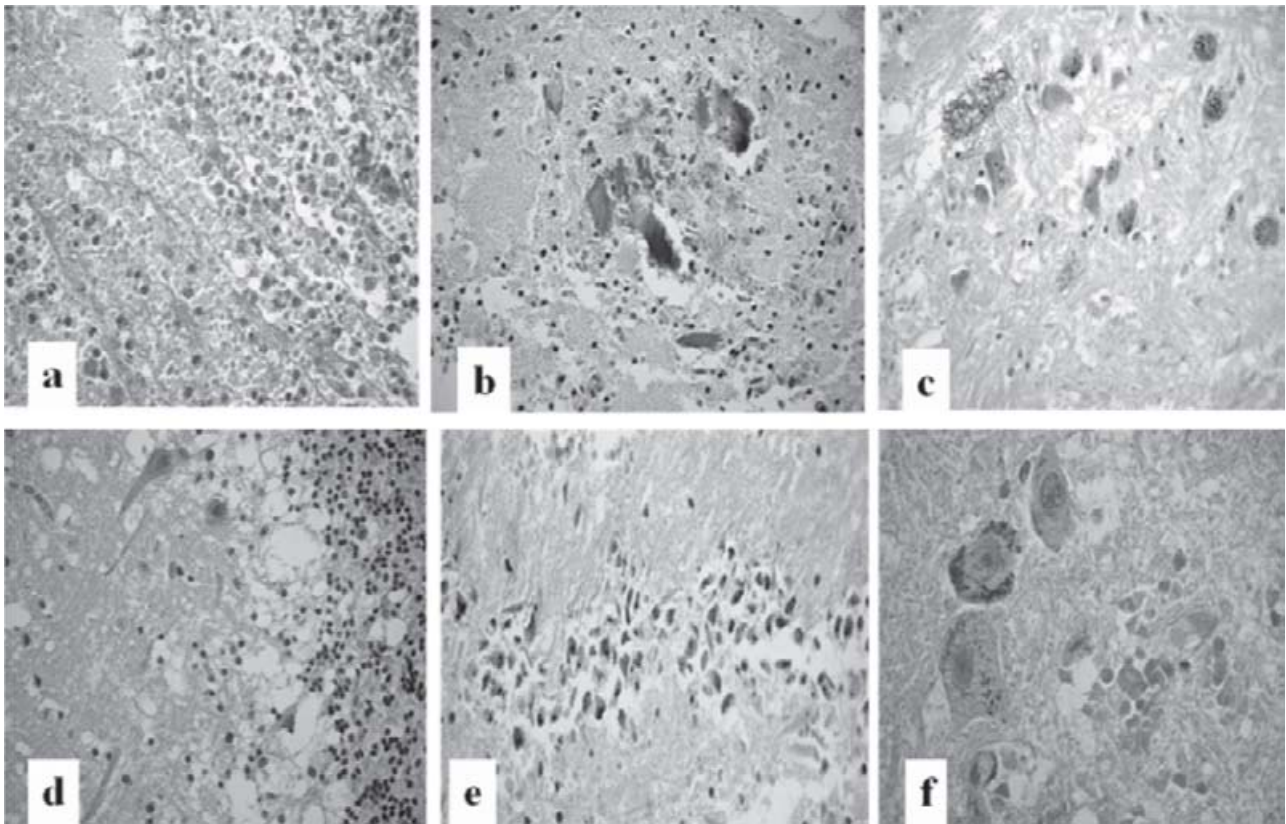


Figura 4. Histopatología. Las imágenes muestran grados variables de cambios isquémicos. a) Destrucción de las fibras de mielina, fantasmas y detritus celulares (hematoxilina-eosina 40x). b) En la corteza cerebral se observaron calcificaciones distróficas irregulares (hematoxilina-eosina 40x). c) En los núcleos caudados también se observan grados variables de calcificaciones distróficas (hematoxilina-eosina 40x). d) En cerebelo, necrosis importante y degeneración de las células de la capa granular y pérdida de las células de Purkinge (hematoxilina-eosina 40x). e) Necrosis importante del hipocampo (hematoxilina-eosina 40x). f) Fantasmas celulares, cambios apoptóticos en las células de sustancia *nigra* (hematoxilina-eosina 40x).

sa, fibras pálidas o blancas (Figura 5b). La microscopía electrónica reveló abundantes mitocondrias anormales, cristales y paracristales (Figura 5c).

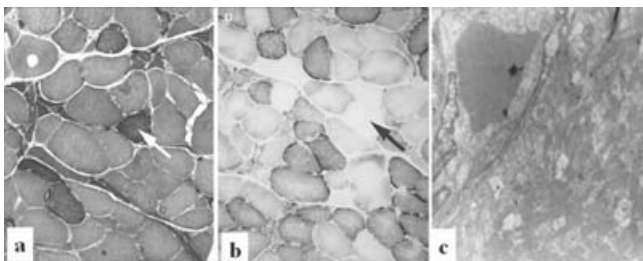


Figura 5. Biopsia de músculo. a) En cortes por congelación se observaron fibras rojas rasgadas (hematoxilina-eosina 40x). b) La tinción de citocromo coxidosa revela las características tintoriales de las células musculares y células blancas (40 x). c) Por microscopía electrónica, en encéfalo se observó destrucción y fragmentación celular con aumento de mitocondrias, algunas anormales.

Discusión

MELAS es un trastorno multisistémico con inicio típicamente en la niñez.¹⁻³ El desarrollo psicomotor temprano es normal pero es común la corta estatura. El inicio de los síntomas frecuentemente ocurre entre los dos y 10 años de edad. Los síntomas iniciales más comunes son espasmos tónico-clónicos, cefaleas, anorexia, vómito, intolerancia al ejercicio o debilidad proximal de las extremidades.¹⁻³ Los espasmos se asocian a traumatismos y episodios de hemiparesia transitoria o ceguera cortical.¹⁻³ Es común la pérdida sensorial neuronal auditiva. Los síntomas visuales pueden incluir hemianopsia (visión alterada o ceguera para la mitad del campo visual) y ceguera cortical (deterioro de la visión debido a las lesiones en el área de la corteza cerebral que regula la visión). Otras alteraciones oftalmológicas son ptosis bilateral, oftalmoplejía crónica, atrofia coroidal, retinopatía pigmentaria atípica con afección macular y atrofia del iris o del cristalino.⁴

Ninguno de los síntomas distintivos de las enfermedades mitocondriales (debilidad muscular, intolerancia al ejercicio,

deterioro de la agudeza auditiva, ataxia, convulsiones, dificultad de aprendizaje, cataratas, defectos del corazón, diabetes y crecimiento atrofiado) son exclusivos de las enfermedades mitocondriales.^{2,4,5} Sin embargo, una combinación de tres o más de estos síntomas constituye una fuerte indicación de enfermedad mitocondrial, especialmente cuando los síntomas afectan varios órganos.^{2,4,6}

Las crisis epilépticas, episodios tipo ictus *stroke-like*, movimientos extrapiramidales, disfunción autonómica, cefalea, fiebre y confusión, son posibles síntomas de la enfermedad.¹ Dado que frecuentemente los pacientes con MELAS comienzan con cefalea, confusión mental y fiebre, no es infrecuente interpretar inicialmente el cuadro como una posible encefalitis herpética.⁷

La tomografía computarizada no siempre es de ayuda, sin embargo, en algunos pacientes permite observar áreas hipodensas en los hemisferios cerebrales durante los episodios agudos y calcificaciones en los ganglios basales; así mismo, en los cuadros de ictus se aprecian zonas de necrosis con o sin hemorragia cerebral.^{1,8} Tanto la resonancia como la tomografía craneal suelen mostrar lesiones en áreas que típicamente no corresponden a territorio vascular.¹ Por las secuencias FLAIR y de difusión suelen observarse imágenes hiperintensas multifocales corticosubcorticales localizadas en los lóbulos temporooccipitales, que progresivamente se extienden hacia áreas corticales adyacentes más posteriores en las semanas siguientes a la instauración de los síntomas.¹⁻⁸ El hallazgo más común en las fases subaguda y crónica consiste en señales hiperintensas corticales en secuencia T1 compatibles con necrosis laminar cortical.⁸

Como explicación a los episodios *stroke-like* del MELAS, se ha propuesto que pueden reflejar fenómenos de hiperexcitabilidad neuronal que incrementan la demanda energética y crean un desbalance energético entre los requerimientos y la disponibilidad de adenosina trifosfato, debido a defectos de la fosforilación en poblaciones neuronales particularmente susceptibles, causando necrosis cortical.^{1-3,5}

Los niveles plasmáticos de ácido láctico se encuentran típicamente elevados, pero en ocasiones, como en el caso presentado, pueden ser normales, por consiguiente no son útiles para descartar un trastorno mitocondrial.⁶ En líquido cefalorraquídeo se observa aumento de lactato (acidosis láctica) y de las proteínas.^{1-3,5}

Finalmente, el estudio genético puede determinar si una persona tiene una mutación causante de enfermedad mitocondrial.^{5,6} La prueba se hace utilizando material genético extraído de la sangre y de una biopsia muscular.¹ Es importante saber que si bien un resultado positivo puede confirmar el diagnóstico, un resultado negativo no necesariamente lo descarta.

La microscopía electrónica muestra incremento tanto en el tamaño como en el número de mitocondrias en las células, además se observan cristales y paracristales mitocondriales.^{2,5,8,9,14}

Macroscópicamente el encéfalo revela atrofia, principalmente de los ganglios basales bilaterales, hemorragias, infartos y necrosis laminar cortical.^{1,3,6-11} Histológicamente se observan cambios isquémicos variables, pérdida de neuro-

nas, calcificaciones distróficas tanto en los núcleos basales como en la corteza cerebral,¹¹⁻¹³ microangiopatía e hiperplasia vascular generalizada, con esclerosis vascular, rarefacción de la sustancia blanca y gliosis secundaria,^{6,8,9,14} Tsuchiya y colaboradores¹¹ informaron atrofia de la capa granular del cerebelo, y Valanne y colaboradores¹¹ comunicaron necrosis laminar cortical. Sin embargo, también se han observado microtrombos en múltiples órganos.^{1,9,12-14}

En nuestro caso no solo se observaron alteraciones en los vasos, con grados variables de necrosis, sino también gliosis de la sustancia blanca, degeneración de la capa granular del cerebelo y calcificaciones distróficas en la corteza cerebral, que podrían explicarse como cuadros de hipofunción mitocondrial.

Generalmente, aunque no siempre como se creía en un principio, la biopsia muscular muestra las características "fibras rojo rotas", de gran ayuda para el diagnóstico. Además de la biopsia muscular se pueden utilizar técnicas no invasivas para examinar el músculo sin tomar una muestra del tejido,^{1,3,11,13} como la espectroscopia por resonancia magnética de fósforo muscular, que mide los niveles de fosfocreatina y ATP (a menudo agotadas en músculos afectados por enfermedades mitocondriales).³

En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas características de mitocondropatía,¹⁻³ la mayor parte de las cuales son positivas para citocromo oxidasa; sin embargo, la ausencia de hallazgos patológicos en la biopsia muscular tampoco permite descartar síndrome MELAS, dado que no en todos los casos la encefalopatía se acompaña de miopatía.^{1,14} También se han descrito cambios en músculos cardíaco y liso.^{12,15,16}

La mutación mitocondrial ADN (tRNA^{Leu}[UUR], nt3243) también puede originar cuadros demenciales tipo Alzheimer,¹⁷ observándose placas seniles primitivas, fibrillas neurofibrilares en lóbulos frontotemporales y en el hipocampo. Generalmente estos casos son negativos para la proteína tau, ubiquitina, neurofilamentos, alfacolina acetiltransferasa y acetilcolinesterasa.¹⁷ También se han descrito mutaciones en el codón 331 del gen ND2, en los codones 693, 713 y 717 del gen de la proteína precursora beta,^{4,6,9-11} así como mutaciones puntuales.¹⁸

La necrosis laminar cortical no solo se describe en el MELAS sino también en cuadros severos de hipoxia e hipoglucemia,^{1,2,18} que se pueden correlacionar con las imágenes radiológicas corticales en banda hiperintensas en T2. En estadios subagudos se observan hemorragias, áreas hiperintensas en T1 e hipointensas en T2, así como atrofia en otras regiones cerebrales.⁸

Otros hallazgos de autopsia asociados con MELAS han sido encefalopatía con cavitación, calcificaciones, polimicrogria, heterotopia neuronal múltiple, agenesia parcial del cuerpo calloso, disgenesia o síndrome de Leigh.^{1-3,5}

Conclusiones

El síndrome MELAS es raro, presentamos un caso característico con deterioro progresivo y aumento de lactatos, tanto

en sangre como en líquido cefalorraquídeo, con cambios isquémicos cerebrales. Por microscopia electrónica se corroboró alteración mitocondrial de tejido cerebral, así como en la biopsia de músculo esquelético. Desafortunadamente no se realizó estudio genético.

El síndrome de MELAS se llama así de acuerdo con sus siglas en inglés: Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes.^{1,2}

Referencias

1. Ribacoba R, Salas-Puig J, González C, Astudillo A. Characteristics of status epilepticus in MELAS. Analysis of four cases. *Neurologia* 2006;21:1-11.
2. Sparaco M, Simonati A, Cavallaro T, Bartolomei L, Grauso M, Piscioli F, et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol* 2003;106:202-212.
3. Molnar MJ, Valikovics A, Molnar S, Trón L, Diószeghy P, Mechler F, Gulyás B. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology* 2000;55:544-548.
4. Rummelt V, Folberg R, Ionasescu V, Yi H, Moore KC. Ocular pathology of MELAS syndrome with mitochondrial DNA nucleotide 3243 point mutation. *Ophthalmology* 1993;100:1757-1766.
5. Hamazaki S, Koshiba M, Sugiyama T. Organ distribution of mutant mitochondrial tRNA(Leu[UUR]) gene in a MELAS patient. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:187-191.
6. Müller-Höcker J, Hübner G, Bise K, Förster C, Hauck S, Paetzke I, et al. Generalized mitochondrial microangiopathy and vascular cytochrome C oxidase deficiency. Occurrence in a case of MELAS syndrome with mitochondrial cardiomyopathy-myopathy and combined complex I/IV deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:202-201.
7. Sharfstein SR, Gordon MF, Libman RB, Malkin ES. Adult-onset MELAS presenting as herpes encephalitis. *Arch Neurol* 1999;56:241-243.
8. Oppenheim C, Galanaud D, Samson Y, Sahel M, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:248-250.
9. Yanagihara C, Oyama A, Tanaka M, Nakaji K, Nishimura Y. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome with chronic renal failure. *Intern Med* 2001;40:662-665.
10. Tsuchiya K, Miyazaki H, Akabane H, Yamamoto M, Kondo H, Mizusawa H, et al. MELAS with prominent white matter gliosis and atrophy of the cerebellar granular layer: a clinical, genetic, and pathological study. *Acta Neuropathol* 1999;97:520-524.
11. Valanne L, Paetau A, Suomalainen A, Ketonen L, Pihko H. Laminar cortical necrosis in MELAS syndrome: MR and neuropathological observations. *Neuropediatrics* 1996;27:154-160.
12. Prayson RA, Wang N. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS) syndrome: an autopsy report. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:978-981.
13. Samson JF, Barth PG, de Vries JI, Menko FH, Ruitenbeek W, van Oost BA, et al. Familial mitochondrial encephalopathy with fetal ultrasonographic ventriculomegaly and intracerebral calcifications. *Eur J Pediatr* 1994;153:510-516.
14. Santorelli FM, Tanji K, Kulikova R, Shanske S, Vilarinho L, Hays AP, et al. Identification of a novel mutation in the mtDNA ND5 gene associated with MELAS. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:326-328.
15. Steiner I, Zeman J, Spacek J, Hansíková H, Wenichich L. Mitochondrial cardiomyopathy, case report. *Cesk Patol* 2002;38:41-45.
16. Hiel JA, Verrips A, Keyser A, Jansen TL, Wesseling P, de Coo R, et al. Ileus in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Neth J Med* 1998;53:27-31.
17. Kaido M, Fujimura H, Soga F, Toyooka K, Yoshikawa H, Nishimura T, et al. Alzheimer-type pathology in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Acta Neuropathol* 1996;92:312-318.
18. Terauchi A, Tamagawa K, Morimatsu Y, Kobayashi M, Sano T, Yoda S. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with a point mutation of mitochondrial DNA. *Brain Dev* 1996;18:224-229.