

## Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos parecidos al ictus en un adolescente

### Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and strokelike events observed in an adolescent

José Vargas Díaz, Nicolás Garófalo Gómez, Lucía Novoa López, Zenaida Hernández Díaz, Esperanza Barroso García

Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** las citopatías mitocondriales son un grupo de enfermedades escasamente diagnosticadas en la edad pediátrica. Se reporta la encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos parecidos al ictus (MELAS: *mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and strokelike episodes*), como la más frecuente dentro del grupo de trastornos de las mitocondrias.

**Caso clínico:** se presenta un paciente de 15 años de edad, al que se le diagnosticó a los 2 años de edad síndrome de malabsorción intestinal, desnutrición proteico energética en la línea del marasmo nutricional, baja talla para su edad, así como cansancio fácil. Evolutivamente comenzó con cefaleas en hemicráneo izquierdo y episodios de amaurosis fugaz. Luego de una actividad deportiva intensa, presentó un evento de amaurosis, diarreas, vómitos, fiebre y cefalea. Durante su ingreso hospitalario presentó confusión mental y convulsiones focales, que dejaron una hemiparesia derecha de 15 min de duración, permaneció confuso, con dificultad para hablar y evidente deterioro intelectual. Su estudio mostró aumento del ácido láctico en suero y líquido cefalorraquídeo, aumento de la creatinfosfoquinasa, y la biopsia muscular evidenció la presencia de fibras rojas rasgadas. Los estudios de imágenes de tomografía axial computarizada de cráneo y resonancia magnética cerebral (fundamentalmente en secuencias de FLAIR T2 [*fluid-attenuated inversion recovery* en técnica de T2]), mostraron imágenes hiperintensas en los lóbulos parietal posterior, occipital y temporal izquierdos, que no se correspondían con un territorio vascular específico, así como hiperintensidad a nivel del pulvinar ipsilateral (signo del pulvinar) y calcificaciones simétricas en bandas en ganglios basales.

**Conclusiones:** el compromiso clínico multisistémico en este enfermo, así como sus resultados de laboratorio y de imágenes, son consistentes con el diagnóstico de esta entidad.

**Palabras clave:** miopatía mitocondrial; MELAS; enfermedades mitocondriales; ictus; acidosis láctica; encefalopatía mitocondrial.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** mitochondrial cytopathies are a group of diseases which are rarely diagnosed at pediatric ages. Among the group of mitochondrial disorders, the most frequent are mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like events (known as MELAS).

**Clinical case:** a male patient aged 15 years was diagnosed at 2 years of age with intestinal malabsorption syndrome; protein-energy malnutrition in the form of nutritional marasmus, low height for his age as well as easy tiredness. He began progressively feeling headache in the left hemisphere and episodes of amaurosis fugax. After intensive sports activity, the adolescent presented with amaurosis, diarrhea, vomiting, fever and headache. During his hospitalization, he also suffered mental confusion and focal seizures that led to right hemiparesis for 15 minutes, being confused, with difficulties in speaking and evident intellectual deterioration. The tests showed increased level of lactic acid in serum and cerebrospinal fluid, increased level of creatine phosphokinase whereas the muscle biopsy revealed the presence of torn red fibers. The imaging studies with brain computer tomography and brain magnetic resonance (mainly in fluid-attenuated inversion recovery sequences with T2 technique) showed hyperintense images seen in left temporal, occipital and posterior parietal lobes, which did not match a specific vascular zone, as well as hyperintensity at the level of ipsilateral pulvinar (pulvinar sign) and symmetric calcifications in the form of bands and located in the basal ganglia.

**Conclusions:** the multisystemic clinical compromise of this patient as well as the lab and imaging results are consistent with the diagnosis of MELAS.

**Keywords:** mitochondrial myopathy; MELAS; mitochondrial diseases; stroke; lactic acidosis; mitochondrial encephalopathy.

---

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre las mitocondrias ha alcanzado un notable avance en las últimas décadas, sobre todo, en lo referente a la relación entre disfunción mitocondrial y enfermedades humanas y su importante papel en el metabolismo intermediario de las células.

La mitocondria produce más del 90 % de la energía celular a través de la fosforilización oxidativa, con la participación enzimática del ciclo del ácido tricarbónico (ciclo de Krebs) y el transporte de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial.<sup>1</sup> Clínicamente se expresan por un compromiso multisistémico, y afectan, fundamentalmente, órganos con gran consumo energético como músculos y cerebro.<sup>2</sup>

---

## CASO CLÍNICO

Adolescente masculino, de 15 años de edad, hijo de padres jóvenes, no consanguíneos, padre con hipertensión arterial y madre aparentemente sana. En la familia materna, desde la generación de la abuela, se reportan varios varones con baja talla. El niño presenta antecedentes de malabsorción intestinal, estrabismo no paralítico del ojo derecho, con intolerancia a los ejercicios desde pequeño. Hace aproximadamente 1 año comienza con dolores de cabeza, que iban de leve a moderada intensidad en hemisferio izquierdo pulsátil, se aliviaban con analgésicos, sin fotofobia ni sonofobia, y con duración de aproximadamente 30 minutos.

En los últimos 10 meses ha presentado 2 episodios de pérdida brusca de la visión, que duran segundos, y después se produce recuperación completa. Luego de realizar una actividad deportiva intensa, el niño tuvo un episodio de pérdida de la visión, pero esta vez duró alrededor de 15 min, seguido de numerosas diarreas y vómitos, así como de fiebre de 39,5 °C y cefalea intensa. En urgencias se constató deshidratación moderada, estado confusional, no reconocía a sus familiares, dejó de hablar y evidenció un franco deterioro intelectual. Posteriormente presentó una convulsión focal, desviación conjugada de los ojos y la cabeza a la derecha, con breves movimientos clónicos de esta última.

Al día siguiente hace una crisis con generalización tónico-clónica de breve duración, y queda con una hemiparesia derecha, con desviación de la comisura labial, que se recupera aproximadamente en 15 min. En la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo se observó imagen que se interpretó como sugestiva de infarto cerebral isquémico extenso, con compromiso de los lóbulos parietal, temporal y occipital izquierdos. Con esta historia llega al Instituto de Neurología y Neurocirugía, donde fue reevaluado. Su estudio mostró aumento del ácido láctico en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), aumento de la creatinfosfoquinasa, y la biopsia muscular evidenció la presencia de fibras rojas rasgadas. Los estudios de imágenes, sobre todo, la resonancia magnética (RM) en secuencia en FLAIR T2, mostraron imágenes hiperintensas en los lóbulos parietal posterior, occipital y temporal izquierdos, que no se correspondían con un territorio vascular específico, así como hiperintensidad a nivel del pulvinar ipsilateral (signo del pulvinar) y calcificaciones en ganglios basales.

### Examen físico

- General: peso: 30 kg; talla: 1,46 cm.
- Peso/edad: < 3 percentil; talla/edad: entre el 3 y el 10 percentil.
- Peso/talla: < 3 percentil; panículo adiposo: disminuido.
- Columna vertebral: ligero aumento de la cifosis dorsal.
- Sistema nervioso: paciente diestro, consciente, orientado en persona y espacio, no así en tiempo. Prestaba atención solo por momentos, no establecía contacto visual cuando respondía al examinador. Lenguaje hipofluente poco expresivo; comprensión auditiva conservada solo a órdenes simples, lenguaje lento, anosmia, y en ocasiones, recurría a parafrasis, repetición solo de palabras simples, dislexia, disgrafia, acalculia. Presentó apraxia constructiva y agnosia digital. La memoria verbal/declarativa y la memoria a corto plazo estaban afectadas. Trofismo disminuido, y estrabismo no paralítico del ojo derecho. El resto del examen neurológico fue normal.

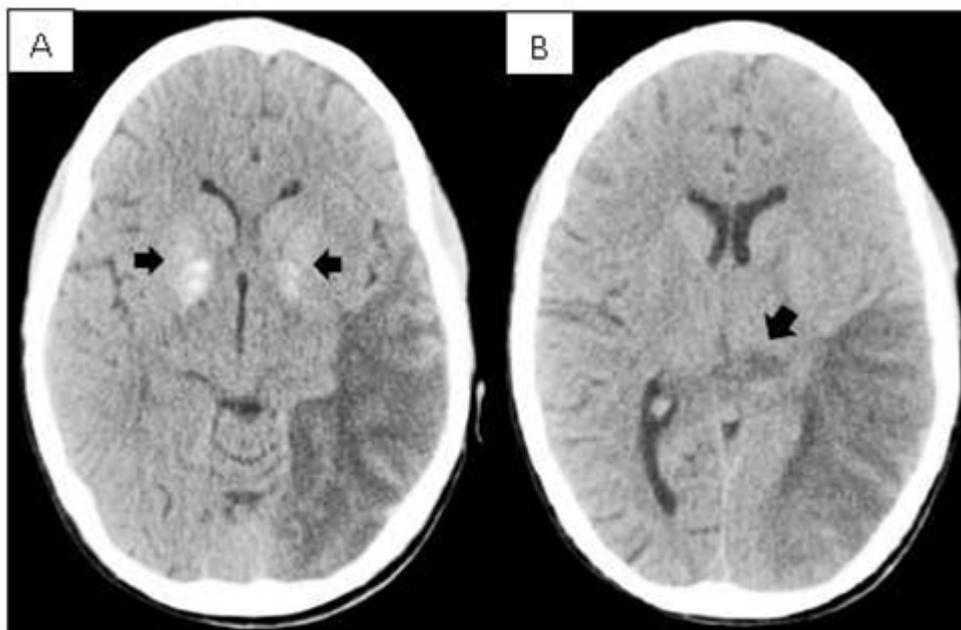
### Complementarios positivos

- Creatinfosfoquinasa: 259,29 UI/L (valor de referencia [VR]: 24-195 UI/L)
  - Ácido láctico sérico basal: 8,2 mmol/L (VR: 1-1,8 mmol/L)
-

- Ácido láctico en LCR: 5 mmol/L (VR:1,3-1,7 mmol/L)
- Citoquímico del LCR:
  - Glucosa: 3,8 mmol/L (VR: 2-3,3 mmol/L)
  - Proteínas: 0,61 g/L (VR: 0,15-0,45 g/L)
  - Pandy: ++ (VR: 0 cruces)

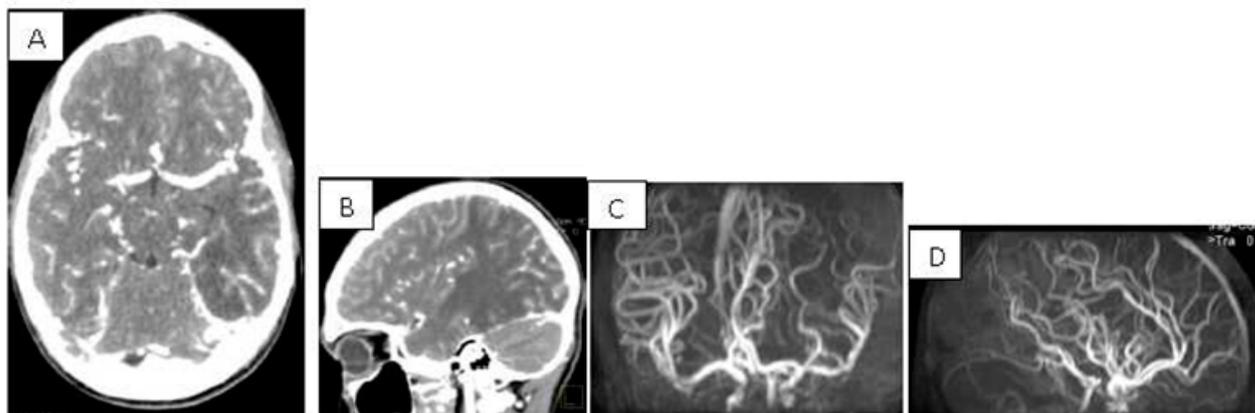
### Estudios de imágenes realizados

- TAC de cráneo inicial: calcificaciones en bandas simétricas de los ganglios basales bilaterales. Extensa lesión hipodensa córtico subcortical en regiones temporo parieto occipital izquierda, que produce efecto de masa sobre las estructuras de la línea media. Es evidente la compresión sobre el cuerno occipital ipsilateral, además existe hipodensidad posterior del tálamo izquierdo (signo del pulvinar) (figura 1 A y B).



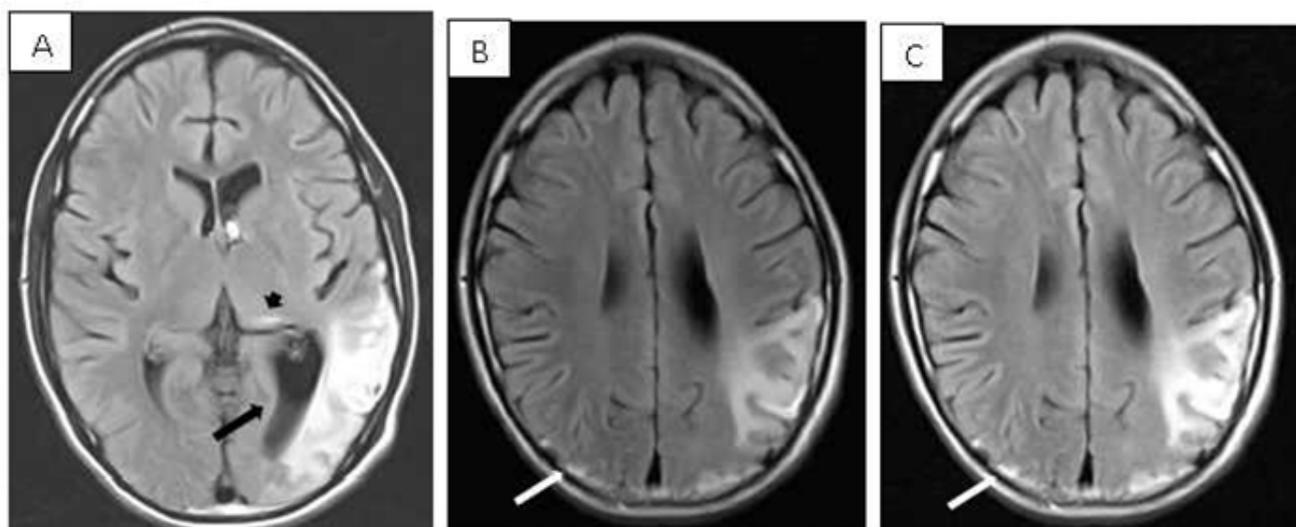
**Fig. 1 A y B.** Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple. Se observa extensa hipodensidad córtico subcortical en región temporo parieto occipital izquierda, que produce efecto de masa sobre el cuerno occipital ipsilateral. El pulvinar del tálamo izquierdo también está hipodenso (signo del pulvinar, flecha en imagen B). La lesión descrita no se corresponde con un territorio vascular, cruza territorios vasculares. Se observan calcificaciones simétricas y en bandas de los ganglios basales bilaterales (flechas en imagen A).

- Angio TAC de cráneo: no existían alteraciones de los vasos intracraneales y sus ramas, los cuales se mostraban de calibre y morfología normal. La reconstrucción 3D de angio resonancia mostró similares resultados (figura 2 A, B, C y D).



**Fig. 2 A, B, C y D.** Se muestra angio TAC de cráneo (A, corte axial), (B, reconstrucción sagital) y (C y D, angio resonancia). Ambas arterias carótidas internas, cerebrales medias y sus ramas, son normales en ambos estudios. En la reconstrucción sagital (B) se constata extensión de la lesión a las regiones temporo parieto occipital izquierda.

- Imágenes de RM: se realizó evolutivamente a los 2 meses, y en ella se evidencia en las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR que la lesión disminuyó de tamaño, ya no ocupa espacio, secundariamente quedó encefalomalacia residual con hiperintensidad córtico subcortical temporo parieto occipital izquierda y del pulvinar por gliosis, así como dilatación exvacuo del ventrículo lateral izquierdo, más evidente a nivel del cuerno occipital (figura 3 A, B y C).



**Fig. 3 A, B y C.** Secuencia ponderada en FLAIR T2: evolutivamente, a los 2 meses, se observa que la lesión ha disminuido de tamaño, ya no ocupa espacio, y secundariamente queda una dilatación exvacuo del ventrículo lateral izquierdo, más evidente a nivel del cuerno occipital (flecha negra mayor, A). Nótese que, además de la hiperintensidad córtico subcortical temporo parieto occipital izquierda, también hay hiperintensidad en regiones posteriores parietales derechas (flechas blancas, B y C), y persiste el signo del pulvinar (flecha negra pequeña, A).

- Espectroscopía: mostró marcada disminución del N acetil aspartato (NAA) y elevación del ácido láctico en la región afectada.

- Biopsia de músculo por microscopía óptica:

- Variación ligera del diámetro de las miofibrillas.

- Escasas fibras aisladas que presentan sarcoplasmas granulosos con material basófilo subsarcolémicos, el cual se tiñe débilmente de rojo con la tinción tricrómica de Gomori (fibras rojas rasgadas).
- Con la tetrazolium reductasa se observan acúmulos densos en la periferia de algunas fibras.

Informe: compatible con miopatía mitocondrial.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos desde el punto de vista clínico y genético.<sup>1-5</sup> Las mitocondrias participan en importantes procesos celulares de producción de energía, entre los que se destacan la fosforilación oxidativa, la biosíntesis de aminoácidos, la oxidación de ácidos grasos, el metabolismo esteroideo, la homeostasis del calcio intracelular y los procesos de apoptosis.<sup>5</sup> Dentro de estos, uno de los más importantes, es la producción de energía intracelular en forma de trifosfato de adenosina (ATP).

La mitocondria produce más del 90 % de la energía celular a través de la fosforilación oxidativa, con la participación enzimática del ciclo del ácido tricarbóxico (ciclo de Krebs) y el transporte de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial.<sup>6-9</sup> Clínicamente se expresan por un compromiso multisistémico, y afectan, fundamentalmente, órganos con gran consumo energético como músculos y cerebro.<sup>10-13</sup>

Genéticamente están condicionadas por una mutación puntual del ADN mitocondrial, que en el 80 % de los pacientes se debe a una transición en el ARNt de A>G en la posición 3243, que altera la síntesis proteica mitocondrial, e incluye las enzimas del ciclo de Krebs (COX1), con el consiguiente defecto en la cadena de transporte de electrones que explican la acidemia láctica y la sintomatología de los pacientes con MELAS.<sup>14,15</sup>

Destacaron en el paciente el retraso en peso y talla, así como episodios de cefalea, pérdida visual, convulsiones y deshidratación, ante trasgresiones dietéticas o ejercicios físicos. Junto a los episodios parecidos al ictus que presentó el paciente, se comprobó en la RMN cerebral alteraciones córtico subcorticales en regiones cerebrales posteriores (temporo occipitales), localización que ha sido reportada por diferentes autores,<sup>3</sup> y en estrecha relación con las manifestaciones neurooftalmológicas que presentó el enfermo. Los hallazgos detectados en las imágenes realizadas al paciente no se correspondieron con un territorio vascular de irrigación específico, y además, las arterias carótidas internas y cerebrales medias fueron normales en el estudio de angio resonancia.<sup>3,13</sup>

Sobre bases clínicas los eventos parecidos al ictus en los pacientes con MELAS, son indistinguibles de los que presentan los pacientes con ictus isquémicos agudos, pero con una patogenia diferente, aunque aún no bien dilucidada.

*Criterios de episodios que simulan un ictus vascular isquémico en el MELAS:*<sup>13</sup>

- Déficits neurológicos en relación con la topografía de la afectación cerebral.
- Episodios frecuentemente acompañados de crisis epilépticas.
- Lesiones que no se corresponden con un territorio vascular específico.

- Lesiones que son más frecuentes en territorio posterior, que en territorio anterior cerebral.
- Lesiones que se expanden hacia áreas vecinas cerebrales.
- Síntomas neurológicos que frecuentemente desaparecen junto a las alteraciones en las neuroimágenes, pero que pueden recurrir.

Para explicar estos eventos clínicos se plantean, al menos, dos diferentes posibilidades: la hipótesis de la angiopatía mitocondrial por lesión de pequeños vasos cerebrales y la consecuente lesión cerebral isquémica; y la otra hipótesis es la propia disfunción metabólica de la mitocondria, donde el fallo energético produciría el daño neuronal. Recientemente se valora la combinación de ambas posibilidades, la disfunción neuronal y vascular explicarían la sintomatología de los eventos parecidos al ictus en estos pacientes.<sup>13,16-20</sup>

El paciente que se presenta cumple los criterios aceptados internacionalmente para el diagnóstico del MELAS.<sup>19,20</sup>

*Criterios diagnósticos del MELAS (Yatsuga y otros, 2012):<sup>19,20</sup>*

Categoría A: criterios clínicos de episodios parecidos al ictus:

- Cefaleas y vómitos.
- Crisis epilépticas.
- Hemiplejía.
- Ceguera cortical o hemianopsia.
- Lesión focal aguda observada en las imágenes cerebrales (TAC o RMN).

Categoría B: evidencia de disfunción mitocondrial:

- Niveles elevados de ácido láctico en suero y/o LCR, o deficiencia de actividad de enzimas mitocondriales.
- Anomalías mitocondriales en la biopsia muscular.
- Mutaciones genéticas definidas relacionadas con MELAS.

Criterios definitivos de MELAS: dos elementos de A y dos de B (4 elementos o más).

Criterios sugestivos de MELAS: un elemento de A y dos elementos de B (al menos 3 elementos).

El paciente que se presenta cumple con todos los criterios de A (cefalea, vómitos, convulsiones, episodios de ceguera, lesión aguda focal en las imágenes de TAC y RMN cerebrales). Además, cumple con dos criterios de B (ácido láctico elevado en suero y en LCR), así como con la presencia de alteraciones mitocondriales en la biopsia de músculo (fibras rojas rasgadas).

Se concluye que el compromiso clínico multisistémico en este enfermo, así como los resultados de laboratorio y de imágenes, ajustados a los criterios aceptados internacionalmente, permiten el diagnóstico de MELAS.

## **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lu J, Huang Y. Childhood mitochondrial encephalomyopathies: clinical course, diagnosis, neuroimaging findings, mtDNA mutations and outcome in six children. *Ital J Pediatr.* 2013;39:60:2-5.
2. Espinoza-López DA, Vargas-Cañas ES, Díaz-Alba A, Morales-Briceño H, Ramírez-Jiménez C, Fernández-Valverde F, et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS). *Arch Neurocienc.* 2005;10(1):138-41.
3. García L, Guglielmo R, Illa L. Síndrome de MELAS: TC y RM como herramienta diagnóstica no invasiva. *Revista Argentina de Radiología.* 2010;74(4):379-83.
4. Gómez A, Castro MJ, Pastor JA. MELAS: Claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2008;32(3):147-50.
5. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Focal and Generalized Seizures May Occur in Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokeliike Episodes (MELAS) Patients. *J Child Neurol.* 2015;30(11):153-4.
6. Siira SJ, Shearwood A-MJ, Bracken CP, Rackham O, Filipovska A. Defects in RNA metabolism in mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017;85:106-13.
7. Uziel G, Ghezzi D, Zeviani M. Infantile mitochondrial encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* agosto de 2011;16(4):205-15.
8. Goldstein AC, Bhatia P, Vento JM. Mitochondrial disease in childhood: nuclear encoded. *Neurotherapeutics.* 2013;10(2):212-26.
9. Morris G, Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Med.* 2015 april;13:68.
10. Chevallier JA, Von Allmen GK, Koenig MK. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases. *Epilepsia.* 2014;55(5):707-12.
11. Gass J, Atwal HK, Atwal PS. Late-onset mitochondrial encephalomyopathy with lactic acid and stroke-like episodes (MELAS), defining symptomology. *Science Direct [serie en Internet].* March 2017 [citado 3 de marzo de 2017];11:10:51. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426917300022>
12. De Vivo DC, Di Mauro S. Mitochondrial Diseases. In: Swaiman's Pediatric Neurology. Fifth edition. Part VI. Genetic, Metabolic, and Neurocutaneous Disorders. China: Saunders; 2012. p. 452-67.
13. Murakami H, Ono K. MELAS: Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes. *Brain Nerve.* 2017;69(2):111-7.
14. Delgado-Sánchez R, Zárate-Moysen A, Monsalvo-Reyes A, Herrero MD, Ruiz-Pesini E, López-Pérez M, et al. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with the A3243G mutation of the TRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene of mtDNA in native American haplo group B2. *Rev Neurol.* 2007;44(1):18-22.

15. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des.* 2014;20(35):507-9.
16. Quinn NM, Stone G, Brett F, Caro-Dominguez P, Neylon O, Lynch B. MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke)-a Diagnosis Not to be Missed. *Ir Med J.* 2016;109(8):455.
17. Finsterer J, Wakil SM. Stroke-like episodes, peri-episodic seizures, and MELAS mutations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(6):824-9.
18. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, Silvado CES, Scola RH, Lorenzoni PJ, et al. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Archivos de Neuro-Psiquiatría.* noviembre de 2015;73(11):959-67.
19. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, DeVivo DC, et al. Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord.* 1992;2(2):125-35.
20. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta.* mayo de 2012;1820(5):619-24.

Recibido: 28 de abril de 2017.

Aprobado: 1º de junio de 2017.

*José Vargas Díaz.* Instituto de Neurología y Neurocirugía. Calle 29 esquina a D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [jvargas@infomed.sld.cu](mailto:jvargas@infomed.sld.cu)