

# Pseudo-infarto cerebral como primera manifestación de un MELAS tardío

## Stroke-like as the first debut late onset MELAS

Paula Contreras N.<sup>1</sup>, María José Elso T.<sup>1</sup>, Darío Ramírez C.<sup>2</sup> y Luis Cartier R.<sup>3</sup>

*MELAS is an acronym for the convergence of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes. It was described by Pavlakis et al. in 1984. This is a genetic disease caused by mutations in the maternal mitochondrial genome, affecting the adenosine triphosphate (ATP) synthesis. The mutations have heteroplasmic loads on different tissues, which could specially involve those highly energy-dependent such as muscles, brain and CNS tissues. We describe a 33 year old female presenting migraine headaches associated to stroke-like episodes, related to an infection. Neurological manifestations include language and visual disturbances. The magnetic resonance imaging (MRI) showed low-intensity areas, predominantly in the temporal, parietal and occipital left lobes. She further presented a status epilepticus. The complementary study shows elevated basal and post exercise lactic acidosis, ragged red fibers in the muscle biopsy, and the mutation of A3243G in the mitochondrial genome. Her asymptomatic mother and sister showed ragged red fibers in muscle biopsy. The patient showed clinical and radiological features improvement, maintaining non epileptic slow focal occipital discharges in the electroencephalogram. The assumption is that this mitochondrial disorder could be more frequent than detected in our medium, given that a significant number of women could be just asymptomatic bearers (like the patient's mother and sister). This pathology should always be assessed in patients less than 40 years of age with strokes, regardless whether they have family history with the disease.*

**Key words:** MELAS, Mitochondrial encephalopathy, stroke-like episodes.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2008; 46 (1): 35-42*

### Introducción

Pavlakis et al en 1984 describieron como unidad clínica una miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de pseudo infartos cerebrales, bajo el acrónimo de MELAS

(Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke like episodes)<sup>1</sup>. Enfermedad originada por la mutaciones del ADN mitocondrial de origen materno. Estas mutaciones han sido localizadas en el gen ATN t Leu (UUR) del ADN mitocondrial<sup>2</sup> y se han identificado más de dieci-

Recibido: 10 de marzo de 2008

Aceptado: 31 de marzo 2008

<sup>1</sup> Residente de Neurología, Servicio Neurología Hospital Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup> Servicio Neurología Hospital Salvador.

<sup>3</sup> Servicio Neurología Hospital Salvador, Departamento de Ciencias Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

séis mutaciones puntuales del gen, que pueden producir la enfermedad. La mutación mas frecuente es A3243G que se ha encontrado en el 80% de los casos<sup>3</sup>. Las mutaciones tiene un carácter heteroplásmico, distribuyéndose azarosamente en distintas mitocondrias, permitiendo la expresión de numerosos fenotipos de la enfermedad y haciendo del MELAS una enfermedad multisistémica, que puede comprometer tanto el sistema nervioso central o periférico, el tracto gastrointestinal, el sistema endocrino, el tejido muscular estriado o cardíaco, los sistemas auditivo y visual, la piel o médula ósea, etc. También en algunos casos puede afectar preferentemente un solo órgano<sup>4</sup>.

La enfermedad se detecta en jóvenes o niños que desarrollan pseudo-infartos cerebrales, o que presentan crisis epilépticas focales o generalizadas, vinculadas a una encefalopatía aguda. Las convulsiones son la primera manifestación clínica del MELAS en el 33% de los pacientes. Que además puede comportar una miopatía con fibras rojas raídas, o episodios de acidosis láctica, acompañados de náuseas y vómitos. Estos enfermos frecuentemente desarrollan sordera sensorio-neural en curso de sus vidas y suelen tener baja estatura. La enfermedad se inicia en la edad escolar, entre niños con desarrollo psicomotor normal. Su curso habitualmente progresivo, es muy variado<sup>5,6</sup>.

Entre los exámenes que orientan al diagnóstico, debe estar el análisis de los niveles de ácido láctico en sangre, que pueden estar elevados en reposo, y se ven incrementados con el ejercicio. La intensidad del compromiso neurológico se ha relacionado con los niveles de ácido láctico<sup>7</sup>. En la Resonancia Magnética (RM) de estos enfermos se encuentran cambios de señal en la sustancia gris cerebral, particularmente de las regiones posteriores (témpero-occipito-parietales). Estas imágenes pueden simular lesiones isquémicas, aunque habitualmente son muy diferentes, porque siempre comprometen más de un territorio vascular y no se observa un efecto significativo sobre la sustancia blanca, a diferencia de las lesiones vasculares clásicas. Además son lesiones re-

gresivas<sup>8</sup>. El EEG muestra un trazado con actividad lenta, focal o difusa y eventual actividad paroxística. En el curso de la enfermedad se puede desarrollar atrofia cerebral, calcificaciones en los ganglios basales, lesiones del tronco cerebral y cerebelo<sup>9</sup>. La biopsia muscular es de gran utilidad, debido a la posibilidad de encontrar fibras rojas rasgadas, que denuncian el compromiso mitocondrial<sup>3</sup>, aunque en fases tempranas de la enfermedad se encuentran sólo agregados subsarcolemales y la eventual presencia de mitocondrias anormales<sup>5</sup>.

## Caso Clínico

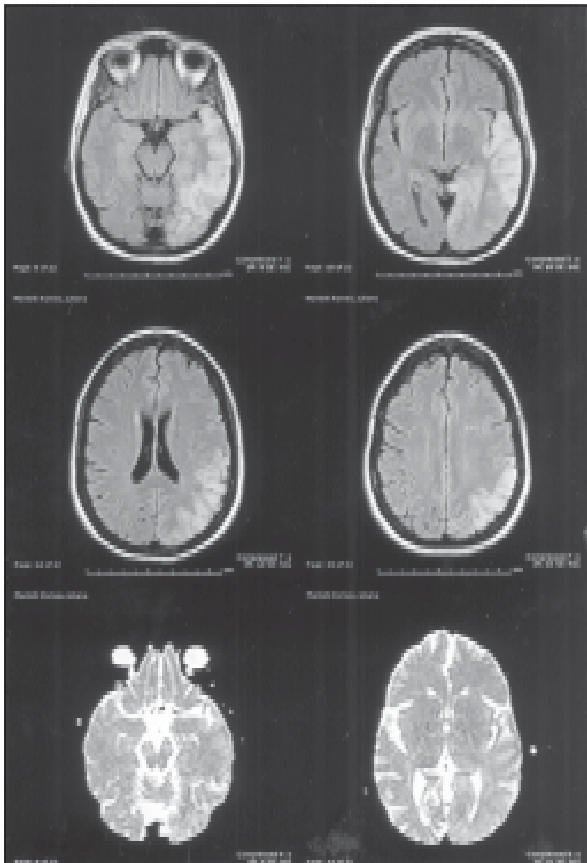
Paciente de 33 años portadora desde la adolescencia de migrañas sin auras. Hipertensa arterial, comienza su enfermedad con dificultad para evocar palabras y una cefalea que controló con analgésicos. Al día siguiente descubre que le cuesta comprender lo que lee. Esa noche despierta con intensa cefalea y presentaba fiebre de 37,8 °C, que siguió en los días subsiguientes. El cuadro febril y la acentuación de los trastornos del lenguaje la obligaron a consultar.

Ingresó parcialmente desorientada. Presentando alteraciones del habla con perturbaciones en la nominación, la sintaxis, y limitaciones en la comprensión y repetición del lenguaje. Mostraba un déficit visual del hemisferio derecho y reconocía tener una percepción distorsionada de las imágenes. Además se definió una leve hemiparesia derecha. El TAC del ingreso mostraba una hipodensidad parieto-occipital izquierda, que no captaba contraste. El Ecodoppler carotídeo no mostraba alteraciones hemodinámicas. La RM evidenció un aumento de la señal en la corteza parieto-occipital izquierda y en ambos lóbulos temporales, con un efecto de masa intracortical y un colapso de los surcos, había un insignificante compromiso de la sustancia blanca subcortical (Figuras 1 y 2). Continuó febril, lográndose definir una infección urinaria, que fue tratada específicamente. En el día decimotercero de hospitalización, desarrolló un estatus convul-

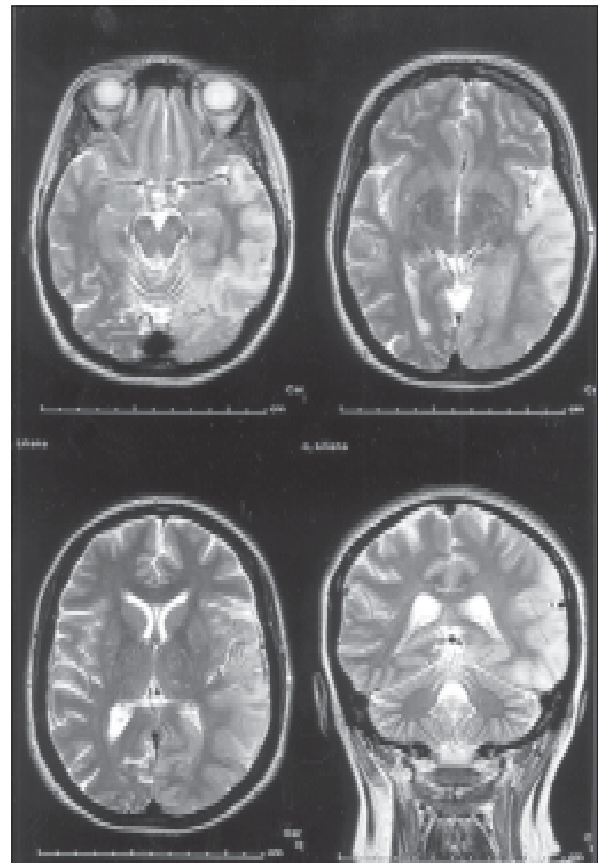
sivo, que obligó su traspaso a la UCI. El estudio de líquido cefalorraquídeo fue normal. Se descartó virus herpes y los cultivos y el Gram fueron negativos. El electroencefalograma tenía un trazado lento, asociado a complejos de ondas agudas, ondas lentas occipitales izquierdas, con propagación parietotemporal ipsilateral. Los estudios subsiguientes demostraron glicemias en ayunas de 127 mg/dl y 151 mg/dl. Ácido láctico basal de 39,7, confirmatorio de 38,5 y post ejercicio de 89,4. En la biopsia muscular se observó la presencia de fibras rojas raídas y signos miopáticos. (Figura 3). El audiograma, estableció una hipoacusia sensorioneural bilateral para los tonos agudos. El estudio genético demostró la mutación

A3243G, característica del MELAS, con un porcentaje mutado del gen sólo del 26%. Con el diagnóstico de MELAS se inicia tratamiento con la Coenzima Q-10 (1.500 mg día), tiamina (210 mg día) y L-arginina (1.200 mg día). Un mes después, la RM mostró una significativa reducción de las lesiones hiperintensas, persistiendo pequeños focos de necrosis laminar de las cortezas temporales (Figura 4). Sin embargo, el EEG seguía mostrando lentitud parietal y occipitotemporal izquierda, sin actividad irritativa. Evolucionó con completa mejoría del lenguaje, de la hemianopsia y del déficit motor derecho.

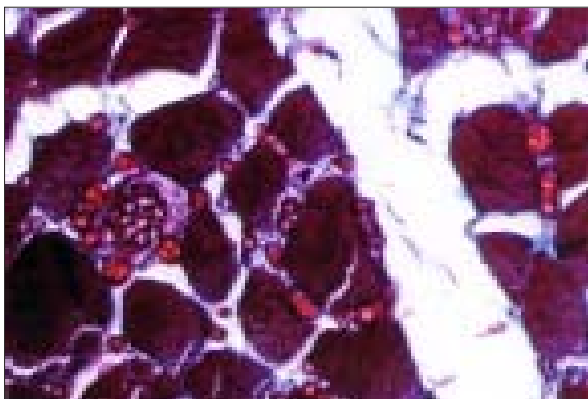
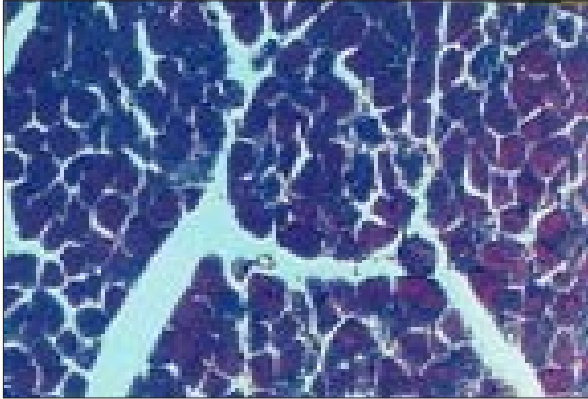
Tiene como antecedentes familiares una madre migrañosa. Su hermana mayor fallecida de



**Figura 1.** Cortes sagitales y coronales en T2 que muestran aumento de señal predominantemente cortical y en menor grado subcortical de los lóbulos temporal, parietal y occipital izquierdo, con efecto de masa cortical, colapso de los surcos de la convexidad.



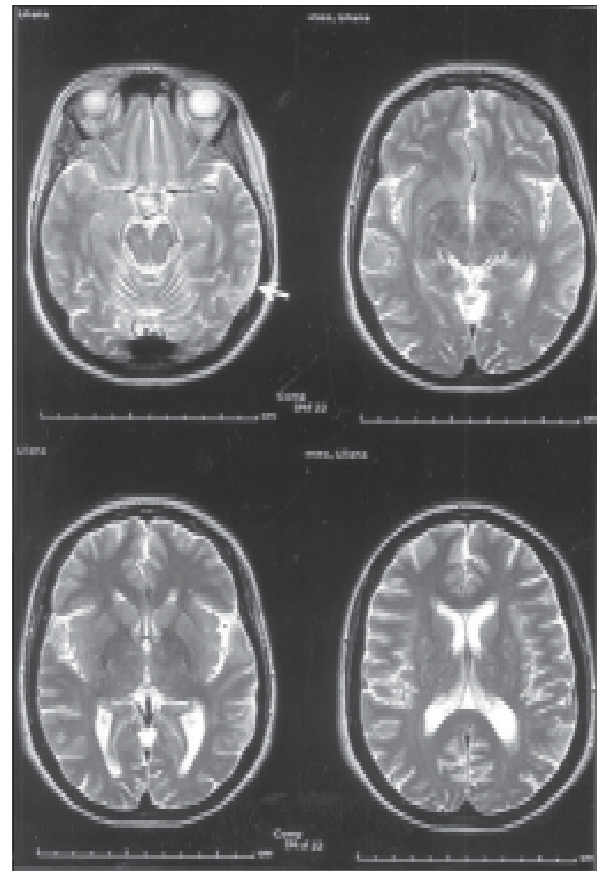
**Figura 2.** Cuatro cortes sagitales en FLAIR que muestran un significativo aumento de señal predominantemente cortical en lóbulos temporales, parietales y occipitales izquierdos; y 2 cortes de difusión que no muestran restricción.



**Figura 3.** A: Panorámica de un área del músculo bíceps donde se observan numerosas fibras raídas, distribuidas al azar, que se tiñen defectuosamente con hematoxilina y eosina x 100. B: Observación de fibras rojas raídas (flecha), Gomori x 250. C: Fibras rojas raídas rodeadas de capilares de pared engrosada. Gomori X 200.

29 años, que presentaba migrañas sin aura y tenía un retardo mental leve, asociado a bajo desarrollo pondoestatural, a los 10 años inició una epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas. Se agregaron posteriormente déficits neurológicos focales, interpretados como accidentes vasculares múltiples y ceguera cortical. También presentó una sordera progresiva desde los 20 años. Anorexia, enflaquecimiento en el último año.

Una biopsia muscular practicada a la madre y hermana menor, demostró fibras rojas raídas y elementos miopáticos en ambas.



**Figura 4.** Cortes sagitales en T2 que muestran una evolución regresiva casi completa de antes extensa lesión temporoparietooccipital izquierda. Pequeña área con necrosis cortical laminar (flecha).

## Discusión

La paciente que hemos presentado, tiene confirmado el diagnóstico de enfermedad mitocondrial, en base al estudio clínico, radiológico y genético. Ella forma parte de un pedigrí, en el que su hermana mayor habría fallecido de un MELAS y su madre y hermana menor, ambas jaquecosas, mostraron fibras rojas raídas en la biopsia muscular, confirmando la mutación del DNA mitocondrial materno en esta familia. El comienzo relativamente tardío de la enfermedad en nuestra paciente, se explicaría por el bajo porcentaje de mutaciones. Ella pertenece al 20% de los enfermos de MELAS que inician su enfermedad entre 21 y 40 años, aunque el 79% de los casos suele comenzar antes de los 20 años<sup>3</sup>. Este sería el primer caso en adulto publicado en Chile, después de los casos publicados en niños<sup>6</sup>.

La patogenia del MELAS no está completamente esclarecida, aunque haya sido identificada como enfermedad mitocondrial. Las mitocondrias son organelos intracelulares, reconocidos estructuralmente por una doble membrana, cuyo número suele ser proporcional a las necesidades energéticas de cada célula. Las neuronas y fibras musculares, se encuentran entre los tejidos con mayores requerimientos energéticos, por ello disponen de mayor número de mitocondrias. Estos organelos constituyen el soporte para la respiración aeróbica, al proveer las necesidades de ATP. La disfunción mitocondrial en el MELAS se origina por fallas en las estructuras que intervienen en la fosforilación oxidativa que generan ATP. Estructuras que están comandadas por el ADN mitocondrial materno (ADNmt) que es el mutado<sup>10</sup>. En los sujetos normales este ADNmt es homoplásmico repartiendo estructuras homólogas en cada célula. Sin embargo, la existencia de mutaciones, induce un desigual reparto del ADNmt normal y mutado. Esta heteroplasmia afecta de manera desigual los órganos, y las distintas áreas de un mismo tejido (cerebro anterior y posterior). Dando origen a los fenotipos clínicos del MELAS<sup>11</sup>.

Los “stroke-like”, que caracterizan al MELAS,

son asimilables a déficits neurológicos focales, que simulan episodios isquémicos recurrentes. Se expresan clínicamente como hemianopsias y/o cegueras corticales episódicas, también como alteraciones del lenguaje o hemiparesias, debido al compromiso preferente del MELAS por las regiones occipitoparietales. Los pseudo-infartos no están limitados, como los verdaderos, a un territorio vascular, estos “stroke-like” comprometen particularmente áreas corticales, lesionando simultánea o sucesivamente más de un territorio vascular. Estos episodios de pseudo-infartos se pueden extender por contigüidad, incluso varios días después del episodio inicial<sup>8,12</sup>.

Estos cuadros fueron interpretados inicialmente como isquémico-vasculares a partir de una microangiopatía mitocondrial, condición que generaba hipoperfusión de ciertas áreas de la corteza, y la secuencia de isquemia, vasodilatación y edema. En ese sentido Koga et al, pudieron observar con SPECT, una disminución del flujo cortical en las etapas iniciales de los episodios “stroke-like” y una baja del metabolismo oxidativo. Estos mismos autores encontraron durante la fase aguda, una significativa disminución del aminoácido L-Arginina y el aumento relativo de Dimetilarginina, sugiriendo que este desequilibrio aminoacídico contribuía al daño cortical. Por ello preconizaron empíricamente el uso inyectable de L-Arginina en las etapas agudas y el uso L-Arginina por vía oral, como tratamiento preventivo. Tratamiento que también mejoraría las crisis jaquecosas relacionadas con la enfermedad. Se desconoce la interpretación y causa de este fenómeno<sup>13</sup>.

La hipótesis patogénica más aceptada es la que sugiere una citopatía neuronal originada por alteraciones energéticas de las neuronas<sup>9,11,14</sup>. Los episodios de pseudo-infartos cerebrales serían la consecuencia de un desbalance entre requerimientos y disponibilidades de ATP. La condición deficitaria obligaría a una glicólisis anaeróbica de las neuronas, a la acidosis láctica y al edema vasogénico, resultado de la disminución del pH local<sup>9</sup>. Por espectrometría se han confirmado los elevados niveles de lactato en el área afectada<sup>15</sup>.

La severidad del trastorno metabólico sería proporcional al porcentaje de heteroplasmia de esas mitocondrias<sup>11</sup>. Se ha observado que los episodios “stroke-like” se expresan en situaciones que tienen mayores requerimientos energéticos, como estados infecciosos, crisis convulsivas u otros, que ponen a prueba el balance de ATP en las neuronas.

El seguimiento de estos pacientes por largos períodos (años) con estudios repetidos de RM, imágenes tridimensionales de flujo regional y EEG ha permitido establecer que antes de aparecer algún síntoma deficitario, se pueden encontrar cambios del flujo local y actividad eléctrica localizada de carácter epiléptico. Esta condición epileptógena de las neuronas, se debería al aumento del potasio extracelular, derivado del déficit de ATP que también afecta a los vasos y la glía de la barrera hematoencefálica. La falla energética, alteraría la bomba sodio/potasio del endotelio capilar, gestando el aumento de potasio y la hiperexcitabilidad neuronal que posibilita una actividad epiléptica local no lesional<sup>9,14</sup>.

La predilección del MELAS por el territorio posterior del encéfalo, había sido interpretada como producto de las descritas diferencias de tono vascular, entre la circulación anterior y posterior. Sin embargo, esta condición no sería suficiente para explicar la predilección de los pseudo-infartos por las regiones parietooccipitales, sino que más bien reflejarían la existencia de áreas que tienen mayores requerimientos de ATP<sup>9</sup>.

El deterioro cognitivo observado en estos enfermos, que habitualmente son definidos como demencia, casi nunca tienen un compromiso global de las funciones encefálicas, como ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas. Desde el punto de vista neuropsicológico se ha encontrado que en ellos se alteran funciones visoconstructivas y ejecutivas principalmente. Que denuncian los preferentemente daños focales, del MELAS<sup>16</sup>.

Koo et al, describen cambios estructurales en

las biopsias musculares de pacientes portadores de la enfermedad, que pueden no mostrar fibras raídas, pero presentan predominio de fibras tipo I, que los autores interpretan como compensatorias del trastorno mitocondrial. Porque las fibras tipo I contienen mayor cantidad de mitocondrias que las fibras tipo II. También observan aumento de depósitos de lípidos interfibrilares y la presencia de mitocondrias anómalas<sup>17</sup>.

El compromiso mitocondrial que produce la mutación A3243G puede manifestarse aisladamente también y limitarse a una forma de Oftalmoplegia Externa Progresiva, expresarse como una neuropatía sensitivo-motora, o como una hipoacusia neurosensorial aislada<sup>3</sup>.

La neuropatología de los pseudo-infartos en el MELAS es distinta en los estados crónicos o agudos. En el primero se ven necrosis laminares de la corteza y atrofas sectoriales. Con pérdida neuronal, aumento glial y circunstancial palidez de la sustancia blanca<sup>8</sup>. En cambio las lesiones agudas muestran apoptosis de las neuronas, edema vasogénico y en algunos casos diapedesis de glóbulos rojos perivasculares<sup>14</sup>. Se encuentra en el 50% de los casos “calcificaciones” que afectan especialmente el Pálido<sup>3</sup>. Son depósitos de perlas minerales perivasculares<sup>8</sup>.

El caso presentado es concordante con la hipótesis patogénica que sustenta una citopatía neuronal, originada en el desbalance de ATP de ciertas áreas de la corteza. Esta interpretación se basa en la mejoría clínica completa, en la rápida recuperación de la RM y en la relación temporal con una infección<sup>9</sup>.

## Agradecimientos

Agradecemos a los Drs. Álvaro Erazo y Marcela Legue la cooperación prestada para la obtención del estudio genético.

## Resumen

MELAS es un acrónimo inglés que define la convergencia de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de pseudo-infarto cerebral, descrita por Pavlakis et al, en 1984. Es una enfermedad mitocondrial originada por mutaciones en el genoma mitocondrial materno. Se afectan las funciones aeróbicas como consecuencia del déficit que se produce en la generación de adenosina trifosfato (ATP). El compromiso de los distintos tejidos es variable, debido a la heteroplasmia de la mutación, aunque preferentemente se suelen dañar el tejido muscular y el sistema nervioso central, tejidos con mayores requerimientos energéticos. Presentamos una paciente de 33 años que inicia su enfermedad con un síndrome jaquecoso, seguido de un episodio de pseudo infarto cerebral, en relación a un cuadro infeccioso. Clínicamente, evolucionó con alteraciones visuales y del lenguaje que eran concordantes con las áreas de hipointensidad en ambas cortezas temporales y en la corteza del lóbulo parietal y occipital izquierdo, vistas en la Resonancia Magnética. Varios días después de su ingreso cursó con un estatus epiléptico. Su estudio demostró aumento de la lactoacidemia de reposo (39,7) y de esfuerzo (89,4). En la biopsia muscular se observó la presencia de fibras rojas raídas, al igual que en su madre y hermana menor, ambas asintomáticas. El análisis genético demostró la presencia de la mutación A3243G del genoma mitocondrial, estimada en un 26% del total. La paciente mejoró espontánea y completamente en lo clínico y radiológico, sólo mantuvo una actividad lenta occipital izquierda, de carácter no epiléptico. Se presume que esta alteración mitocondrial podría ser más frecuente de lo detectado en nuestro medio, porque numerosas mujeres podrían ser sólo portadoras asintomáticas (como la madre y hermana de la paciente). Es una patología que debiera investigarse siempre en los accidentes vasculares de jóvenes menores de 40 años, aunque no tengan antecedentes familiares de la enfermedad.

**Palabras clave:** Encefalopatía mitocondrial, Pseudo infartos cerebrales, Miopatía mitocondrial.

## Referencias

1. Pavlakis S, Phillips P, Di Mauro S, De Vivo D, Rowland L. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481-8.
2. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associates with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651-3.
3. Dimauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 276-86.
4. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the Mitochondrial A3243G Trna Leu (UUR) mutation. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 1.
5. Delgado-Sánchez R, Zárate-Moysen A, Monsalvo-Reyes A, Herrero M, Ruiz-Pesini E, López-Pérez M, et al. Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) con la mutación A3243G en el gen ARNt Leu (UUR) del ADNmt en el haplogrupo B2 nativo americano. *Rev Neurol* 2007; 44: 18-22.
6. Mesa T, Hoppe A, Soza M. Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y aparición de accidentes vasculares cerebrales. *Rev Chil Pediatr* 1990;

- 61: 143-8.
7. Kaufmann P, Shungu D C, Sano M C, Jhung S, Engelstad K, Mitsis E, *et al.* Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004; 62:1297-302.
  8. Ito H, Mori K, Harada M, Minato M, Naito E, Takeuchi M, *et al.* Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev* 2008, doi:10.1016/j.braindev.2008.01.003.
  9. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Miyakawa S, Sato M, Yoshii S. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS – Implication of neurovascular cellular mechanism. *Journal of the Neurological Science* 2007; 257: 126-38.
  10. Schapira A. Mitochondrial disease. *Lancet* 2006; 368: 70-82.
  11. Dimauro S, Schon E. Mitochondrial respiratory-chain Diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-68.
  12. Iizuka T, Sakai F, Kau S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003; 61: 1238-44.
  13. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, *et al.* L-Arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64: 710-2.
  14. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, Tsukahara S, Fukuda M, *et al.* Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816-24.
  15. Kamada K, Takeuchi F, Houkin M, Kuriki S, Ogata A, Tashiro K, *et al.* Reversible brain dysfunction in MELAS: MEG, and 1 H MRS analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 675-8.
  16. Sartor H, Loose R, Tucha O, Klein H E, Lange K W. MELAS: a neuropsychological and radiológica l follow-up study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 309-13.
  17. Koo B, Becker L, Chuang S, Merante F, Robinson B, Macgregor D, *et al.* Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like Episodes (MELAS): Clinical, Radiological, Pathological and Genetic observations. *Ann Neurol* 1993; 34: 25-32.

---

Correspondencia:  
 Dr. Luis Cartier R.  
 E-mail: lcartier@med.uchile.cl