

Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y apariencia de accidentes vasculares cerebrales

M.C. Tomás Mesa L.¹; M.C. Arnold Hoppe W.²; M.C. Marcos Soza M.²

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS)

A 12 year old girl with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS) is reported. After a normal childhood, at 9 years of age she developed generalized and hemilateralized seizures. Posteriorly, these episodes became more frequent and were accompanied by headache, homonymous hemianopsia, ataxia, vomiting, photophobia, left hemiparesis, slurred speech and even convulsive status. Laboratory tests evidenced lactic acidosis, brain lucencies at CTScan and ragged skeletal muscle fibers at muscle biopsy.

(Key words: mitochondrial cytopathy, muscular diseases, myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, seizures, stroke.)

Las citopatías mitocondriales, mencionadas por primera vez en 1962 por Luft y Cols.¹, consisten en un grupo de enfermedades multisistémicas con anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias^{2, 4}. En este heterogéneo grupo, las alteraciones comprometen diversos parénquimas y en particular el músculo esquelético. Cuando en estas afecciones existe compromiso encefálico, se habla de encefalomiopatías mitocondriales^{5, 6}.

Presentamos un paciente con encefalomiopatía mitocondrial para destacar las manifestaciones clínicas, el diagnóstico diferencial, pronóstico y el posible mecanismo de la enfermedad.

CASO CLINICO

Niña de 12 años de edad sin antecedentes mórbidos pre y perinatales. Padres y hermana sanos. Desarrollo psicomotor normal hasta el comienzo de la enfermedad actual. Episodios de síndrome bronquial obstructivo a los 16 meses y a los 5 años de edad. A los 8 años tuvo bronconeumonía y a los 10 años glomerulonefritis aguda. Su enfermedad actual comenzó a los 9 años de edad con crisis convulsivas tipo gran mal. El electroencefalograma (EEG) registró comicialidad generalizada y la tomografía axial computadorizada de cerebro (TAC) fue normal (fig. 1). Recibió fenobarbital 5 mg · kg · día a pesar de lo cual las crisis reaparecieron 8 meses después

agregándosele cefalea, náuseas y fotofobia, por lo que se inició tratamiento con ácido valproico, pero luego de 5 meses desarrolló crisis parciales motoras de la hemiparar y la extremidad superior izquierda, con frecuencia semanal, que no respondieron a carbamazepina. En EEG se registraron crisis que se iniciaban en el hemisferio derecho y una nueva tomografía de cerebro (7/87) mostró lesiones hipodensas en los ganglios basales (figura 2).

A la edad de diez y medio años se hospitalizó por estado convulsivo del hemisferio izquierdo acompañado de cefalea, vómitos y fotofobia, hemianopsia homónima izquierda y hemiparesia izquierda. El EEG reveló actividad irritativa de lateralidad cambiante y la TAC de cerebro una lesión hipodensa extensa occipital derecha (figura 3). Los siguientes exámenes dieron resultados normales: electrocardiograma, rastreo metabólico, perfil bioquímico, radiografías de tórax, electromiografía y velocidad de conducción nerviosa. La lactoacidemia de reposo fue de 39,2 mg/dl (N : 5,7 - 22 mg/dl) y postejercicio 59,1 mg/dl. En la biopsia muscular se observaron abundantes fibras rojas desfleccadas (figura 4) y la microscopía electrónica reveló acúmulos de mitocondrias alteradas cuya anomalía consistía en proliferación de mitocondrias aberrantes subsarcolemales y entre las miofibrillas (figura 5). La audiometría demostró hipoacusia sensorio-neural bilateral.

En los últimos 18 meses de evolución la hemianopsia y la hemiparesia disminuyeron, pero han aparecido deterioro intelectual progresivo e intolerancia al ejercicio.

DISCUSION

Las manifestaciones clínicas de esta paciente corresponden al síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios que simulan accidentes vasculares cerebrales o EMMAL (MELAS en inglés), término acuñado en

1. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile.

2. Departamento de Neurología y Neurocirugía, Unidad Enfermedades Neuromusculares. Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile.

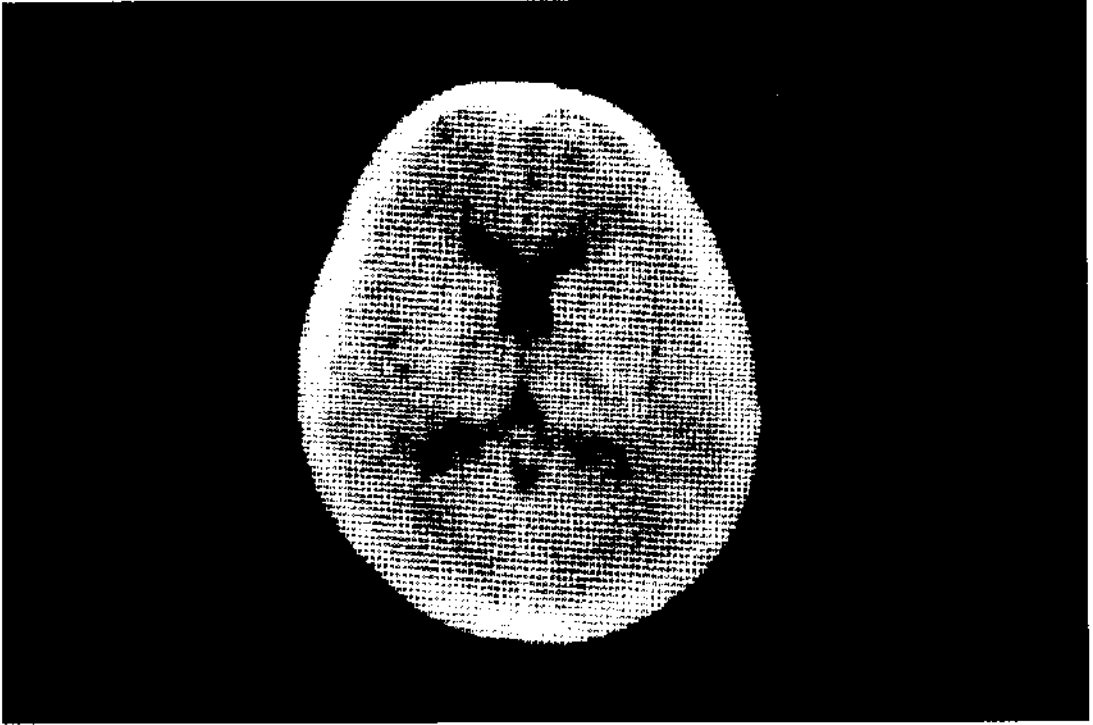


Figura 1: Tomografía axial computadorizada normal a la edad de 9 años.

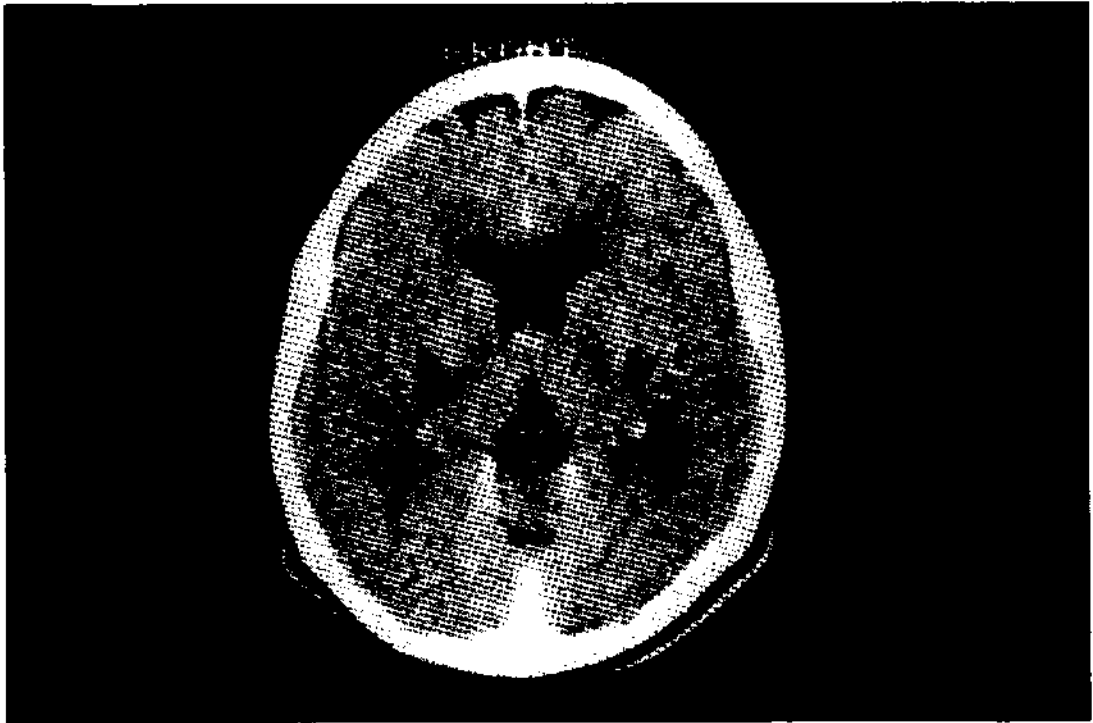


Figura 2: Tomografía axial computadorizada a los 10 años de edad, mostrando lesiones hipodensas en los ganglios basales.



Figura 3: Tomografía axial computadorizada a los 10 1/2 años de edad mostrando extensa lesión hipodensa occipital derecha.



Figura 4: Biopsia muscular mostrando las fibras rojas desflecadas.

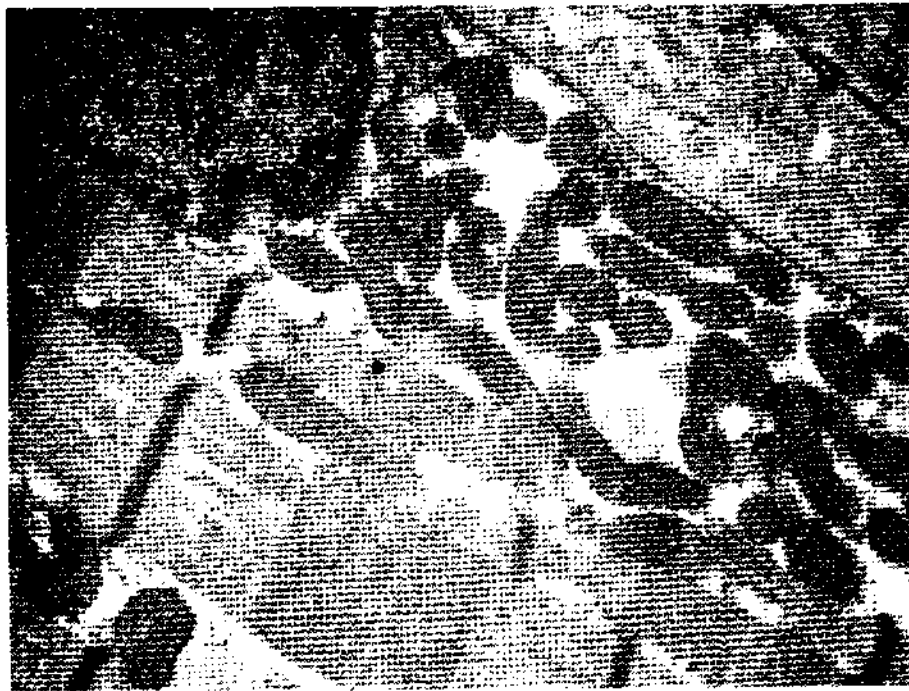


Figura 5: Microscopía electrónica. Acúmulos de mitocondrias aberrantes subsarcolemales y entre las miofibrillas.

1984 por Paulakis y Cols.⁷ y también utilizado por otros autores. Este incluye entre otros elementos, convulsiones, cefaleas, vómitos episódicos, ceguera cortical, deterioro mental progresivo, sordera sensorio-neural, debilidad muscular y retardo de desarrollo estatural¹³.

Las convulsiones son una de las primeras manifestaciones y en 33% de los pacientes su punto de partida se encuentra en el lóbulo occipital. Pueden aumentar en frecuencia, generalizándose o manteniéndose localizadas. En ambos casos se han observado estados convulsivos.

La enfermedad generalmente se inicia en edad escolar en niños con desarrollo previo totalmente normal. El curso del síndrome es progresivo y la evolución variable.

Entre los exámenes de laboratorio más importantes están el ácido láctico en sangre, que se eleva frecuentemente tanto en reposo como en ejercicio; la tomografía axial computadorizada de cerebro (TAC), que puede mostrar calcificaciones, áreas hipodensas o ambas en los núcleos basales o en la sustancia blanca y la biopsia muscular que muestra fibras rojas desfleadas ("ragged red fibers") con la tinción de Gomori Tricomo modificada. Este aspecto se debe a la acumulación de

mitocondrias bajo el sarcolema y entre las miofibrillas. Ellas se tiñen de rojo intenso con esta preparación. Con la tinción de NADH se observa un aumento de la actividad oxidativa. La microscopía electrónica^{3,6} muestra gran cantidad de agregados de mitocondrias, generalmente subsarcolemales, aunque también entre las miofibrillas. Las mitocondrias con frecuencia están aumentadas de tamaño y contienen inclusiones paracrísticas⁸⁻¹⁰.

Desde la perspectiva bioquímica las citopatías mitocondriales han sido clasificadas en varios grupos según si el defecto se localiza en el transporte mitocondrial, en la utilización de sustratos, en el ciclo de Krebs, en el acoplamiento entre fosforilación y oxidación o la cadena respiratoria¹⁴.

En el EMMAL se han descrito defectos en la cadena respiratoria, específicamente en el complejo I o NADH-coenzima Q reductasa y en el complejo IV o citocromo C oxidasa¹¹⁻¹⁵. Nishizawa y Cols.⁴ describieron un trastorno en la utilización del sustrato (defecto de la piruvato deshidrogenasa), combinado con una alteración de la citocromo C oxidasa. Es importante identificar el efecto enzimático específico, dado que con terapia de reemplazo algunas de estas citopatías pueden mejorar^{16,17}.

El cerebro muestra zonas de espongirosis en focos, que se han interpretado como secundarios a isquemia, dispersos pero más abundantes en la sustancia blanca. Además, en los núcleos grises centrales suelen verse calcificaciones⁷.

En las citopatías mitocondriales las características clínicas aisladas no permiten identificar el trastorno metabólico específico, ya que la expresión fenotípica es la misma.

Aparte del EMMAL, existen otras dos citopatías mitocondriales bien sistematizadas (tabla). Algunas características son comunes y otras difieren.

El síndrome Kearns-Sayre se caracteriza por oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentosa y comienzo antes de los 15 años, asociado a alguno de los siguientes elementos: bloqueo de la conducción cardíaca, síndrome cerebeloso o hiperproteínoorraquia. Estos casos son en general esporádicos.

La epilepsia mioclónica con fibras musculares rojas desflecadas o síndrome de Fukubara (síndrome MERRF: mioclonic epilepsy and ragged red fibers, en inglés) se caracteriza por mioclo-

nías, crisis epilépticas y ataxia cerebelosa. Se transmite por herencia materna no mendeliana^{18,19}.

Ambos síndromes, junto al EMMAL, tienen en común ciertos elementos clínicos como talla baja, hipoacusia sensorio-neural y deterioro intelectual. Los exámenes de laboratorio son similares (Ac. láctico, biopsia muscular y tomografía de cerebro), su evolución es en general progresiva.

En el caso clínico que se comenta, llaman la atención el difícil control de la epilepsia y la cefalea de tipo vascular. Es notable la falta de compromiso muscular clínico a pesar de la extensa alteración mitocondrial observada en la biopsia. Este caso es similar a otros recién descritos^{7,19,20}, en los que apareció compromiso muscular tardíamente en la evolución.

También ha sido descrito un síndrome de EMMAL cuyos síntomas iniciales son cefaleas migrañosas y/o epilepsia parcial, que puede llegar a estado de mal epiléptico, donde el compromiso muscular ha aparecido en forma tardía^{7,19}.

Los tres cuadros mencionados pertenecen al conjunto de las citopatías mitocondriales. Creemos que debe pensarse en una enfermedad que

Tabla
Encefalopatías mitocondriales
Características clínicas de tres síndromes representativos,
modificado de Di Mauro y Cols.⁹

Característica	KS	MERRF	MELAS
Oftalmoplejía	+	—	—
Degeneración retinal	+	—	—
Bloqueo cardíaco	+	—	—
Proteínas LCR > 100 mg%	+	—	—
Mioclonías	—	+	—
Vómitos episódicos	—	—	+
Hemianopsia	—	—	+
Hemiparesia	—	—	+
Ceguera cortical	—	—	+
Acidosis láctica	+	+	+
Fibras rojas desflecadas ("Ragged red fibers")	+	+	+
Degeneración espongirosa	+	+	+
Baja estatura	+	+	+
Demencia	+	+	+
Hipoacusia sensorio-neural	+	+	+
Calcificaciones ganglios basales	+	+	+
Ataxia	+	+	—
Convulsiones	—	+	+
Antecedentes familiares	—	+	+

KS = Kearns-Sayre.

MERRF = Mioclonic epilepsy and ragged red fibers (epilepsia mioclónica con fibras rojas desflecadas).

MELAS = Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like syndrome (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios que simulan accidentes vasculares cerebrales).

afecte este organelo en pacientes en edad escolar en que se combinan cefaleas periódicas, epilepsia con mioclonías rebelde a terapia, deterioro intelectual, sordera sensorio-neural, oftalmoplejía externa progresiva, bloqueo de conducción cardíaca y accidentes de tipo cerebrovasculares. En estos casos, al constatar una acidosis láctica, se sospecha una alteración de la cadena respiratoria, lo que induce a buscar fibras rojas desfleadas en la biopsia muscular. El estudio del ácido desoxirribonucleico mitocondrial con enzimas de restricción abre expectativas de un mejor tratamiento en el futuro.

RESUMEN

En una paciente de 12 años de edad, aparentemente sana hasta los 9 años, con epilepsia progresiva, deterioro mental, acidosis láctica y déficit neurológicos que simulaban accidentes cerebrovasculares, la biopsia muscular demostró fibras rojas desfleadas y acúmulos de mitocondrias anormales, confirmando el diagnóstico de encefalomiopatía mitocondrial. Conviene pensar en este grupo de enfermedades en pacientes escolares con cefalea periódica, epilepsia mioclónica que responde mal al tratamiento, hipoacusia sensorio-neural y deterioro mental. Las manifestaciones musculares pueden ser frecuentemente tardías.

(Palabras clave: citopatías mitocondriales, encefalomiopatía mitocondrial, epilepsia, acidosis láctica.)

REFERENCIAS

- Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B.: A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin, with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41: 1776-1804.
- Lyon G., Evrard Ph. *Neuropediatrie*. Masson, París, 1987.
- Di Mauro S., Bonilla E., Zeviani M., Nakagawa M., De Vivo D.: Mitochondrial Myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17: 521-538.
- Nishizawa M., Tanaka K., Schinozawa K. et al. A mitochondrial encephalomyopathy with cardiomyopathy: a case revealing a defect of complex I in the respiratory chain. *J Neurol Sci* 1987; 78: 189-201.
- Scholte H., Hulsmann W., Luyt-Houwen I., Stinis J. and Jennekens F.: Mitochondrial myopathies. *Biochem Soc Trans* 1985; 13: 643-645.
- Shapiro Y., Harel S., Russel A.: Mitochondrial encephalopathy: a group of neuromuscular disorders with defect in oxidative metabolism. *ISR J Med Sci* 1977; 13: 161-164.
- Pavakis S., Phillips P., Di Mauro S., De Vivo D., Rowland L.: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 418-488.
- Egger J., Lake B., Wilson J.: Mitochondrial cytopathy: a multisystem disorder with ragged red fibers on muscle biopsy. *Arch Dis Child* 1981; 56: 741-752.
- Fukuhara N., Tokiguchi S., Shirakawa S., Tsubaki T.: Myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers. Light and electromicroscopic studies of two cases and review of the literature. *Neurol Sci* 1980; 47: 117-133.
- Farrants G., Hovmoller S., Stadhouders A. M.: Two types of mitochondrial crystals in diseased human skeletal muscle fibers. *Muscle & Nerve* 1988; 11: 45-55.
- Di Mauro S., Nicholson J., Hays A. et al.: Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome C oxidase deficiency. *Ann Neurol* 1983; 14: 226-234.
- Riggs J., Schochet S., Fakadej A. et al.: Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate cytochrome-C reductase activity. *Neurology* 1984; 34: 48-53.
- Holliday P., Climie A., Gilroy J., Mahmud M.: Mitochondrial myopathy and encephalopathy: Three cases a deficiency of NADH-CoQ-dehydrogenase? *Neurology* 1983; 33: 1619-1622.
- Gabreels F., Prick M., Trijbels J.: Defects in citric acid cycle and the electron transport chain in progressive polydystrophy. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 145-154.
- Kretzschmar H., Dearmond S., Koch T. et al.: Pyruvate dehydrogenase complex deficiency as a cause of subacute necrotizing encephalopathy (leigh disease). *Pediatric* 1987; 79: 370-373.
- Bresolin N., Bet L., Binda A. et al.: Clinical and biochemical correlations in mitochondrial myopathies treated with coenzyme Q10. *Neurology* 1988; 38: 892-899.
- Przyrembel H.: Therapy of mitochondrial disorders. *J Inher Metab Dis* 1987; 10: 129-146.
- Egger J., Wilson J.: Mitochondrial inheritance in a mitochondrial mediated disease. *N Engl J Med* 1983; 309: 142-146.
- Montagna P., Gallasi R., Medori R. et al.: MELAS syndrome: characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission. *Neurology* 1988; 38: 751-754.
- Destée A., Martin J., Muller J. et al.: Myopathie mitochondriale: Encéphalopathie avec acidose lactique et infarctus cérébraux. *Rev Neurol (Paris)*, 1989; 45: 37-48.