

MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos

Á. GÓMEZ SEIJO^a, M.J. CASTRO ORJALES^a Y J.A. PASTOR BENAVENT^b

^aServicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

El accidente cerebrovascular en adultos jóvenes no es infrecuente y las causas más comunes son la embolia cardíaca, la disección arterial y la migraña. La etiología desconocida, a pesar de estudios exhaustivos, está descrita en la literatura en aproximadamente un tercio de los pacientes menores de 45 años.

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *stroke-like* (MELAS) puede presentarse con síntomas que simulan un ic-tus. Los episodios *stroke-like* generalmente afectan a la parte posterior del cerebro y los mecanismos básicos del insulto pueden ser metabólicos más que isquémicos.

Describimos el caso de un paciente de 18 años que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos debido a un cuadro brusco de ceguera. El estudio oftalmológico fue normal y los estudios de neuroimagen mostraron infartos en ambos lóbulos occipitales.

Exponemos los diferentes aspectos clínicos, métodos diagnósticos, terapéuticos y pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: MELAS, enfermedades mitocondriales, ic-tus, mutación A3243G.

MELAS: DIAGNOSTIC KEYS AND TREATMENT IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Cerebrovascular accident in young adults is not rare and the most common causes are: cardiac embolism, arterial dissection and migraine. The unknown etiology, in spite of extensive studies, is described in the literature in about one third of patients under 45 years of age.

The mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) may occur with symptoms that simulate a stroke. The «stroke-like» episodes generally affect the posterior part of the brain and the basic insult mechanisms may be metabolic more than ischemic.

We describe the case of an 18-year old patient who was admitted to the Intensive Care Unit due to a sudden picture of blindness. The ophthalmologic study was normal and the neuroimaging studies showed infarction in both occipital lobules.

We explain the different clinical features, diagnostic, therapeutic and prognostic methods of the disease.

KEY WORDS: MELAS, mitochondrial diseases, stroke, mutation A3243G.

Correspondencia: Dr. A. Gómez Seijo.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Cristal. Complejo Hospitalario de Ourense.
C/ Ramón Puga, 52-54.
32005 Ourense. España.
Correo electrónico: gomezseijo@hotmail.com

Manuscrito aceptado el 22-XII-2007.

INTRODUCCIÓN

La patología cerebrovascular en adultos jóvenes no es una entidad infrecuente, siendo los principales factores etiológicos la embolia de origen cardíaco, la disección arterial y la migraña¹⁻⁴. Según el *Lausanne Stroke Registry*, de 1.638 pacientes con un primer ic-tus, el 12% tenía menos de 45 años y aproximadamente en un 23% no se consiguió identificar la etiología^{1,3}.

Ante un paciente joven con ictus recurrente de causa desconocida, con afectación fundamentalmente de territorio parietooccipital o temporal posterior, se debe descartar la posibilidad de enfermedades mitocondriales como causa subyacente^{5,6}. Majamaa et al encuentran que un 6% de los menores de 45 años con ictus occipital es portador de una mutación de ADN mitocondrial (ADNmt) en posición 3243^{7,8}.

Se describe el caso de un adulto joven que presentó un cuadro agudo de ceguera.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 18 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés ni hábitos tóxicos, que acude al hospital por un cuadro súbito de cefalea, vómitos y visión borrosa que evoluciona rápidamente a ceguera y que se instauró tras consumo moderado de alcohol. No se constató otro factor predisponente en días previos.

En la exploración física presentaba fiebre de 38,5°C y presión arterial de 140/80 mmHg. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal eran normales. En la exploración neurológica el paciente se encontraba consciente y orientado, con lenguaje conservado, con movilidad de las extremidades de forma simétrica y con fuerza y sensibilidad conservadas; los reflejos osteotendinosos estaban presentes; no presentaba disimetrías ni ataxia; las pupilas eran reactivas a la luz y simétricas pero presentaba un cuadro de pérdida de visión en ambos ojos con nistagmo horizontal.

Fenotípicamente presenta un aspecto marcadamente infantil, con hipogonadismo e hipertricosis, delgadez importante, destacando unas extremidades largas y con escasa masa muscular, aunque sin presentar debilidad ni fasciculaciones.

En las pruebas complementarias destacaba en la analítica sanguínea: leucocitosis de 20.200 células/ μ l con 95% de neutrófilos, lactato deshidrogenasa (LDH) 587 UI/l, GOT 47 UI/l, GPT 41 UI/l, creatinofosfoquinasa (CPK) 522 UI/l, CPK MB 32. Ácido láctico 63,4 mg/dl (rango normal: 3,6-18). En líquido cefalorraquídeo (LCR): 0 hematíes/ mm^3 , 1 leucocito/ mm^3 , glucosa 98 mg/dl (glucemia 130 mg/dl) y proteínas 52 mg/dl. El electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax no mostraban alteraciones. En la gasometría arterial respirando aire ambiente: pH 7,28, pO_2 103 mmHg, pCO_2 24 mmHg, HCO_3^- 11 mmol/L, EB -13 mmol/L, saturación O_2 98%. El despistaje de tóxicos fue negativo para: salicilatos, paracetamol, benzodiacepinas, antidepresivos tricíclicos y barbitúricos. En el estudio oftalmoscópico se evidenciaron papilas y polo anterior normal, nistagmo horizontal y fondo de ojo normal. En la tomografía axial computarizada (TAC) craneal había ausencia de lesión aguda significativa, en particular de la vía óptica, con calcificaciones en los núcleos de la base y calcificación selar con quiasma sin lesión.

Ante un cuadro de ceguera con alteraciones metabólicas que se instaura tras consumo de alcohol, se consideró la posibilidad de intoxicación por metanol,

por lo que se inició tratamiento con etanol intravenoso y hemodiafiltración veno-venosa continua que se interrumpió a las 40 horas de haberse iniciado, debido a la ausencia de metanol en sangre.

Durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se mantuvo hemodinámicamente estable y afebril. A las 30 horas de su ingreso comienza a presentar mejoría de su cuadro, siendo capaz de ver los objetos e incluso leer de modo aceptable. Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral que demostró la existencia de infartos corticales occipitales bilaterales. Ante las características del caso se sospechó patología mitocondrial, por lo que se realizó biopsia muscular donde se visualizaron fibras rojo rasgadas con la técnica tricrómica de Gomori. En el estudio histoquímico se usó la técnica succinato deshidrogenasa, con la que se demostraron agregados mitocondriales en la periferia de las fibras musculares. El estudio bioquímico de la cadena respiratoria evidenció déficit de los complejos I y IV. Lamentablemente no fue posible hacer estudio de genética mitocondrial y dada la agresividad de la prueba se decidió no repetir la biopsia muscular en la fase aguda.

Una vez dado de alta de UCI presentó de nuevo, 72 horas después, sensación de luces destelleantes y evolucionó nuevamente a la ceguera. Se inició en ese momento tratamiento con coenzima Q10, pero persistió la ceguera al alta hospitalaria.

En el seguimiento y estudio posterior del enfermo se le realizó una TAC cerebral a la madre (de 52 años, con diabetes mellitus insulín dependiente e hipoacusia grave), que presentó también calcificaciones en ganglios de la base.

DISCUSIÓN

Las miopatías mitocondriales se originan por mutaciones en genes del ADN nuclear o mitocondrial, que ocasionan trastornos del metabolismo oxidativo mitocondrial y afectación multisistémica. Las enfermedades mitocondriales que cursan con alteraciones cerebrovasculares se clasifican en tres tipos: MERRF (*myoclonic epilepsy and ragged-red fibers*), síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, degeneración retiniana y alteraciones de la conducción cardíaca) y MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*).

La primera descripción del síndrome MELAS fue hecha por Pavlakis et al en 1984 y se define por ser uno de los síndromes mitocondriales multisistémicos que se asocia a accidentes cerebrovasculares antes de los 40 años, encefalopatía caracterizada por crisis epilépticas focales o generalizadas, acidosis láctica y fibras rojo rasgadas en la biopsia muscular⁹. Dicho síndrome está causado por diferentes mutaciones puntuales del ADNmt cuya herencia es materna, siendo la más frecuente (80-85%) la que se localiza en posición A3243G del ARNt^{L.eu(UUR)} del ADNmt⁶.

Los criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome MELAS incluyen siempre los episodios que

simulan ictus y que no se corresponden con territorios vasculares; consisten en déficit neurológicos focales de instauración brusca, con predilección por el área occipital y que ocasionan déficits visuales, aunque también pueden aparecer trastornos motores, sensitivos o del lenguaje. El curso progresivo de los episodios *stroke-like* determina multiinfartos cerebrales que llevan al deterioro cognitivo. Además de estos episodios, otros síntomas y signos de la enfermedad son: debilidad muscular, crisis epilépticas, demencia, vómitos episódicos, acidosis láctica, historia familiar positiva, fibras rojo rasgadas, degeneración espongi-forme, calcificación de ganglios basales, estatura corta, hipoacusia neurosensorial de origen coclear y cefalea hemisférica^{5,6,9-11}.

Para el diagnóstico de este síndrome es necesario un alto índice de sospecha clínica. En cualquier adulto joven que presenta ictus isquémicos recurrentes en localización posterior, de etiología desconocida, sin correspondencia con territorios vasculares, es prioritario descartar la existencia de una patología mitocondrial. La anamnesis de los antecedentes familiares por vía materna es de gran relevancia. En nuestro caso, la madre presentaba diabetes e hipoacusia; este fenotipo se asocia habitualmente a una mutación en posición 3243 del ADNmt^{12,13}.

En el diagnóstico diferencial hay que descartar otras posibles causas de ictus isquémico en pacientes jóvenes como: arteriopatía (ateroesclerótica y no aterosclerótica), migraña, trauma (diseccción, trombosis), trombosis venosa, enfermedades hematológicas (hiperviscosidad, coagulopatía, anemia), cardiopatía (fibrilación auricular, valvulopatía, tumores cardíacos, defectos septales auriculares y ventriculares, enfermedad de Chagas), enfermedades pulmonares (tromboembolia pulmonar, malformación o fístula arteriovenosa, síndrome Rendu-Osler-Weber), otros fenómenos embólicos (embolia grasa y aérea) y otras¹⁻⁴.

Las pruebas complementarias que nos pueden ayudar a diagnosticar esta entidad son:

1. Analíticas (elevación de ácido láctico, piruvato y alanina en sangre y en LCR, aminoaciduria en orina y análisis de ADNmt en células sanguíneas).
2. Las pruebas de imagen, como son la TAC y RMN cerebral.
3. Técnicas histoquímicas que ponen de manifiesto la existencia de fibras rojo rasgadas que se corresponden con fibras musculares que presentan alteraciones en el número, disposición, forma y estructura interna de las mitocondrias.
4. Pruebas electroencefalográficas que demuestran la existencia de ondas lentas difusas o actividad epiléptica.
5. Pruebas electromiográficas que son útiles para detectar las zonas más afectadas y biopsiarlas.
6. El estudio genético^{5,6,9-11,14}.

El tratamiento de este cuadro se basa por una parte en medidas preventivas de la acidosis láctica desencadenada en situaciones de elevado gasto energético o precipitadas por fármacos y, por otra parte, en un tratamiento farmacológico paliativo con coenzimas respiratorias o fármacos que suplen el déficit en

la fosforilación oxidativa. También está en estudio el empleo de bicarbonato intravenoso y corticoides en la fase aguda del ictus^{5,14,15}.

Dado el carácter crónico, degenerativo y grave de la enfermedad, con compromiso multisistémico, los pacientes afectos, a menudo, precisan ingreso en una Unidad de Medicina Intensiva para el correcto manejo de cuadros de insuficiencia respiratoria, anomalías metabólicas y alteraciones neurológicas que complican el curso de las miopatías mitocondriales. Howard et al¹⁵ recogen 11 pacientes con miopatías mitocondriales ingresados en UCI, siendo los principales motivos de admisión: a) la insuficiencia respiratoria secundaria a múltiples factores como debilidad muscular, aspiración, bronconeumonía y alteraciones del centro respiratorio; b) el estatus epiléptico secundario a infecciones intercurrentes o episodios *stroke-like*, y c) trastornos metabólicos como la acidosis láctica que se desarrolla en las enfermedades mitocondriales debido al defecto metabólico en la cadena respiratoria y a la disminución de la capacidad del hígado para metabolizar el lactato en condiciones de acidosis grave. Un dato relevante en este estudio es el hecho de que 7 pacientes precisaron ventilación mecánica durante su estancia en UCI, de los que 3 fueron subsidiarios de ventilación domiciliaria y 4 fallecieron.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, Klopstock et al¹⁶ recogen una serie de 9 pacientes con MELAS, siendo la edad media del fallecimiento alrededor de los 34 años, y las causas de mortalidad más frecuentes las médicas (fracaso cardiopulmonar, embolismo pulmonar, fracaso renal, alteraciones metabólicas) frente a las complicaciones neurológicas (estatus epiléptico).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurologic Clinics*. 1992;10:113-22.
2. Hilton-Jones D, Warlow CP. The causes of stroke in the young. *J Neurol*. 1985;232:137-43.
3. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Early CJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology*. 1998;50:890-4.
4. Biller J, Adams HP. Diagnosis of stroke in young adults. *Stroke*. 1987;18:141-51.
5. Irimia P, Oliveros-Cid A, Martínez-Vila E. Enfermedades mitocondriales e ictus. *Rev Neurol*. 1998;26 Supl 1:S99-106.
6. Coelho-Miranda L, Playan A, Artuch R, Vilaseca MA, Colomer J, Briones P, et al. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) en edad pediátrica con la mutación A3243G en el gen ARNtLeu(UUR) del ADN mitocondrial. *Rev Neurol*. 2000;31:804-11.
7. Majamaa K, Turkka J, Kärppä M, Winqvist S, Hassinen IE. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology*. 1997;49:1331-4.

8. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärppä M, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *Am J Hum Genet.* 1998;63:447-54.
9. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol.* 1984;16:481-8.
10. López de Munain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol.* 1998;26 Supl 1:S9-14.
11. Cabello A, Navarro C, Ricoy JR. Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. *Rev Neurol.* 1998;26 Supl 1:S44-9.
12. Choo-Kang ATW, Lynn S, Taylor GA, Daly ME, Sihota SS, Wardell TM, et al. Defining the importance of mitochondrial gene defects in maternally inherited diabetes by sequencing the entire mitochondrial genome. *Diabetes.* 2002;51:2317-20.
13. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-Laforgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134:721-8.
14. Singhal N, Gupta BS, Saigal R, Makkar J, Mathur R. Mitochondrial diseases: an overview of genetics, pathogenesis, clinical features and a approach to diagnosis and treatment. *J Postgrad Med.* 2000;46:224-30.
15. Howard RS, Russell S, Losseff N, Harding AE, Morgan Hughes J, Wiles CM, et al. Management of mitochondrial disease on an intensive care unit. *Q J Med.* 1995;88:197-207.
16. Klopstock T, Jaksch M, Gasser T. Age and cause of death in mitochondrial diseases. *Neurology.* 1999;53:855-7.