



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios stroke-like: síndrome MELAS.

Sandra Lemée Ramírez

Director: Dra. Blanca Conde Guerri



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Curso académico 2014-2015

ÍNDICE:

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Caso clínico.....	6
Discusión.....	8
- Métodos de diagnóstico.....	14
- Tratamiento.....	21
Conclusión.....	26
Material y método.....	26
Glosario.....	27
Bibliografía.....	28

Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios stroke-like: síndrome MELAS.

Resumen

Las enfermedades mitocondriales son patologías aparentemente infrecuentes y catalogadas en muchos casos como enfermedades raras. Sin embargo, son uno de los trastornos del metabolismo más frecuentes, afectando generalmente a población joven y aparentemente sana. Su etiología reside en el genoma mitocondrial descrito hace más de cuarenta años, aunque solo en las últimas dos décadas se han comenzado a describir mutaciones en el mismo, así como las enfermedades a las que conducen. En este trabajo hablaremos concretamente del MELAS, una enfermedad mitocondrial multisistémica de curso progresivo cuyo espectro clínico es especialmente amplio. Se caracteriza principalmente por cuadros de miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios “stroke-like”, con una infinita variedad de matices y alteraciones añadidas en su evolución. Por la gran variedad de presentaciones clínicas que la caracteriza, es una patología de diagnóstico complicado, infradiagnosticada y poco estudiada, sin un tratamiento disponible claramente eficaz.

Esta revisión sobre el síndrome MELAS versará sobre el conjunto de la enfermedad, ilustrándolo con un caso de una paciente que presenta un cuadro típico. Veremos la patogenia, formas de presentación, clínica, diagnóstico y tratamiento disponible, con el objetivo de que las enfermedades mitocondriales se tengan en cuenta para establecer un diagnóstico diferencial en aquellos pacientes que habitualmente pasan la mayor parte de su vida sin un diagnóstico concreto.

Palabras clave: Síndrome MELAS, enfermedades mitocondriales, trastornos neurometabólicos.

Abstract

Mitochondrial diseases are an apparently infrequent group of disorders that are often described as rare diseases. However, they represent one of the most frequent metabolic disorders and they affect mainly the young population that was expected to be in good health. Its etiology relies on the mitochondrial genome, that was described forty years ago. It was only in the past two decades when mutations in this DNA began to be described, as well as the diseases they lead to. In this article we will talk about MELAS syndrome, a multisystemic mitochondrial disease that follows a progressive course, whose clinical expression is particularly wide. It mainly presents with miopathy, encefalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, as well as many other alterations that can appear as well. Therefore, for its wide variety of clinical presentations, it's a condition with a complicated diagnosis, that remains frequently unreached and that has no fully effective treatment.

The aim of this revision is to explain this disease, while illustrating it with a typical clinical case. We will see its etiology, ways of outbreak, clinical presentation, diagnosis and available treatment, insisting on the importance of suspecting this kind of pathology, so that patients don't have to spend so many years without a concrete diagnosis.

Key words: MELAS syndrome, mitochondrial diseases, neurometabolic disorders.

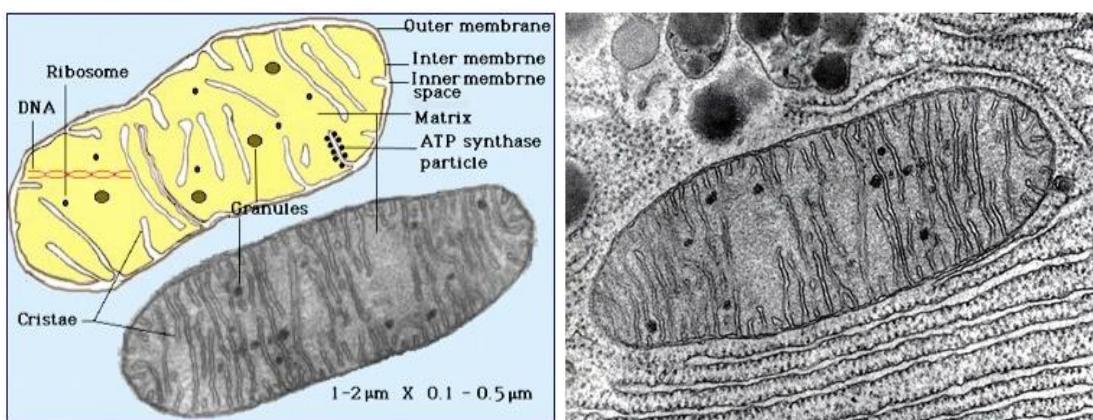
Introducción

El síndrome MELAS, llamado así por sus acrónimos en inglés “Mitochondrial Miopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes” es una enfermedad que pertenece a la familia de las enfermedades mitocondriales, siendo una de las más frecuentes de este tipo y la más empleada como modelo para el estudio de estas patologías [1]. Los primeros casos, hallados en niños, fueron descritos en 1975 [2] y Pavlakis describió el síndrome en 1984 [3].

Debido a la variabilidad fenotípica de la enfermedad, los estudios de prevalencia son difíciles de llevar a cabo por lo que no existen datos exactos a nivel mundial. Existen diferentes estudios que nos dan una visión aproximada de la prevalencia, aunque la variabilidad geográfica es significativa. Los primeros estudios daban una prevalencia de la principal mutación del MELAS de 16,3/100.000 en la población adulta finlandesa (IC 95% 11.3-21.4) [4], cifras más elevadas de hasta 236/100.000 en la población caucásica australiana en 2006, que fue mucho más elevada que las encontradas previamente [5] o en Inglaterra, donde la prevalencia es mínima (1/100.000) [6]. La prevalencia más frecuentemente aceptada en nuestro medio es de 16/100.000 [7], [8]. Aunque pueden parecer datos poco llamativos, hay que destacar que las enfermedades mitocondriales son la causa más frecuente de enfermedad neurometabólica en niños y adolescentes [6] y una categoría importante en los trastornos neurogenéticos del adulto. [4]

Teniendo ya esta visión epidemiológica comenzaremos su descripción hablando del orgánulo que la causa: la mitocondria.

Recordemos con este esquema la estructura de la mitocondria: es un orgánulo alargado, rodeado por dos membranas, una externa permeable y una interna mucho más selectiva.



En la mitocondria encontramos una amplia cantidad de proteínas constituyentes de vías metabólicas esenciales como la cadena transportadora de electrones, el complejo enzimático responsable de la fosforilación oxidativa (responsable de la síntesis de ATP). La mitocondria es la responsable de proporcionar energía a la célula en forma de ATP mediante dicha oxidación. Así, en su espacio interno o matriz tienen lugar los procesos de beta oxidación de los ácidos grasos y el ciclo de Krebs. La fosforilación oxidativa y el transporte de electrones a través de la cadena respiratoria así como procesos del metabolismo del hierro se realizan en las crestas mitocondriales. [1], [9] Como vemos, sus funciones son amplias, aunque generalmente hablamos de enfermedad mitocondrial cuando se ve afectada la fosforilación oxidativa. [1]

Como particularidad, destaca que la mitocondria tiene su propio material genético, el ADN mitocondrial, cuya herencia es materna. Las mutaciones en este ADN pueden dar origen a las enfermedades mitocondriales, de las cuales hay descritas más de un centenar. Además, estas mutaciones son relativamente frecuentes ya que el ADN mitocondrial se encuentra desprotegido de la acción de los radicales libres, y por tanto tiene una mayor tasa de mutación que el ADN nuclear. [6]

El ADN mitocondrial codifica un total de 37 genes: 2 ARN ribosomales, 22 ARN de transferencia y 13 polipéptidos, siendo todos ellos parte de la cadena respiratoria. El resto de enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el ADN nuclear. Existen dos características importantes del ADN mitocondrial que lo distinguen del ADN nuclear: la poliplasmia y la heteroplasmia. La poliplasmia se refiere a la existencia de múltiples copias de ADNm, mientras que la heteroplasmia se refiere a la diferente proporción de genoma mitocondrial mutado presente en cada célula, tejido o paciente [9], [10]. Además, el ADN mitocondrial se hereda de una forma especial: es una herencia exclusivamente materna. Esta peculiar forma de herencia se debe a la aportación exclusiva de mitocondrias por parte del gameto femenino al zigoto, lo que posibilita la afectación de todos los descendientes de una madre afecta, e impide que los varones puedan transmitir un trastorno de este tipo a su descendencia [9]. El ADNm paterno no será heredado por la descendencia ya que en el gameto masculino las mitocondrias se encuentran mayoritariamente en la cola del espermatozoide y ésta no participa en la fecundación. [8]

En las enfermedades mitocondriales existen mutaciones en el ADNm que producen alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial lo que lleva a un fracaso de la fosforilación oxidativa y por tanto en la producción de ATP, es decir, de energía. Esta falta de ATP es la principal causa de la fisiopatología propia de las enfermedades,

aunque también aparecerán otros efectos metabólicos [11]. Estas enfermedades se caracterizan por poseer un curso progresivo y ser multisistémicas, aunque los síndromes definidos suele afectar a un grupo característico de órganos o estructuras, que serán aquellos que mayor demanda de ATP precisen. Hay descritas más de un centenar de mutaciones que conducen a diferentes patologías, afectando más frecuentemente a músculo esquelético, riñón, hígado o sistema nervioso central, por ser los tejidos (en especial el nervioso y el muscular) que más energía demandan. Sin embargo, la posible afectación de cualquier tejido lleva al gran abanico de variables clínicas que se observan. [4], [12]

Tenemos por tanto un grupo de enfermedades, las mitocondriales, con un pequeño orgánulo responsable, la mitocondria. Hemos visto la función mitocondrial y la consecuencia fisiopatológica de la mutación de su ADN; veamos de qué manera se traduce esta alteración en el paciente afecto de esta patología.

El síndrome MELAS agrupa pacientes con un trastorno mitocondrial neurodegenerativo que incluye un amplio abanico de presentaciones clínicas, siendo lo más frecuente los trastornos que dan nombre al síndrome: encefalopatía, miopatía, acidosis láctica y episodios que semejan accidentes cerebrovasculares, llamados stroke-like en inglés [13]. El 80% de estos pacientes presentan una determinada mutación en el ADN mitocondrial, siendo el resto de mutaciones menos frecuentes. De las más de 200 mutaciones del ADN mitocondrial descritas, sabemos que hasta 30 de ellas generan el síndrome MELAS [1]. Más concretamente, se descubrió en 1990 [5] que la mutación más frecuente del MELAS se sitúa a nivel del gen MT-TL1, descrita como una sustitución de adenosa por guanina en el par de bases 3243 y que se denomina por tanto 3243 A→G. Este gen codifica para el ARNtLeu(UUA/UUG) [14]. La mutación provoca una modificación de la estructura del ARNt que impide la correcta traducción en el ribosoma y la consiguiente alteración de los componentes de la cadena transportadora de electrones codificados en el ADN mitocondrial lo que lleva finalmente a una producción deficiente de ATP. [10]

A continuación veremos un caso clínico que ilustra un clásico debut de esta patología, donde será importante resaltar lo inespecífico del cuadro y por otra parte los datos de alarma que deben hacernos sospechar.

Caso clínico

Presentación del caso: Mujer de 19 años que acude a urgencias por vómitos de tres días de evolución y dificultades para el habla en las últimas horas así como torpeza y debilidad muscular. Durante su observación en urgencias presenta una crisis convulsiva parcial secundariamente generalizada.

Antecedentes familiares y personales:

Antecedentes familiares: Familia de origen Ecuatoriano. En la rama materna de la paciente destacan antecedentes de diabetes e hipoacusia, sin otros hallazgos de interés. Un hermano pequeño, sano. Abuela materna fallecida tempranamente por enfermedad mental no filiada, la madre de la paciente así como su tío padecen diabetes mellitus tipo 1. Padre fallecido 10 años antes por accidente laboral, sin antecedentes aparentes.

Antecedentes personales: No alergias conocidas, no patologías de interés. Refiere historia prolongada de migraña y fatiga crónica aunque no ha acudido al especialista anteriormente por este motivo. No toma medicación antimigrañosa. Refiere que en la infancia siguió controles en su país por talla baja. Retraso escolar. Recientemente ha emigrado a España con su familia desde Ecuador, por lo que no se dispone de historia clínica pediátrica.

Anamnesis y exploración: Normocoloreada, ligeramente deshidratada, consciente, orientada en tiempo y espacio. Datos antropométricos: 1,55m, 54 kg. Tensión Arterial: 130/80 y temperatura: 36,6°C. Destaca hipertricosis, la paciente refiere historia menstrual normal 3-4/30 y cuenta que su madre “también tiene mucho vello”.

Exploración física: Exploración neurológica con pares craneales normales, pupilas isocóricas, normorreactivas, reflejos presentes, fuerza 3/5 en manos y 4/5 en piernas, sensibilidad conservada. Impresiona de hipofrenia, con movilidad y habla lentas. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, normoventilación de ambos campos pulmonares. Auscultación cardiaca con ruidos rítmicos a 90 lpm, sin soplos ni extrasístoles. Abdomen blando y depresible, ligeramente doloroso a la palpación profunda. No masas ni megalias. Murphy y Blumberg negativos.

Pruebas complementarias: Se realiza un electrocardiograma que se informa como normal, una gasometría arterial que presenta acidosis metabólica, pH: 7,32 con anion GAP elevado y bicarbonato de 18. Lactato de 4,8.

Analítica sanguínea sin otras alteraciones que las previas. Hemograma normal con hematocrito de 42%, hemoglobina de 12mg/dl, fórmula leucocitaria normal.

La paciente se recupera correctamente de la crisis epiléptica, se administra diazepam. Se solicita EEG, TAC craneal y punción lumbar con los siguientes resultados.

TAC: pequeñas lesiones inespecíficas cortico-subcorticales a nivel parietooccipital, con hallazgos inespecíficos

EEG: actividad aguda epileptógena en región parieto-occipital

LCR: líquido claro, no proteinorraquia ni glucorraquia. Lactato 5,9

Sospecha diagnóstica: Se consulta con el neurólogo de guardia, quién establece la sospecha patología mitocondrial por lactato elevado y cuadro clínico. Durante el ingreso se realiza la RMN, que apoya la sospecha de patología mitocondrial:

RMN: Realizada durante el ingreso en Neurología. Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR. En sustancia blanca, hiperintensidad parieto-occipital en FLAIR que no se corresponde con territorio vascular.

Por ello, se realizó una biopsia muscular que se informó como miopatía con presencia de fibras rojo rasgadas e inclusiones lipídicas en la tinción tricrómico de Gomori.

Diagnóstico: Se realizó PCR que informó de la presencia de la mutación 3243 A→G, que junto con los antecedentes y cuadro clínico llevó al diagnóstico de síndrome MELAS.

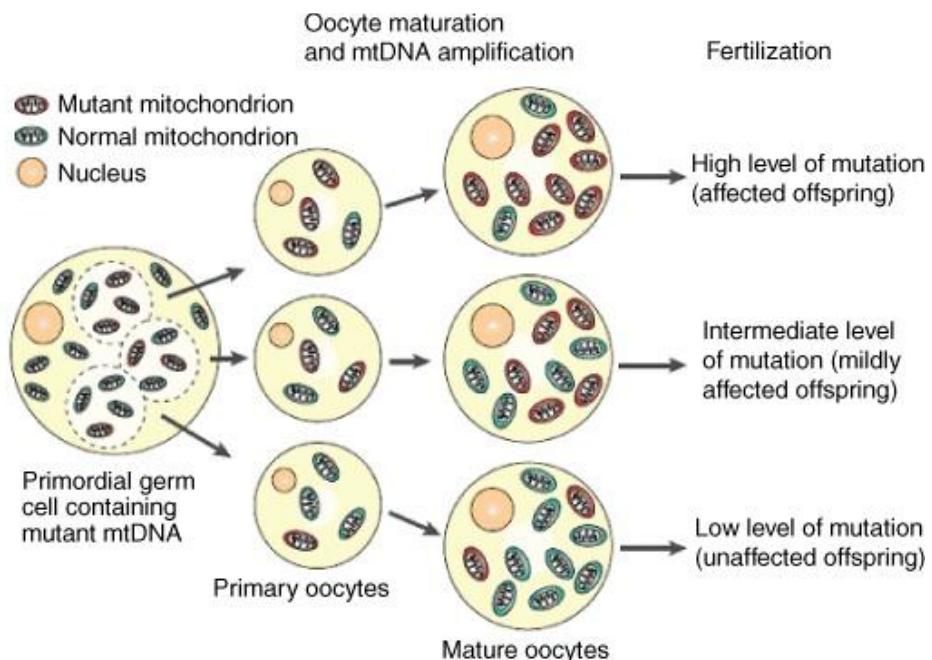
Seguimiento: Tras el alta no hubo complicaciones a nivel neurológico, aunque apareció una diabetes, no conocida previamente, que requirió tratamiento con insulina. No se observaron déficits neurológicos residuales. La paciente evoluciona correctamente, sin otros datos de interés. Se le informó del asesoramiento genético que podría recibir en el momento que desease descendencia.

Es importante resaltar que si, como en este caso, la paciente es mujer debe quedar perfectamente informada de los mecanismos de herencia de esta patología y se le deben ofrecer alternativas de asesoramiento genético, que principalmente versará sobre la fecundación in vitro con óvulo de donante.

Discusión

La patogenia del síndrome MELAS, como enfermedad mitocondrial, radica en la presencia de ADN mitocondrial mutado. En pacientes con este tipo de alteraciones, el ADN mutado coexiste con material genético sano, por lo que los niveles de producción de energía en forma de ATP pueden mantenerse. Sin embargo, si estos niveles descienden hasta un nivel que sobrepasa el umbral que requieren los tejidos se expresará la enfermedad en el paciente. Este nivel umbral representa la proporción mínima de ADN mitocondrial mutado necesaria para alterar el metabolismo a un nivel que afecte a la función de un órgano o tejido [6], [15]. Es decir que la expresión fenotípica de una mutación del ADN mitocondrial no sigue las reglas de la herencia mendeliana y depende en gran medida de las proporciones de ADN mitocondrial normal y mutado que existen en un tejido en particular, por la característica heteroplasmia que hemos comentado anteriormente. [15]

En el siguiente esquema vemos las diferentes opciones de herencia desde una célula germinal que contiene ADN mitocondrial mutado, y como puede haber diferentes niveles de mutación en la descendencia.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Los pacientes que padecen MELAS con niveles más o menos significativos de ADNm mutado presentan una afectación más llamativa a nivel del tejido cerebral y muscular, que son dos de los tejidos del organismo que más energía demandan.

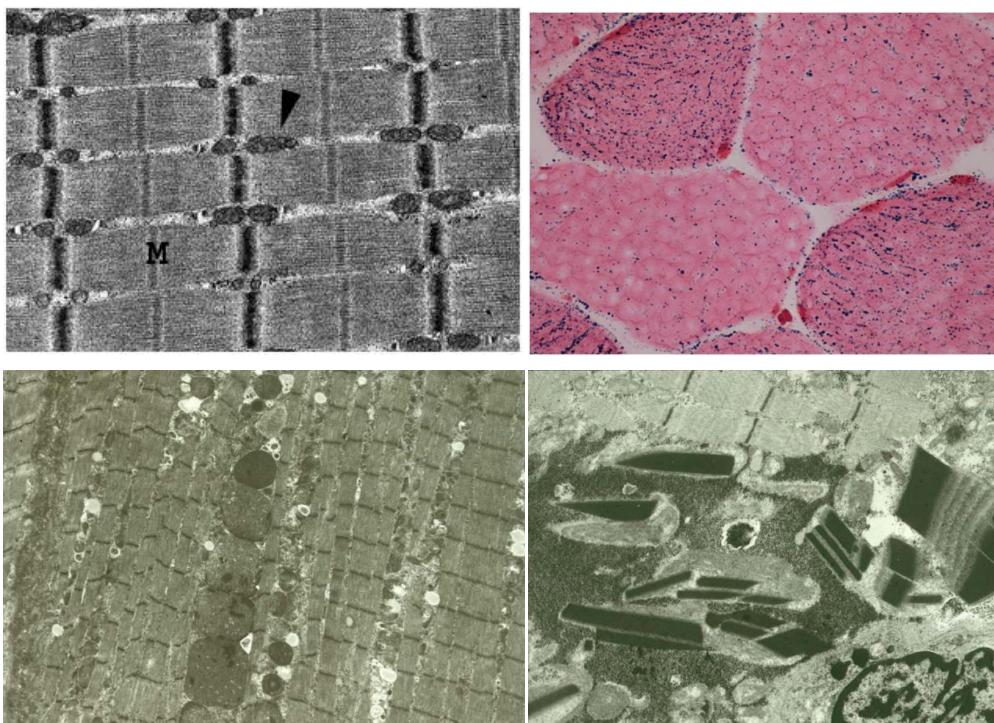
Esta enfermedad se presenta frecuentemente durante la infancia o en la edad adulta temprana, con crisis agudas que pueden ser desencadenadas por una infección o por un esfuerzo físico. Previamente, el paciente ha podido permanecer prácticamente asintomático, aunque bien es cierto que algunos pacientes presentaban anteriormente debilidad muscular, sordera, diabetes, talla baja, miocardiopatía... [7] La forma de presentación más común suele ser un primer accidente cerebral o una primera crisis epiléptica y la miopatía, con fatiga e intolerancia al ejercicio. [1], [16]

A continuación describiremos los cuadros que caracterizan este síndrome: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios stroke-like, sin restar importancia a otras alteraciones coexistentes que veremos más tarde.

Miopatía

La afectación muscular del MELAS es una miopatía mitocondrial, se debe a la gran presencia de mitocondrias en el músculo, que en estos pacientes presentan alteraciones. La traducción de estas alteraciones es considerable por la gran cantidad de mitocondrias presentes en el músculo. La mutación 3243 A→G produce un defecto combinado grave de la cadena respiratoria en los mioblastos [13]. La sintomatología de esta miopatía mitocondrial incluye debilidad, intolerancia al ejercicio e incluso atrofia muscular en algunos casos. La miopatía es extremadamente variable entre pacientes, tanto en su aparición (constante o episódica) como en sus características. La intolerancia al ejercicio, muy típica del MELAS, puede variar desde intolerancia al entrenamiento deportivo intenso a la imposibilidad para levantar un peso de tan solo un kilogramo.

Las siguientes imágenes muestran músculo sano, donde se puede apreciar la gran cantidad de mitocondrias existentes, y a continuación imágenes de músculo con alteraciones mitocondriales, donde podemos apreciar a mayor aumento la presencia de inclusiones cristalinas que forman estructuras rectangulares.



1. **Mitocondrias en músculo esquelético sano, M.E.**
2. **Músculo sano con abundantes mitocondrias, tinción SDH, M.O.**
3. **Miopatía mitocondrial, M.E.**
4. **Mitocondria a gran aumento con inclusiones cristalinas, M.E.**

La debilidad es uno de los síntomas más característico, es generalmente progresiva y de predominio proximal, aunque también se puede afectar la musculatura axial, facial y distal en mayor o menor grado. Aparece también en algunos casos atrofia del tejido muscular con alteraciones que pueden dar, por ejemplo, una característica facies miopática. En el MELAS, como en otras miopatías metabólicas, los síntomas miopáticos se presentan sobre todo de forma episódica en relación con situaciones de mayor demanda metabólica, aunque también pueden ser constantes y progresivos [9].

Si bien la miopatía es un signo no constante pero sí frecuente en el MELAS, no suele ser el motivo de consulta del paciente, que suele atribuirlo a otras causas. Por tanto, será importante preguntar por síntomas de fatiga e intolerancia al ejercicio en pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial.

Encefalopatía

En las enfermedades mitocondriales, el cerebro se ve frecuentemente afectado con un amplio abanico de manifestaciones. Es frecuente el retraso psicomotor en el paciente pediátrico, cefaleas de tipo migrañoso, trastornos neuropsiquiátricos, epilepsia, ictus...

La encefalopatía típica del síndrome MELAS es característicamente progresiva, frecuentemente con convulsiones y crisis epilépticas. Estas crisis pueden dejar lesiones residuales, con el consiguiente deterioro mental del paciente, que suele ser notable después de cada episodio. Mediante técnicas de imagen se puede observar dilatación ventricular, atrofia cortical o calcificación de los ganglios de la base. Además, no es infrecuente encontrar alteraciones psiquiátricas que abarcan esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista. La encefalopatía generalmente evoluciona a demencia y la miopatía debilita al paciente, lo que lleva a una discapacidad severa y una muerte prematura en muchos casos [2],[16]. Es frecuente también la aparición de alteraciones visuales, que incluyen oftalmoplejia y ceguera por atrofia óptica así como dificultades para la visión nocturna por retinopatía pigmentaria. [13]

Acidosis láctica

El ácido láctico se produce a través de ácido pirúvico mediante la lactato deshidrogenasa. La oxidación mitocondrial del piruvato es un proceso regulado, que es esencial para la producción energética. La alteración de esta vía metabólica cursa frecuentemente con acidosis láctica, causada por un aumento de la conversión del piruvato a través de la lactato deshidrogenasa. La producción de ácido láctico es en este caso una respuesta al fallo de producción energética por parte de la mitocondria. El resultado es una acidosis metabólica con anión GAP aumentado. Esta situación puede permanecer subclínica y estable pero en situaciones en las que aumentan las demandas energéticas como en procesos infecciosos febriles o de ayuno, los pacientes con alteraciones mitocondriales pueden desarrollar una descompensación metabólica con exacerbación de su hiperlactatemia, llegando incluso a estos cuadros de acidosis metabólica. [17]

Episodios Stroke-like

Los episodios que remedian un ictus (stroke-like) son lo más característico del síndrome y lo que fundamentalmente diferencian el MELAS de otras patologías mitocondriales multisistémicas como el MERF y el Kearns-Sayre. [14]

La patogenia de los episodios stroke-like en el MELAS no está del todo clara. Estos episodios, aunque parecen un accidente cerebrovascular, no son de origen puramente vascular como una hemorragia o una embolia. El origen, de tipo metabólico, se produce al haber una disfunción en la fosforilación oxidativa a nivel del parénquima cerebral.

La producción aumentada de radicales libres junto con los defectos de la fosforilación oxidativa llevan a una vasoconstricción que puede anular los efectos de potentes vasodilatadores como el óxido nítrico. Esta vasoconstricción parece ser la principal responsable de estos cuadros de stroke-like. Los episodios se manifiestan inicialmente con vómitos y cefalea que pueden durar varios días así como alteraciones visuales seguidas de hemiplejia [13]. Estos episodios afectan principalmente a las regiones parieto-occipital y temporal posterior del cerebro. Aparecen frecuentemente como infartos multifocales, con afectación de zonas de la corteza cerebral que no se relacionan con un territorio vascular concreto [18]. Estas lesiones, observables mediante técnicas de imagen, tienen un mecanismo que no está totalmente esclarecido. Se sugiere principalmente una disfunción mitocondrial primaria a nivel neuronal, que provocaría una insuficiencia energética y lesiones por un mecanismo neurovascular. Esta deprivación energética sería la responsable del edema citotóxico que se observa en algunos casos [19]. También se ha propuesto que los episodios stroke-like se basen en una hiperexcitabilidad neuronal que incremente las demandas energéticas, creando así un desbalance entre los requerimientos y la demanda de ATP.[3]

Otras alteraciones

Es frecuente que los pacientes afectos de MELAS presenten además otras alteraciones como talla baja, diabetes insulinodependiente, Wolff-Parkinson-White, cardiopatía hipertrófica, alteraciones gastrointestinales, pancreatitis, colitis isquémica, neuropatía periférica, alteraciones psiquiátricas o síndrome nefrótico. Además, son

frecuentes los vómitos, las cefaleas hemicraneales con migraña crónica, alteraciones de la motilidad intestinal y presencia de hipertricosis. [1], [2], [16], [20]

Al estudiar estas otras alteraciones asociadas al MELAS que parecen quedar en un segundo plano, se descubrió en 1992 que la misma mutación descrita en el MELAS 3243 A→G aparece también en familias con diabetes mellitus y sordera neurosensorial transmitidas por vía materna, por lo que éstas se asocian con frecuencia al síndrome MELAS, siendo la hipoacusia característica bilateral, neurosensorial y progresiva [6].

En la siguiente tabla, vemos la frecuencia con la que se encontró la mutación responsable del síndrome MELAS en pacientes agrupados por estas alteraciones que consideramos secundarias. Así, vemos que hasta un 14% de los pacientes estudiados por alguna de estas características (diabetes, sordera, epilepsia...) presentaban esta mutación, dato que es claramente no despreciable. [4]

Frequency of A3243G Mutation in Patient Groups

Patient Group	Family History ^a	No. of Patients Identified	No. of Samples Evaluated	No. (%) of Samples with A3243G Mutation
Diabetes	Diabetes	150	126	2 (1.6)
	Epilepsy or hearing loss	19	17	0
Hearing loss	Hearing loss	89	68	5 (7.4)
	Diabetes or epilepsy	19	14	0
Epilepsy	Epilepsy	114	87	1 (1.1)
	Diabetes or hearing loss	109	78	0
Occipital stroke	...	35	29	2 (6.9)
Ophthalmoplegia	...	15	15	2 (13)
Intracranial calcification	...	10	8	1 (13)
White-matter disease	...	5	5	0
Hypertrophic cardiomyopathy	...	11	7	1 (14)
Ataxia	...	39	26	0
Total		<u>615</u>	<u>480</u>	<u>14</u>

^a Denotes presence of the disorder in first- or second-degree maternal relatives of the proband. An ellipsis (...) denotes that family history was not used as a selection criterion in the group.

Las causas de mortalidad más frecuentes en los pacientes que sufren de MELAS son las médicas, principalmente insuficiencia cardiopulmonar, embolismo pulmonar, insuficiencia renal, alteraciones metabólicas, y menos frecuentemente las complicaciones neurológicas [6].

Métodos de diagnóstico:

Las enfermedades mitocondriales son enfermedades raras, pero no infrecuentes en atención primaria y su diagnóstico es complejo, ya que pueden presentarse a cualquier edad, con cualquier síntoma y afectar a cualquier órgano. Por otra parte, la presentación clínica y las alteraciones bioquímicas detectadas no son específicas del defecto metabólico [15]. El reconocimiento del espectro clínico de la enfermedad es importante para su diagnóstico [8]. La sospecha por parte del facultativo es muy importante, ya que de otro modo el paciente probablemente pasará muchos años en distintas consultas sin poder ponerle un nombre a su enfermedad. Por ello, es importante conocer los datos que deben ponernos sobre la pista de una enfermedad mitocondrial, ya sean síndromes concretos o enfermedades mitocondriales no filiadas.

En cualquier paciente y en especial en pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial, es indispensable realizar una historia clínica minuciosa y detallada, centrada en el paciente pero sin olvidar los antecedentes familiares que pueda tener. Estos pueden ser reveladores, y deberán ponernos sobre la pista de una patología mitocondrial. La presencia de diabetes, sordera, ceguera o miopatías inespecíficas en la familia debería hacernos sospechar.

La siguiente tabla ilustra la importancia de la historia clínica con los antecedentes familiares del paciente [4]. Vemos las características de 11 pacientes diagnosticados de la mutación responsable del MELAS en una población finlandesa, su edad de sospecha de enfermedad mitocondrial, su edad al diagnóstico y sus características clínicas, así como sus antecedentes familiares. Esta muestra de pacientes, aunque pequeña, debe hacernos reflexionar sobre la importancia de detectar antecedentes familiares de sordera, diabetes, epilepsia, baja estatura...

Clinical Features, Molecular Diagnostics, and Family History of Probands with A3243G mtDNA Mutation, Identified in the Population of Northern Ostrobothnia

FAMILY	SEX	AGE AT FIRST EXAMINATION ^a (years)	AGE AT DIAGNOSIS (years)	MUTANT HETEROPLASMY (%)		CLINICAL FEATURES	FAMILY HISTORY
				Blood	Muscle		
1	F	28	33	23	67	Epilepsy, ^b cognitive decline, hearing impairment, basal-ganglia calcifications, short stature	Hearing impairment, diabetes, cognitive decline, epilepsy, short stature
2	M	28	28	42	83	Epilepsy, hearing impairment, basal-ganglia calcifications, occipital stroke, ^b hypertrophic cardiomyopathy	Hearing impairment, diabetes
3	F	21	40	26	60	Hearing impairment, ataxia, ophthalmoplegia, diabetes, cardiomyopathy ^b	Diabetes
4	F	18	30	51	89	Hearing impairment, ^b diabetes, cognitive decline, epilepsy, short stature	Hearing impairment, diabetes, short stature
5	M	48	58	14	58	Cognitive decline, short stature, polyneuropathy	Diabetes, basal-ganglia calcifications ^b
6	F	32	31	0	38	Ophthalmoplegia ^b	Ophthalmoplegia
7	M	13	20	39	89	Hearing impairment, ^b short stature, cognitive decline	Hearing impairment, diabetes, short stature
8	F	26	46	40	72	Hearing impairment ^b	Hearing impairment
9	F	43	46	18	77	Hearing impairment ^b	Hearing impairment
10	F	24	26	6	10	Ophthalmoplegia ^b	Ophthalmoplegia
11 ^c	F	37	37	9	31	Hearing impairment, ^b short stature	Hearing impairment, short stature

^a Performed because of a symptom that may be considered to be of mitochondrial origin.

^b Symptom or disorder that led to the identification of the proband. Family 5 had been identified earlier, on the basis of the proband identified, and another family member was ascertained to be in the group of patients with basal-ganglia calcifications.

^c Identified during the present study but not in the initial screening.

En cuanto al diagnóstico, es complicado sospechar este tipo de enfermedad ya que prácticamente cualquier síntoma o conjunto de síntomas que estén afectando a un conjunto de órganos pueden ser la expresión de una disfunción mitocondrial.

Si bien puede manifestarse con un gran abanico de síntomas, los cuadros más frecuentes de enfermedad mitocondrial serán los siguientes:

- Evidencia de trastorno multistémico progresivo, que afecta al sistema nervioso, tanto central como periférico y a la musculatura estriada y que cursa con alteraciones visuales, auditivas o cardíacas.
- Oftalmoplejia externa progresiva, especialmente si se asocia a retinitis pigmentaria.
- Polimioclonías y ataxia o bien existencia de ataxia cerebelosa con trastornos sensoriales.
- Debilidad muscular e intolerancia al ejercicio asociada a un síndrome neurológico.
- Episodios neurológicos recurrentes y parcialmente progresivos (stroke-like), tales como hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical o migraña. De hecho, se ha

demostrado en estudios que hasta el 6% de los menores de 45 años que han presentado un ictus occipital son portadores de la mutación que causa el MELAS, por lo que ante un paciente joven que sufre un ictus sin factores de riesgo aparentes, se debería investigar la posibilidad de patología mitocondrial [16].

- Síndrome de talla baja, déficit de audición progresivo, diabetes y/o hipertricosis [15], [20]

El diagnóstico final se realizará por la unión de varios criterios: clínicos, bioquímicos (valoración de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria), anatomo-patológicos y genéticos [11]. Es importante la combinación de los criterios diagnósticos ya que ausencia de alteraciones en las pruebas bioquímicas no descarta la presencia de enfermedad mitocondrial, por lo que son necesarias pruebas dinámicas además de estudios histológicos y genéticos.

Comenzaríamos el protocolo diagnóstico con una historia clínica, que como hemos visto resulta fundamental. La primera sospecha será frecuentemente ante un paciente que presente una asociación no explicable de dos o más síntomas (enfermedad común con características atípicas), con un curso clínico rápidamente progresivo (o recaídas recurrentes) y que afecten a tejidos u órganos aparentemente no relacionados (tres o más órganos implicados) [12],[21].

El siguiente paso sería realizar un estudio bioquímico basal y, de resultar normal, se realizarán pruebas *in vivo* y de función celular. La normalidad de estas pruebas podría hacernos plantear un diagnóstico alternativo [11].

Por otra parte, ante un estudio bioquímico patológico se realizarán pruebas bioquímicas en tejidos y pruebas genéticas, que si resultan patológicas confirmarían el diagnóstico de enfermedad mitocondrial [11]. Además, las técnicas de imagen realizadas durante el episodio agudo pueden aportar una valiosa información.

A continuación se describirán las diferentes pruebas disponibles para llegar al diagnóstico.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

- Estudio bioquímico basal:

- Lactato, piruvato y cuerpos cetónicos en plasma: habitualmente los niveles de lactato en sangre estarán elevados, así como el cociente lactato/piruvato (patológico mayor de 10)

Las causas de acidosis láctica no se limitan a enfermedad mitocondrial, e incluyen: insuficiencia cardíaca, hepática, enfermedades pulmonares, hipoxia, sepsis, e incluso una mala toma de la muestra, con uso prolongado del torniquete o agitación excesiva del paciente (principalmente pediátrico) podría elevar los niveles de ácido láctico. La hiperlactatemia debe ser un dato de sospecha añadido pero su ausencia no sirve para descartar una patología mitocondrial [22] además, puede ser normal en sangre y estar aumentado en LCR, por lo que la punción normal se realizará ante paciente con sospecha clínica y niveles en plasma normales o ante un cuadro clínico de afectación central [11].

- Creatinkinasa y CoenzimaQ10 en suero: la CK puede resultar ligeramente elevada o francamente elevada tras episodios agudos y la CoenzimaQ10 habitualmente presentará niveles disminuidos.

- Pruebas dinámicas:

- Sobrecarga de glucosa: se considera patológico si hay aumento de lactato y alanina tras la sobrecarga.

- Prueba de esfuerzo: con mediciones basales y post-esfuerzo. La interpretación resulta complicada ya que es difícil estandarizar un esfuerzo y cada paciente tendrá su nivel umbral de anaerobiosis. [11]

- EEG: El electroencefalograma puede presentar una actividad de fondo enlentecida con descargas periódicas lateralizadas, que se pueden observar semanas después del cuadro agudo [22]

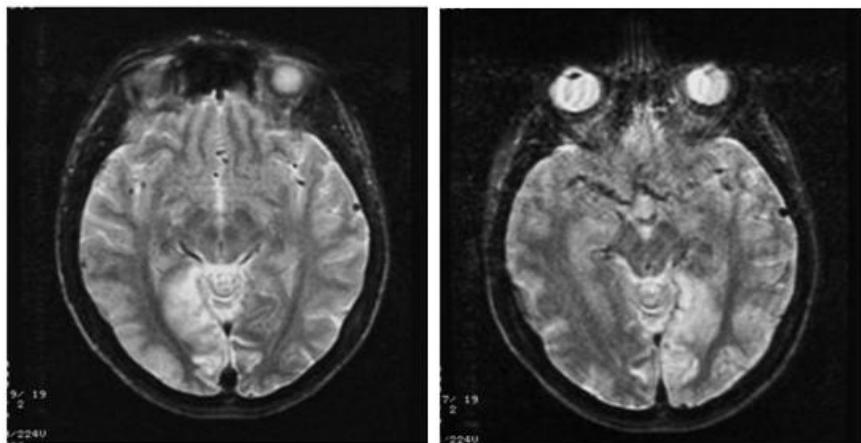
ESTUDIOS DE IMAGEN

- **TAC:** imágenes sugerentes de infarto o atrofia. En la TAC aparecen áreas hipodensas en los hemisferios cerebrales durante la fase aguda, que se diferencian de áreas infartadas por no corresponder a un territorio vascular concreto. También se pueden observar calcificaciones en los ganglios basales, más frecuentemente en pacientes ancianos [14], [23]. Las imágenes sugerentes de infarto son generalmente asimétricas y las zonas más comúnmente afectadas son parieto-occipital y parieto-temporal. Además, podemos observar atrofia en algunos casos. [22], [23]

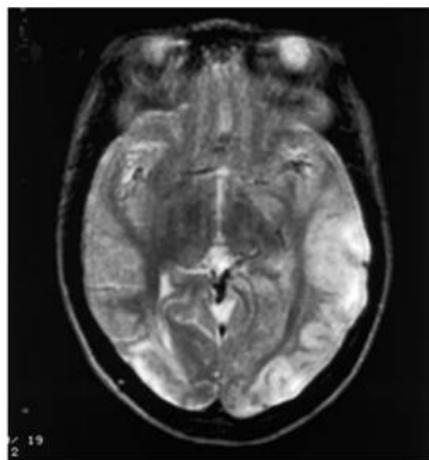
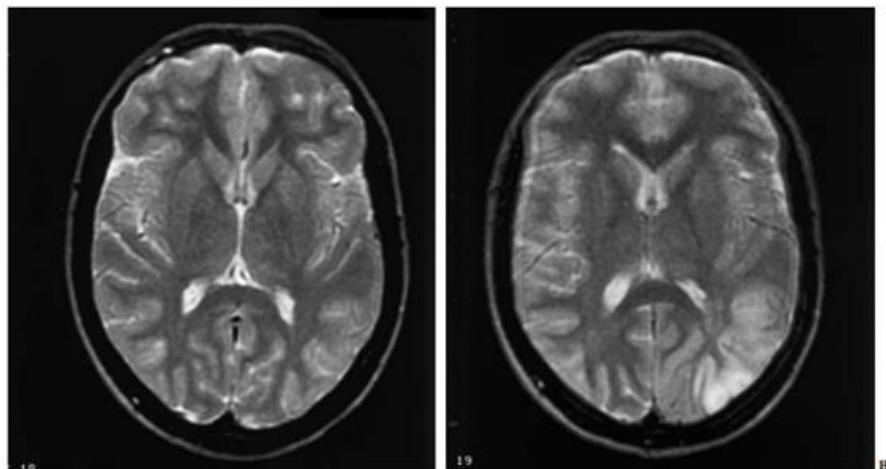


5. TC de paciente con MELAS donde se observa calcificación de los ganglios basales. [35]

- **RMN:** se observan frecuentemente lesiones hiperintensas en T2 en sustancia gris y blanca. Al igual que en la TAC, se observan en fase aguda lesiones que no se limitan a territorios vasculares, por lo que los episodios de stroke-like no son accidentes vasculares como tal [7], aunque sí pueden aparecer de forma característica en el MELAS lesiones vasculares agudas a nivel de los lóbulos occipitales. Además, la atrofia cerebral y/o cerebelosa puede aparecer con carácter evolutivo en el curso de la enfermedad [11]. En algunos casos, las lesiones observadas en el MELAS pueden simular encefalitis herpética con afectación extensa de un lóbulo cerebral. Ante un paciente con clínica compatible que presenta lesiones con predilección por los lóbulos parietal, temporal y occipital sobre pasando límites de territorios vasculares definidos, habrá que sospechar de una patología de este tipo. [19] Durante la fase subaguda o crónica se observan generalmente señales hiperintensas corticales en T2. [22]



6. RMN en T2 de un paciente que presentó afectación cortico-subcortical derecha y cuatro meses más tarde, afectación a nivel izquierdo. [22]



7. RMN en T2 de paciente con MELAS.

A) No se consideró la presencia de alteraciones patológicas.

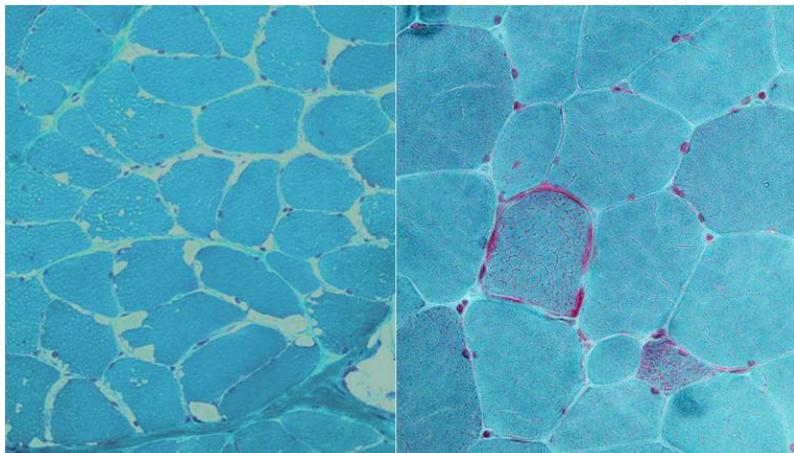
B) 5 meses después, aparece afectación de la cortical parieto-occipital izquierda.

C) Extensa lesión cortical y de sustancia blanca subcortical de los lóbulos occipitales y temporales. [22]

- **PET**: en pacientes con MELAS, en episodios stroke-like se ha empleado tomografía con emisión de positrones con 62Cu-ATSM y 18FDG para visualizar el estrés metabólico regional, el metabolismo de la glucosa y flujo sanguíneo en zonas lesionadas. [24]

ESTUDIOS HISTOLÓGICOS

- **Biopsia muscular:** La biopsia muscular se realiza preferiblemente mediante una incisión en la piel, ya que de esta forma la calidad de la muestra es mayor. Los músculos más frecuentemente biopsiados son el bíceps braquial, el deltoides y el cuádriceps femoral. Deberían evitarse los músculos más afectados clínicamente [9]. En la biopsia, de forma característica se observan fibras rojo rasgadas (FRR) con la tinción Tricrómico de Gomori, que se deben a una característica proliferación mitocondrial [6]. La biopsia es anómala en un 85% de pacientes [7] por lo que ausencia no excluye la naturaleza mitocondrial del proceso [9].



8. Músculo esquelético sano. Tricrómico de Gomori.

9. Músculo esquelético patológico con FRR

(ambas de Medcell Yale)

ESTUDIOS MOLECULARES

El análisis genético constituye la prueba diagnóstica de certeza. El estudio molecular debe realizarse en los tejidos de mayor afectación, ya que se ha observado que en pacientes en los que se analizan muestras sanguíneas y musculares, el porcentaje mutacional suele ser significativamente más bajo en la sangre, llegando incluso a ser indetectable, mientras que en músculo la mutación es claramente positiva. [3], [9]

Para realizar el análisis molecular, el material genético mitocondrial se aísla del músculo usando fenol o cloroformo. Se analiza el gen ARNt Leu mediante una combinación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) (secuencias específicas de nucleótidos en el ADN que son reconocidas y cortadas por las enzimas de restricción) así como secuenciación directa. En caso de observar una mutación mediante PCR o RLFP, el gen se secuencia. Para la secuenciación, se usan primers

para amplificar el gen y a continuación se comparan las secuencias para hallar las mutaciones más frecuentes en el MELAS. [25]

También puede estudiarse el complejo I de la cadena respiratoria que aparece disminuido en la biopsia muscular. Los estudios bioquímicos del músculo en pacientes afectos de MELAS demuestran defectos múltiples en la cadena respiratoria, donde con mayor frecuencia se afectan el complejo I (hasta en un 80%), el III y el IV [14]

Tratamiento

En la actualidad no existen tratamientos efectivos para este trastorno progresivo. Las estrategias de tratamiento del MELAS así como de otras patologías mitocondriales consisten en administrar una combinación de varios fármacos que disminuyan los efectos del anormal funcionamiento de la cadena respiratoria y corrijan las carencias de cofactores esenciales. [26]

El tratamiento para el síndrome MELAS incluye tratamiento farmacológico así como cambios en el estilo de vida con modificaciones en la dieta y programas de ejercicio.[27] Sin embargo, la evaluación de la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento resulta complicada por la baja prevalencia de la enfermedad, el amplio espectro de fenotipos con los que se asocia y su curso, que resulta poco predecible. La ausencia de evidencia a favor de una terapia o combinación de terapias y el curso progresivo de la sintomatología hace que sea aún más complicado evaluar la eficacia de un tratamiento y buscar nuevas alternativas. Al ser una enfermedad poco frecuente, la principal fuente de conocimiento son los estudios de casos clínicos. Además, muchas de las series de casos disponibles incluyen pacientes con diversas patologías mitocondriales y no solo MELAS, por lo que es difícil extrapolarlo a este síndrome y evitar generalizar. Se necesitan estudios clínicos que incluyan a un mayor número de pacientes para esclarecer el papel de la farmacoterapia en el síndrome MELAS. [26], [28]

Hasta la fecha se han empleado una variedad de opciones farmacológicas, principalmente suplementos nutricionales y vitaminas, con diferentes resultados. Como ya hemos comentado, la mayoría de los tratamientos están dirigidos a incrementar la actividad de la cadena respiratoria mediante la administración de antioxidantes, sustratos de la cadena respiratoria y cofactores que pueden aumentar la producción o utilización de ATP. [26]

La terapia farmacológica actual en las patologías mitocondriales como el MELAS incluye principalmente las siguientes vías [26], [29], [30]:

- Eliminación de metabolitos nocivos o aporte de sustancias para suprir las carencias secundarias (tiamina, carnitina, bicarbonato, uridina, creatina)
- Compensar el bloqueo existente en la cadena respiratoria (riboflavina, coenzima Q, menadiona, vitamina C, succinato, tiamina, dicloroacetato)
- Administración de metabolitos y cofactores para mejorar la síntesis de ATP (carnitina, piruvato, vitamina E, coenzima Q)
- Prevención del estrés oxidativo (vitamina E, ascorbato, retinol, menadiona, coenzima Q, mitoQ, glutation, ácido lipoico, carnitina)
- Incrementar la biogénesis mitocondrial (resveratrol)
- Prevenir los episodios pseudo ictales con L-arginina, a partir de la cual la NOS sintetiza óxido nítrico

Sin embargo, no se emplean todos ellos. Los más frecuentemente recetados son principalmente Coenzima Q 10, vitaminas del grupo B, L-Arginina y Levocarnitina [27]. Su uso continuo radica en la capacidad para impedir una acidosis láctica en contextos que pueden desencadenarla habitualmente. Más recientemente se ha introducido la posibilidad de emplear la dieta cetogénica en el tratamiento de estos pacientes. A continuación, veremos en detalle las diferentes opciones terapéuticas.

Coenzima Q10: La coenzima Q es una quinona liposoluble y es el agente más empleado en pacientes con patología mitocondrial por su papel fundamental en el metabolismo energético. La coenzima Q puede aportar beneficios a través de diferentes mecanismos como potenciar la actividad de la cadena respiratoria en pacientes con alteraciones de la actividad del complejo III [31]. La coenzima Q es un transportador de electrones esencial en la cadena respiratoria mitocondrial, ya que transfiere electrones de los complejos I y II al complejo III. Además, inhibe la peroxidación de lípidos y puede proteger de daño oxidativo a las proteínas de la membrana interna de la mitocondria así como al DNA. Tanto la coenzima Q como la riboflavina, podrían bloquear la mitofagia inducida por radicales libres de oxígeno, proceso por el cual se degradan selectivamente las mitocondrias. [38]

El uso de Coenzima Q en patologías mitocondriales ha dado diversos resultados pero aun así se considera un tratamiento de primera línea en el MELAS ya que además de los posibles beneficios, no presenta efectos adversos en las dosis empleadas. Los efectos observados con la administración de CoenzimaQ10 incluyen reducción de la debilidad muscular, mejora de la tolerancia y utilización del oxígeno durante el ejercicio, reducción del daño nervioso periférico y mejora de funciones neurológicas [32]. Se ha descrito aparición de molestias gastrointestinales con dosis de más de 3g

diarios. La pauta habitualmente utilizada es de 200-600 mg al día desde el momento del diagnóstico.

Vitaminas del grupo B: Son vitaminas directamente ligadas al metabolismo celular. Se emplean principalmente Riboflavina (vitamina B2) y Tiamina (vitamina B1). Las vitaminas del grupo B son en algunos casos el tratamiento de primera línea en el síndrome MELAS [20]. La riboflavina es esencial para la actividad de oxidases, reductasas y deshidrogenasas y además actúa como cofactor en los complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial. Un estudio llevado a cabo en 1987 por Addison y McCormick demostró que las ratas con carencias de riboflavina mostraban anomalías mitocondriales a nivel bioquímico y morfológico. Los suplementos de riboflavina en pacientes con MELAS en los que el complejo I se ve afectado parecen ser eficaces [26], [27]. Además, la Riboflavina actúa como antioxidante y disminuye así el estrés oxidativo. En cuanto a la tiamina, está descrito que dosis de 75 mg al día mejora la miopatía, normaliza los niveles de CK, de lactato y de piruvato [32].

L-Arginina: aminoácido empleado en el MELAS en episodios agudos e interictales [13] ya que disminuye la frecuencia e intensidad de los eventos pseudovasculares en estos pacientes al potenciar la acción vasodilatadora del óxido nítrico [6]. Suple la fosforilación oxidativa y favorece la excreción urinaria de productos del metabolismo anaerobio. En el episodio stroke-like, deben administrarse altas dosis de L-arginina (500 mg/kg) pudiendo repetirse cada 6 horas y mantenerse durante 3 días [32]. La administración debe ser en bomba de perfusión lenta, ya que sus efectos vasodilatadores podrían desencadenar un estado de hipotensión secundaria. Precisamente por este efecto vasodilatador, la cefalea es el efecto secundario más frecuentemente observado.

Levocarnitina o L-carnitina: amina cuaternaria sintetizada a partir de lisina y metionina. Es necesaria para el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial así como para la oxidación de los mismos, que resulta en la producción de ATP. Además, es necesaria para mantener los niveles de Acetil-CoA, sustrato de la oxidación de ácidos grasos. La dosis propuesta es de 330 mg 3 veces al día y en este caso sí que están descritos efectos secundarios y tóxicos de la sobredosificación, por lo que no se deberá sobrepasar dicha dosis. [32]

Dieta cetogénica: Otra posible vía de tratamiento es a través de la dieta. Hay estudios que sugieren que la dieta cetogénica podría mejorar la disfunción mitocondrial en el MELAS, sobre todo en lo que a convulsiones y episodios pseudoictales se refiere. La

dieta cetogénica es una dieta que genera una situación de cetosis mediante consumo de proteínas y grasas y restricción de glúcidos. Aunque los efectos y vías de acción de la dieta cetogénica no están del todo claras, los principales efectos de la producción de cuerpos cetónicos parecen ser neuromoduladores y tener efectos antioxidantes a nivel cerebral. Esta dieta se ha empleado en pacientes con epilepsia asociada a MELAS refractaria al tratamiento, con algunos resultados satisfactorios. [33], [34], [35]

En la dieta cetogénica, compuesta principalmente por grasas, los ácidos grasos de cadena larga se metabolizan en el hígado y se convierten en cuerpos cetónicos. Estos ácidos grasos son oxidados en la mitocondria, produciendo un exceso de Acetil-CoA, que no puede ser oxidado en el ciclo de Krebs. Este exceso de Acetil-CoA es transformado a acetoacetato y consecuentemente a acetona y β -hidroxibutirato. Los cuerpos cetónicos atraviesan la barrera hematoencefálica y son transportados al tejido cerebral. A este nivel, los cuerpos cetónicos actúan como sustratos del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria, contribuyendo así al metabolismo energético cerebral. Además, se ha sugerido que podrían tener efecto a nivel del potencial de membrana neuronal, excitabilidad neuronal o sobre especies reactivas de oxígeno. [34], [35]

Ante la ausencia de una eficacia clara, otros fármacos están en estudio y se ha descrito, por ejemplo, la mejoría de los síntomas en una paciente con 25 años de evolución de MELAS refractario al tratamiento mediante la administración de 15mg de sulfato de dextroanfetamina, por lo que las aminas simpaticomiméticas podrían ser una nueva ruta de investigación [36]. Otras nuevas alternativas que se están estudiando incluyen el dicloroacetato para disminuir los niveles de lactato, el succinato de sodio y la creatina monohidrato que podría aumentar la fuerza muscular.

No obstante, aunque no existe una terapia efectiva bien definida, sí que están descritos fármacos que pueden empeorar notablemente la clínica de un paciente afecto de MELAS, por lo que es importante conocerlos. Se trata principalmente de la metformina y el linezolid. Este último actúa inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel del ribosoma bacteriano pero además esta susceptibilidad se ve incrementada si el genoma mitocondrial está mutado. El linezolid puede provocar acidosis láctica grave en estos pacientes, sobre todo si se administra de forma prolongada, por lo que debería evitarse su uso. [37]

En cuanto a la metformina, se prefiere emplear la insulina como tratamiento de una diabetes en un paciente con MELAS en vez de ésta ya que está descrito que puede producir un aumento de los niveles de ácido láctico en pacientes con miopatías [6].

En la tabla siguiente encontramos de manera más esquemática los fármacos que deben usarse con precaución o contraindicarse en pacientes con MELAS, detallando qué efecto pueden producir sobre el paciente así como la recomendación sobre su uso. [32]

Fármaco	Mecanismo de acción y efecto clínico	Recomendación
Aminoglucósidos	Pérdida auditiva, toxicidad cardíaca y renal	Usar con precaución
Benzodiacepinas	Interfiere con la función mitocondrial, pudiendo dar cuadros de encefalopatía	Monitorizar
Beta-bloqueantes	Estrés oxidativo, reduce la tolerancia al ejercicio	Monitorizar
Estatinas	Inhibe producción de CoQ10, debilidad y miopatía	Usar con precaución
Solución Ringer Lactato	Acidosis láctica	Evitar
Metformina	Inhibe la fosforilación oxidativa, aumenta la producción y disminuye la eliminación hepática de lactato	Evitar
Inhibidores de la transcriptasa inversa (Zidovudina)	Disfunción mitocondrial, inhibe enzimas de replicación del ADNm. Puede causar debilidad, miopatía, acidosis	Usar con precaución
Fenobarbital	Interfiere en la función mitocondrial, encefalopatía, miopatía	Usar con precaución
Propofol	Uso prolongado incrementa lactato	Monitorizar
Triptanes	Vasoconstricción arterial cerebral	Evitar en stroke-like
Teofilina	Puede incrementar la producción de lactato	Monitorizar
Ácido valproico	Disminuye carnitina, inhibe oxidación de ácidos grasos, aumenta fosforilación, riesgo de hepatotoxicidad, inhibe citocromo c oxidasa	Evitar

Conclusión

A lo largo de esta revisión, hemos profundizado sobre una patología generalmente desconocida, detallando las causas de su herencia, aparición y manifestaciones. El caso clínico aportado nos da una visión más fácilmente imaginable de la complejidad de la enfermedad y nos alerta sobre la importancia de la sospecha clínica para estos pacientes, generalmente jóvenes aparentemente sanos. Como hemos visto, son numerosas las técnicas diagnósticas que tenemos a nuestra disposición, pero de nada sirven si no somos capaces de ver algo diferente en ese paciente que nos haga tomar las decisiones acertadas. Esta enfermedad no tiene, al menos de momento, expectativas de curación, por lo que se deberían realizar estudios a nivel mundial con ensayos de tipo cruzado doble ciego con periodo de lavado para comprobar cuales son las mejores alternativas terapéuticas, y no hacer una suerte de ensayo clínico a pacientes de manera individual.

Material y método

Se ha empleado las bases de datos PubMed y MedLine, realizando una búsqueda avanzada entre febrero y abril de 2015 con los términos “MELAS” y “syndrome” como palabras en el título o resumen en artículos principalmente de los últimos 10 años. De los 114 artículos disponibles, se han revisado aquellos con texto disponible en inglés, español o francés, en especial las revisiones y revisiones sistemáticas y artículos sobre el diagnóstico y tratamiento, así como estudios descriptivos de la enfermedad y a propósito de un caso. La búsqueda también se ha realizado sobre partes concretas del trabajo, con los términos “genoma mitocondrial”, “3243AG mutation”, “TC AND MELAS” o “treatment AND MELAS”, entre otras. Se han revisado artículos sobre las enfermedades mitocondriales en general así como artículos de la revistas Mitochondrion, New England Journal of Medicine, Archivos de Neurociencia, Revista de Medicina de Familia, Journal of inherited metabolic diseases, Journal of clinical Neurology, Pediatrics y British Journal of Pharmacology. Finalmente, se han consultado algoritmos de la Sociedad Española de Neurología. El caso clínico se ha redactado en base al relato de una paciente miembro de la Asociación de Enfermos de Patologías Mitocondriales, manteniendo en todo momento los límites de la ética y confidencialidad que la situación requiere.

Glosario

MELAS: Síndrome de miopatía mitochondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de stroke-like.

ADNm: ADN mitocondrial

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

MERF: epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas (enfermedad mitocondrial)

CK: Creatinkinasa

COX: Ciclooxygenasa

RLFP: Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción

NOS: Óxido Nítrico Sintasa

Bibliografía

1. Sproule, Dougas M., Kaufman P. 2008. Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes Basic Concepts, Clinical Phenotype, and Therapeutic Management of MELAS Syndrome
2. Hirano M, Klopstock T, Dimauro S. 2012. Melas, Review. Medlink.
3. Menéndez M. 2003. Consideraciones diagnósticas sobre el síndrome MELAS. A propósito de un caso. Archivos de medicina.
4. Majamaa K., Moilanen J., Uimonen S. et al. 1998.,Epidemiology of A3243G, the Mutation for Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes: Prevalence of the Mutation in an Adult Population. Am. J. Hum. Genet. 63:447–454
5. Manwaring N., Jones NM., Wang JJ. et al. 2008. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation.
6. Ruiz Siebald P., Canales F.P., 2013. Mitochondrial diseases: differential diagnosis of cerebrovascular disease in young adults, case report
7. Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. 2001. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. Salud Publica Mex 43: 151-61.
8. Espinoza D., Vargas E., Díaz A., et al. 2012. Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke like (MELAS) Arch Neurocien (Mex) Vol. 17, No. 2: 138-141
9. Grupo de estudio de Enfermedades Neuromusculares. 2004. Algoritmos diagnósticos en las miopatías hereditarias. Sociedad Española de Neurología.
10. Cataldo L, Olmos P, Smalley S. 2013. Heteroplasmia de la mutación del ADN mitocondrial mt3243 A-G en la diabetes y sordera de herencia materna. Rev Med Chile 141:305-312
11. Campos Y., Pineda M., García Silva MT., Montoya J. et al. 2005. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales.
12. Gamero de Luna EJ., Gamero Estévez E. 2012. Enfermedades mitocondriales. Revista clínica de Medicina de Familia.
13. Scaglia F., Kaye E., Windle M., 2014. MELAS Syndrome
14. Dominguez Arbuto J., Huesca Hernandez F., 2007. Enfermedades de herencia mitocondrial que cursan con sordera. Medigraphic
15. Puñal, J., Gómez, C., Blanco M., et al. 2008. Enfermedades mitocondriales. Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela
16. Gómez Á, Castro MJ, Benavent JA. 2008. MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med Intensiva 32 (3): 147-50.
17. Danhauser K., Smeitink JA, Freisinger P., et al. 2015. Treatment options for lactic acidosis and metabolic crisis in children with mitochondrial disease. Journal of Inherited Metabolic Diseases.
18. Jung I, Park S. 2015. Mitochondrial Encephalopathy, Lactic acidosis and stroke like episode syndrome presenting with prolonged visual aura. Journal of Clinical Neurology
19. Charalampos T., Bindoff L. 2009. Serial Diffusion Imaging in a Case of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. Stroke American Heart Association journals.
20. Zhonghua E. 2013. Clinical, pathological and molecular biological characteristics of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episode in children

- 21.** Haas RH., Parikh S., Falk MJ., et al. 2007. Enfermedad mitocondrial: abordaje práctico para los médicos de atención primaria. *Pediatrics*.
- 22.** Cano, Romero, Bravo. 2002. Síndrome MELAS: Hallazgos neuroradiológicos. *Radiología* vol. 44. N.2 Feb 2002.
- 23.** Luijx T, Gaillard F., et al. 2009. MELAS. *Radiopaedia*.
- 24.** Masamichi I., Hidehiko O., Kenichiro A., 2009. PET imaging of redox and energy states in stroke-like episodes of MELAS. *Mitochondrion* Volume 9, Issue 2, April 2009, Pages 144–148
- 25.** Lorenzoni P., Scola RH., Kay CS., et al. 2009. MELAS: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009 Sep;67(3A):668-76.
- 26.** Garrido J., Cordero M., Domínguez I. 2012. Screening of effective pharmacological treatments for MELAS syndrome using yeasts, fibroblasts and cybrid models of the disease. *British Journal of Pharmacology*
- 27.** Santa KM. 2010. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy*. 2010 Nov;30(11):1179-96.
- 28.** Thambisetty M, Newman NJ, Glass JD, Frankel MR. 2002. A practical approach to the diagnosis and management of MELAS: case report and review. *Neurologist*. 2002 Sep;8(5):302-12.
- 29.** DiMauro S., Hirano M, Schon E. 2006. Approaches to the treatment of mitochondrial diseases. *Muscle & Nerve* Volume 34, Issue 3, pages 265–283
- 30.** Koga Y., Povalko N., Nishioka J., et al. 2010. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *New York Academy of Sciences. Annals of the New York Academy of Sciences. Volume 1201, Mitochondrial Research in Translational Medicine pages 104–110, July 2010*
- 31.** Gold R., Cohen B. 2001. Treatment of Mitochondrial Cytopathies. *Semin Neurol* 2001; 21(3): 309-326
- 32.** Santa K. 2010. Treatment Options for Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes (MELAS) Disclosures *Pharmacotherapy*. 30(11):1179-1196.
- 33.** Steriade C., Andrade DM., Faghfouri H., et al. 2014. Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) may respond to adjunctive ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2014 May;50(5):498-502.
- 34.** Azevedo P., Pereira L., Teixeira R. 2014. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics* vol.69 no.10
- 35.** McNally M., Hartman A., 2012. Ketone bodies in epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, Volume 21, Issue 1, pages 28–35, April 2012
- 36.** Potesio CP., Check JH., Mitchell Williams J. 2014. Improvement in symptoms of the syndrome of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like symptoms (MELAS) following treatment with sympathomimetic amines--possible implications for improving fecundity in women of advanced reproductive age. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):343-5.
- 37.** Cope TE., McFarland R., Schaefer A. 2011. Rapid-onset, linezolid-induced lactic acidosis in MELAS. *Mitochondrion*. 2011 Nov;11(6):992-3.
- 38.** Cotan D. et al. 2011. Secondary coenzyme Q₁₀ deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy in MELAS fibroblasts. *FASEB Journal*
- 39.** Alberts. 2003. Biología celular (imágenes)