

## Caso Clínico

# Síndrome de Melas: correlación clínica con hallazgos imagenológicos en espectroscopia y tractografía, reporte de caso

Melas syndrome: clinical correlation with imaging findings in spectroscopy and tractography, case report.

Sergio Francisco Ramírez (1), Jorge Humberto Marín (2), José Fernando Hernández (3), Aura Virginia González (4), Orlando López (5), Adriana Lucía Posso (6), Luis Fernando Roa (7), Juan Diego Vargas (8), Gabriel Augusto Castillo (9), Juan Andrés Monsalve (10).

### RESUMEN

El síndrome de Melas es una enfermedad de herencia mitocondrial caracterizada por encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos similares a ataque cerebrovascular, secundaria a una mutación en los genes que codifican las proteínas transportadoras de electrones, limitando la producción energética y generando disfunción multiorgánica, que afecta principalmente el sistema músculo esquelético y el sistema nervioso, lo que está en correlación con las características clínicas que presentan los pacientes. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, los hallazgos paraclínicos e imagenológicos y la confirmación de la mutación a través del estudio genético. No existe tratamiento específico, se basa únicamente en el manejo sintomático y requiere apoyo multidisciplinario. Presentamos el caso de un paciente con antecedente de Melas, que ingresó por evento cerebrovascular isquémico bioccipital y correlación con hallazgos en neuroimágenes (espectroscopia y tractografía).

PALABRAS CLAVE: Melas, espectroscopia, tractografía(DeCS).

### SUMMARY

Melas syndrome is a disease characterized by mitochondrial inheritance of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and events like stroke secondary to a mutation in the gene encoding the electron transport proteins limiting energy production and generating multiorgan dysfunction being affected mainly musculoskeletal system and the nervous system which correlates with the clinical characteristics presented by patients. The diagnosis is based on clinical suspicion, laboratory, and imaging findings and confirmation of the mutation through genetic study. No specific treatment is available, but symptomatic treatment is needed and requires multidisciplinary support. We report a patient with a history of Melas who had bioccipital cerebral ischemic event and correlation with findings in neuroimaging (spectroscopy and tractography).

KEY WORDS: Melas, spectroscopy, tractography.(MeSH).

- (1) Neurólogo; neurofisiólogo; especialista en Docencia Universitaria; Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil; docente de posgrado de Neurología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia
- (2) Neurorradiólogo, Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (3) Neurólogo clínico; Msc neurociencias cognitivas; Ph.D; Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (4) Residente primer año de Neurología; Fundación Universitaria Ciencias de la Salud; Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (5) Residente segundo año de Radiología e Imágenes Diagnósticas. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud; Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (6) Residente tercer año de Radiología e Imágenes Diagnósticas; Fundación Universitaria Ciencias de la Salud; Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (7) Neurólogo clínico; especialista en Neurología Vascular, Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (8) Neurólogo clínico; Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (9) Neurólogo clínico; psicoanalista, Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia
- (10) Residente segundo año de Neurología; Fundación Universitaria Ciencias de la Salud; Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia

Recibido: 14/01/16. Aceptado: 16/08/16.

Correspondencia: Aura Virginia Gonzalez Ramirez, [aura.gonzalez5@gmail.com](mailto:aura.gonzalez5@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome Melas es una patología de herencia mitocondrial caracterizada por mutaciones en los genes que se codifican para la cadena transportadora de electrones, generando un desbalance entre la producción y el consumo energético, afectando principalmente el sistema nervioso central y el músculo esquelético. La sospecha clínica es el primer paso para identificar los pacientes que podrían cursar con esta patología, esto sumado a los hallazgos imagenológicos, siendo la resonancia cerebral el estudio de elección apoyado por la espectroscopia y la anisotropía fraccional, hallazgos que se correlacionan con los síntomas y signos encontrados en los pacientes. Presentamos a continuación un paciente con antecedente de síndrome Melas, que ingresó por ceguera cortical, y se documentó infarto bioccipital.

## Reporte del caso

Paciente masculino de 23 años con antecedente de síndrome de Mellas (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y eventos similares a ataque cerebrovascular) diagnosticada desde 2010 por biopsia muscular, que mostró cambios ultraestructurales compatibles con enfermedad mitocondrial y estudio de genética con hallazgo de la variante m3243A>G, la cual estuvo presente en el gen MTTL1 en estado heteroplásmico, para lo cual venía con manejo de L arginina, L carnitina, coenzima Q y anticonvulsivantes por antecedente de epilepsia focal estructural secundaria a su patología de base.

Consultó por cuadro clínico de una semana de evolución, que inició con cefalea tipo presión, intensa, holocraneana de predominio bifrontal de inicio insidioso y progresivo, asociado a visión borrosa y posterior amaurosis bilateral, manejada en casa con analgésicos con parcial mejoría del dolor, sin embargo por persistencia de sintomatología y no recuperación de la agudeza visual decidieron acudir al servicio de urgencias de nuestra institución. En la revisión por sistemas, los familiares refieren hipoacusia bilateral de 4 años de evolución, asociado a deterioro cognitivo progresivo y episodios de diarrea y distensión abdominal intermitentes con dolor abdominal difuso.

Al examen físico se encontró al paciente de baja estatura, con palidez mucocutánea generalizada, alerta, orientado en las tres esferas mentales, hipoproséxico, bradipsíquico y bradilálico, con actitud pueril, lenguaje con parafasias fonéticas, hipoacusia bilateral moderada y ceguera cortical, al examen motor, atrofia muscular generalizada y disminución leve de la fuerza muscular a nivel proximal, con marcha en Trendelenburg.

Se consideró que el paciente podría estar cursando con evento cerebrovascular, dado sus antecedentes, probablemente con compromiso de corteza occipital bilateral, con

puntaje en la escala NIHSS de 3 para lo cual se solicitaron neuroimágenes.

En la TAC cerebral simple como principal hallazgo encontramos una hipodensidad cortico - subcortical parietal inferior y occipital derecha, relacionada con infarto en fase aguda de evolución en territorio de arteria cerebral posterior derecha. Al igual que aumento compensatorio del volumen de los espacios subaracnoideos supratentoriales por cambios de atrofia cortical y ventriculomegalia compensatoria a la pérdida de volumen parenquimatoso (figura 1).

En la resonancia magnética cerebral simple se encontró disminución de la señal T1 en la corteza occipital y occipitotemporal derecha y aumento de la señal T2, FLAIR y restricción al movimiento del agua en difusión de las localizaciones afectadas lo cual se encuentra en relación con ictus en fase aguda (figura 2). Evidenciamos además atrofia cortical supra e infratentorial, de predominio biparietal y bioccipital, prominente para la edad. No encontramos calcificaciones ganglios basales en los estudios realizados.

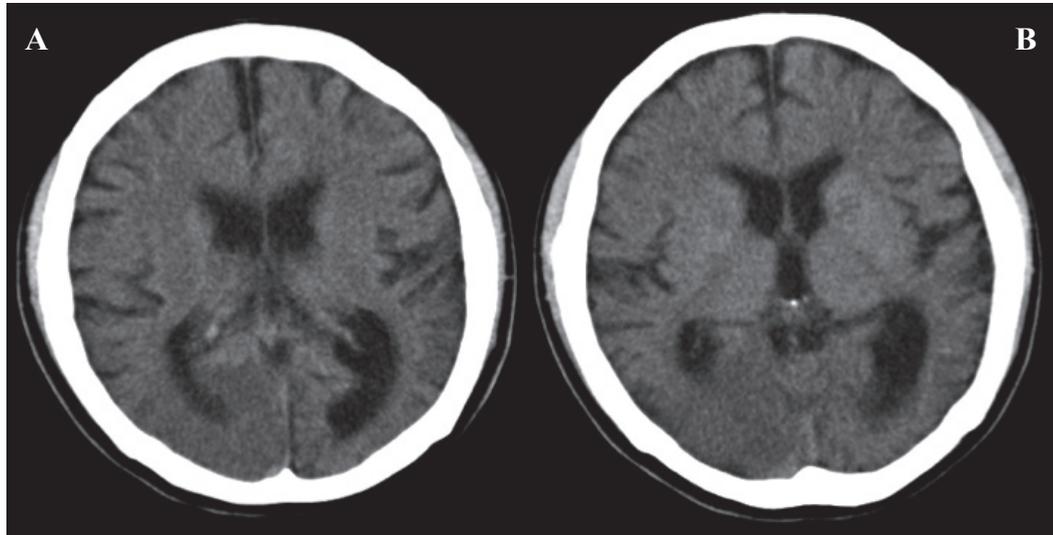
La espectroscopia muestra disminución del pico de N-Acetilaspártato (NAA), que refleja reducción en la población neuronal, sin cambios significativos en los picos de colina (Cho) y creatina (Cr), pero el hallazgo más significativo es el doble "pico" invertido de lactato en un tiempo de eco largo (TE: 144 ms) (figura 3).

En el mapa anisotrópico del paciente estudiado, encontramos disminución anisotrópica de predominio biparietales inferiores y bioccipitales relacionados con el edema citotóxico. Al igual que reducción significativa en las fibras de asociación cortas, fibras "u" subcorticales bifrontales y con mayor compromiso biparietal y bioccipital. Se encontró además disminución significativa en el volumen y en la direccionalidad de los tractos de ambos fascículos longitudinales superiores especialmente en sus porciones posteriores. Reducción en la densidad de los tractos fronto-occipitales (figuras 4 y 5).

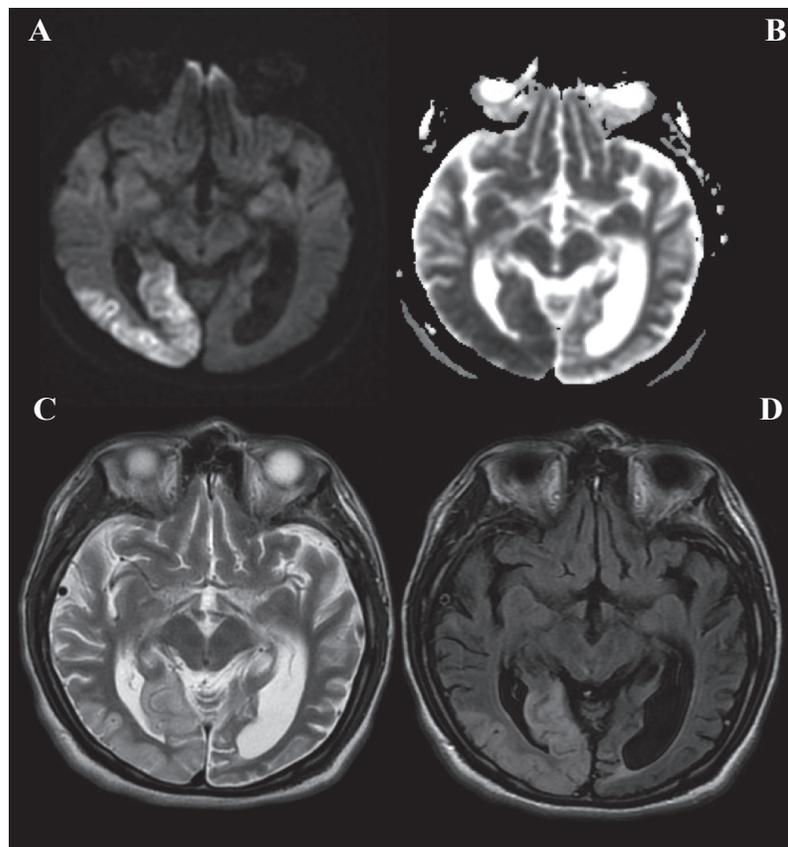
## DISCUSIÓN

El síndrome de Melas es un tipo de enfermedad mitocondrial en el cual ocurre una mutación en el 80 % de los casos en el gen MTTL1: m3243A>G, documentada en nuestro paciente, que codifica para proteínas que participan en la cadena transportadora de electrones, lo que condiciona una disfunción mitocondrial al impedir que haya una adecuada producción energética<sup>1</sup>.

Esta disfunción energética genera un aumento en el número de mitocondrias, sin embargo aun así, no se logran suplir las necesidades metabólicas de las células, produciendo una tipo de angiopatía por alteración de la microvasculatura condicionando estados de hipoperfusión



**Figura 1.**TAC cráneo simple, axial. A: hipodensidad corticosubcortical parietal inferior y occipital derecha, relacionada con infarto en fase aguda de evolución en territorio de arteria cerebral posterior derecha. Aumento compensatorio del volumen de los espacios subaracnoideos, supratentoriales por cambios de atrofia cortical y ventriculomegalia aspecto compensatorio.



**Figura 2.** Resonancia magnética cerebral simple. Rrnador GE, 1,5T. A: T2, B: FLAIR, C: DWI, D: ADC. A y B: aumento de la señal T2 y FLAIR en la región temporal y occipital derecha. C y D: restricción al movimiento del agua en la misma localización, relacionado con ictus en fase aguda.

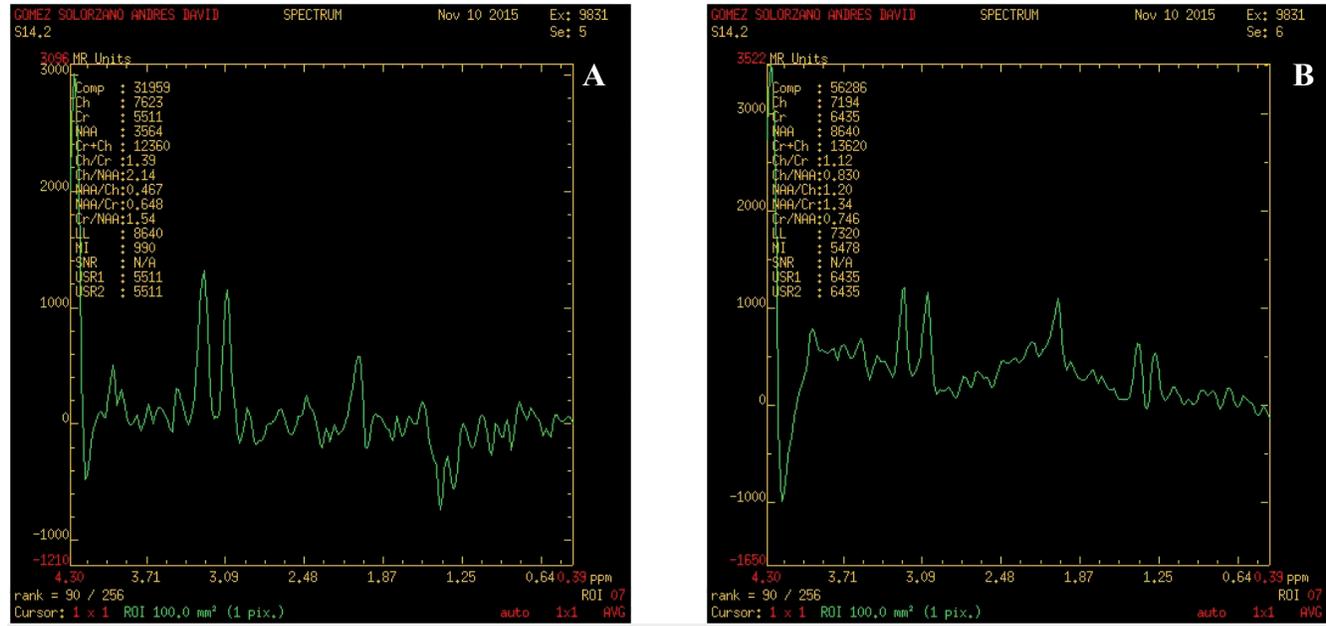


Figura 3. Resonancia magnética con espectroscopia. Técnica multivoxel con tiempo de eco intermedio (144 ms) y tiempo de eco corto (35 ms) en resonador GE 1,5 T. A: tiempo de eco intermedio: inversión pico bimodal de lactato a 1.2 ppm. B: pico bimodal positivo a 1,2 ppm relacionado con presencia de lactato. A y B: relación normal colina creatina, que refleja ausencia de recambio de membranas y reducción moderada en el pico de N-Acetilaspártato (NAA) en relación con reducción en la población neuronal.

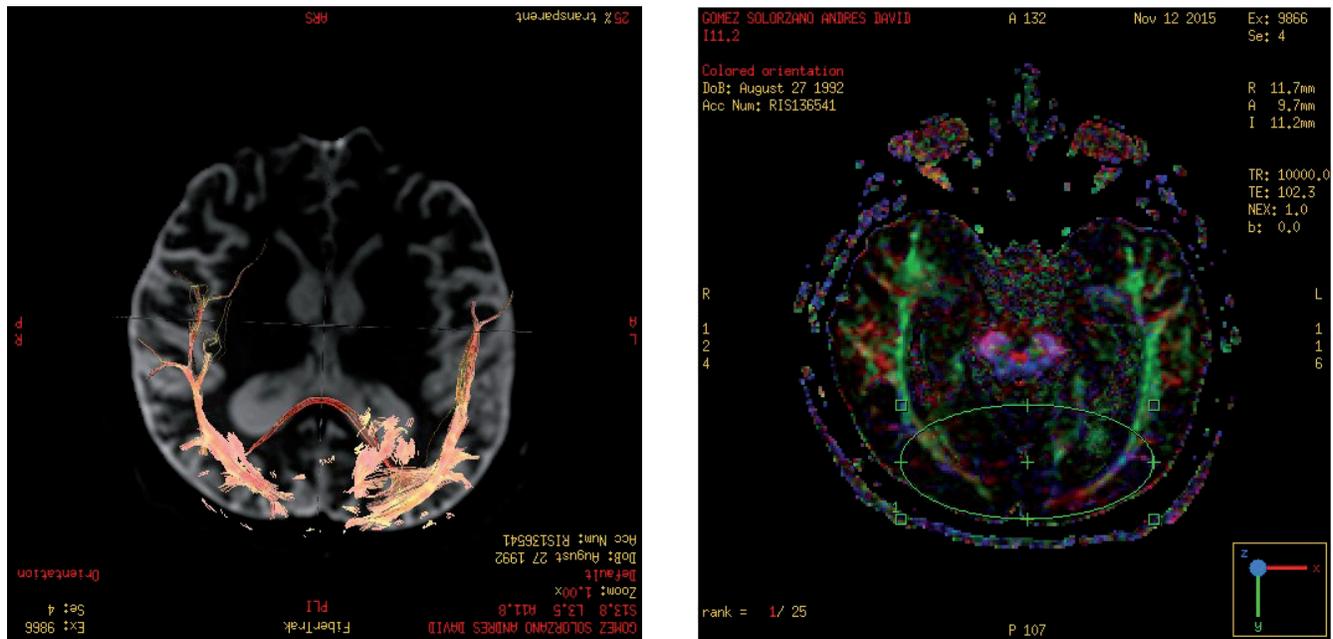
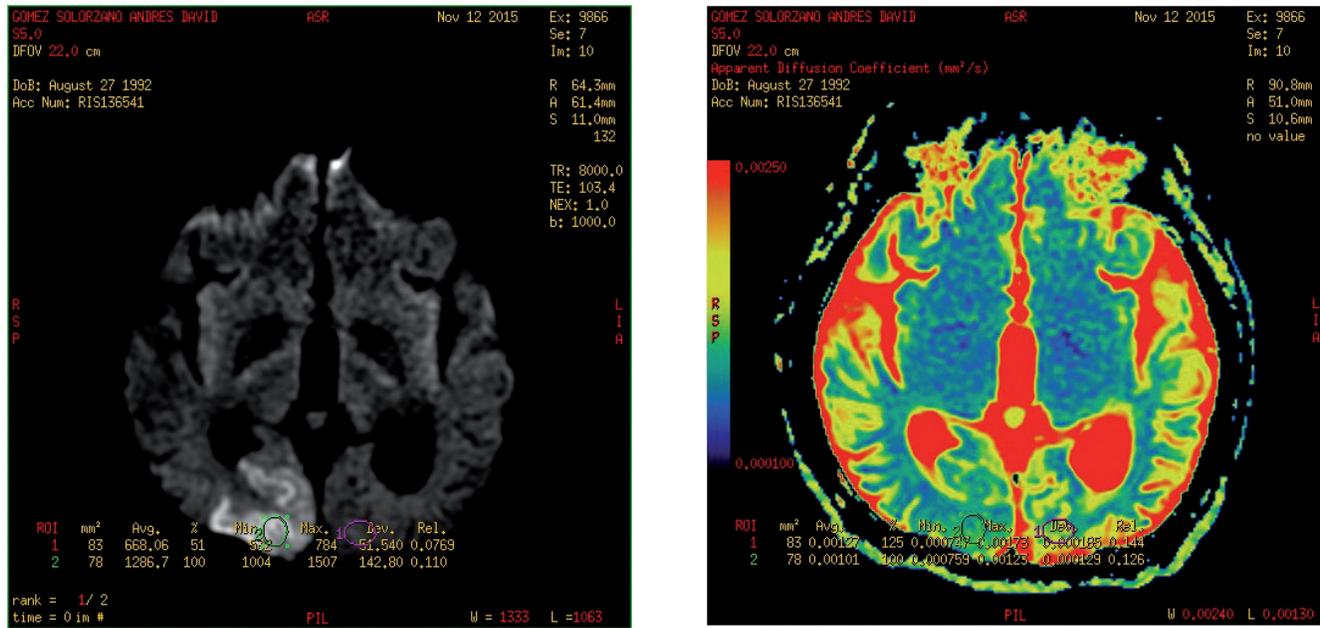


Figura 4. Resonancia magnética. DTI A: tractografía, B: siembra occipital en el visor estructural. A y B: alteración en la organización y en el volumen de las fibras de asociación cortas, U, subcorticales derechas, con disminución en la anisotropía fraccional.



**Figura 5. Resonancia magnética. A: mapa DWI, B: mapa color ADC. A y B: reducción del 21% en la difusibilidad comparativa con el lado contralateral normal, relacionada con área de isquemia evolutiva.**

que están en correlación con eventos cerebrovasculares presentados por el paciente, adicionalmente se presenta disfunción endotelial con disminución consecuente en la producción de óxido nítrico secundario, también a la no disponibilidad de precursores (L arginina – citrulina), lo que emporá aún más la hipoperfusión de los tejidos<sup>2</sup>.

La hipoperfusión muscular limita la disponibilidad de nutrientes necesarios para la síntesis proteica, lo que genera consumo muscular y miopatía, que hace parte de las manifestaciones cardinales de esta patología, además obligando a una síntesis energética anaeróbica y la consecuente producción de ácido láctico responsable de la acidosis presentada frecuentemente en estos pacientes<sup>2,3</sup>.

La acumulación de déficit neurológico secundario a isquemias cerebrales conlleva a epilepsias refractarias de muy difícil manejo y al deterioro clínico progresivo de los pacientes. Tanto así que el síndrome Melas puede constituirse una epilepsia mioclónica progresiva<sup>3</sup>.

Dentro de las manifestaciones neurológicas principales encontramos episodios de cefalea pulsátil de características migrañosas, hipoacusia neurosensorial, deterioro cognitivo, manifestaciones de acuerdo al compromiso isquémico durante los eventos cerebrovasculares especialmente parietooccipital, ceguera cortical, y neuropatía periférica<sup>2-4</sup>.

Existen otras manifestaciones adicionales como cardiopatías, alteraciones en el ritmo cardiaco, atrofia óptica, retinopatía pigmentaria, trastornos endocrinológicos como diabetes mellitus, vómitos recurrentes y cíclicos, episodios

de dolor abdominal y distensión, entre otras, incluidas manifestaciones psiquiátricas como depresión y ansiedad<sup>3</sup>.

A lo largo del tiempo se han descrito múltiples hallazgos imagenológicos asociados al síndrome Melas. Dentro de los hallazgos más característicos está la atrofia cerebral desproporcionada para la edad del paciente, seguido por infartos parenquimatosos, cuya distribución no sigue un patrón vascular y calcificación bilateral y simétrica de ganglios basales<sup>5,6</sup>.

Los hallazgos por tomografía computarizada son inespecíficos, encontrando áreas de infarto predominantemente parieto-occipitales, calcificaciones o infartos en los núcleos de la base y atrofia cerebral desproporcionada para la edad<sup>6</sup>.

En el diagnóstico imagenológico de Melas, se considera que la resonancia magnética es el estudio de elección<sup>7</sup>. Los hallazgos son determinantes para el diagnóstico, encontrando característicamente atrofia cerebral prominente, lesiones hiperintensas en la corteza de los lóbulos occipitales, parietales y temporales en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery). Con menor frecuencia se encuentran lesiones en la sustancia blanca subcortical sin afectar la sustancia blanca profunda. En algunos casos puede evidenciarse atrofia cerebelosa y calcificaciones ganglios basales<sup>8</sup>. La distribución de las lesiones no sigue un patrón vascular, lo que la diferencia de la isquemia tromboembólica<sup>9</sup>.

Actualmente se utilizan técnicas avanzadas como la difusión, perfusión y espectroscopia. Dentro de las secuen-

cias más representativas esta la espectroscopia, en la que se evidencia una elevación del pico de lactato y dependiendo del grado de la injuria cerebral se evidencia disminución del pico de NAA (N acetil aspartato)<sup>10,11</sup>.

La difusión provee información acerca del movimiento de las partículas de agua en un tejido determinado, lo que hace que esta técnica sea de gran importancia para diferenciar las lesiones isquémicas de Melas de las trombóticas. Existen reportes discrepantes de los hallazgos imagenológicos en los cuadros de isquemia de los pacientes con Melas, especialmente encontrados en DWI (*Diffusion Weighted Imaging*). Algunos autores reportan que la fase aguda se caracteriza por elevación del ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*), explicado por el edema vasogénico asociado<sup>12,13</sup>. Sin embargo, se ha encontrado en un gran número de reportes lo contrario, al parecer ocasionado por edema citotóxico. Por lo que estudios posteriores concluyeron que la elevación en el ADC muestra la desaparición de las lesiones isquémicas, mientras que su disminución se da en lesiones persistentes<sup>8</sup>. Otros autores reportan que los valores de ADC van a variar de acuerdo al tiempo de evolución del paciente, de tal forma que en los primeros 2 días después del episodio agudo de isquemia cerebral va a estar aumentado o normal, y después del tercer día disminuirá<sup>14</sup>.

La anisotropía fraccional se usa para realizar una reconstrucción tridimensional de las fibras de los tractos que atraviesan la sustancia blanca, siendo más sensible que el ADC en la detección de áreas anormales cerebrales, específicamente zonas con edema extracelular que involucra los tractos de la sustancia blanca. En algunos casos el edema extracelular no es suficientemente grande como para deformar las fibras<sup>13</sup>.

No existe en la actualidad un consenso específico respecto al tratamiento, únicamente se brinda manejo sintomático, evitar medicación que empeore o exacerbe los síntomas del paciente, como el ácido valproico y otros antiepilépticos como fenobarbital, carbamazepina, fenitoina y oxcarbazepina ya que afectan el metabolismo mitocondrial. El tratamiento siempre debe ser multidisciplinario en conjunto con neurólogos, fisiatras, fisioterapeutas, cardiólogos, endocrinólogos, genetistas, psicólogos entre otros, que permitan brindar al paciente la mejor calidad de vida posible a cada paciente<sup>3</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011;77(22):1965-1971
2. Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev*. 2011;33(4):283-8.
3. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015; 117(1-2): 4-12
4. Ohno K, Isotani E, Hirakawa K. MELAS presenting as migraine complicated by stroke: case report. *Neuroradiology*. 1997;39(11):781-4.
5. Yonemura K, Hasegawa Y, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Diffusion-weighted MR imaging in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(2):269-72.
6. Pauli W, Zarzycki A, Krzysztalowski A, Walecka A. CT and MRI imaging of the brain in MELAS syndrome. *Pol J Radiol*. 2013;78(3):61-5.
7. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(5):1119-37.
8. Ito H, Mori K, Harada M, et al. Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev*. 2008;30(7):483-8.
9. Pavlakis SG, Philips PC, DiMAuro S, De vivo DC, Rowland LP. 1984 Mitochondrial myopathy, ncephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann neurol*. 1984;16(4):481-8
10. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, et al. Proton MR spectroscopy of mitochondrial diseases: analysis of brain metabolic abnormalities and their possible diagnostic relevance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24(10):1958-66.
11. Castillo M, Kwock L, Green C. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(2):233-9.
12. Yeh HL, Chen YK, Chen WH, et al. Perfusion status of the stroke-like lesion at the hyperacute stage in MELAS. *Brain Dev*. 2013;35(2):158-64.
13. Ducreux D, Nasser G, Lacroix C, Adams D, Lasjaunias P. MR diffusion tensor imaging, fiber tracking, and single-voxel spectroscopy findings in an unusual MELAS case. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(7):1840-4.
14. Bi WL, Baehring JM, Lesser RL. Evolution of brain imaging abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neuroophthalmol*. 2006;26(4):251-6