

Síndrome de Melas: Reporte de Caso Pediátrico

(MELAS SYNDROME: PEDIATRIC CASE REPORT)

Recibido: 10/12/2022 - Aceptado: 23/06/2023

Ángel Israel Guerrero Sarchi¹, Nathaly Stephany Lapo Córdova², Adela Arasely Quirola Ruiz³

¹Médico Residente Clínica de Especialidades Médicas Atuntaqui, Ibarra, Código postal 100101, Ecuador,
<https://orcid.org/0000-0002-5153-3232>
dr.israelguerrero@gmail.com

²Neuróloga Pediatra, servicio de pediatría del Hospital San Vicente de Paúl, Ibarra, Código postal 100102, Ecuador, <https://orcid.org/0000-0002-4863-7399>

mdnathalylapoc@gmail.com

³Médico residente de pediatría del Hospital San Vicente de Paúl, Ibarra, Código postal 100102, Ecuador,
<https://orcid.org/0009-0009-4611-1199>
arita_7710@hotmail.com

Autor de correspondencia: Nathaly Stephany Lapo Córdova, Neuróloga Pediatra, Médico tratante del servicio de Pediatría, Hospital San Vicente de Paúl, Calle Miguel Vaca Flores y Otavalo, Ecuador, Código postal 100102, mdnathalylapoc@gmail.com, 0987325020.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

<https://doi.org/10.53358/lauinvestiga.v9i2.774>

Resumen:

El síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodio tipo ictus (stroke-like), también denominada MELAS por sus siglas en inglés, es una patología poco conocida; sin embargo, es la enfermedad mitocondrial más frecuente. Esta patología es hereditaria, multisistémica y progresiva.

Presentamos el caso de una adolescente de 14 años, diagnosticada de MELAS en el HSVP (Hospital San Vicente de Paúl) en base de los criterios clínicos del Comité del Grupo de Estudio MELAS Japón – 2012. La paciente presentó desde los 10 años episodios de cefalea, vómitos y crisis tónico-clónicas generalizadas, a los 13 años presentó hipoacusia neurosensorial bilateral, a los 14 años presentó crisis focales clónicas, hiperlactatemia e imagen de infarto temporo- parietal izquierda en resonancia magnética cerebral.

Desde nuestra perspectiva el síndrome MELAS todavía es poco conocido y el diagnóstico llega a ser tardío. Este síndrome tiene un compromiso predominantemente neurológico, provoca discapacidad y elevada mortalidad. En este artículo se presenta un caso clínico que invita a conocer y profundizar sobre esta patología.

Palabras clave: Síndrome MELAS, Infarto cerebral, Acidosis láctica, Epilepsia, Paciente pediátrico.

Abstract:

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome, also called MELAS, is a relatively unknown medical condition; however, it is the most common mitochondrial disease. This condition is hereditary, multisystemic, and progressive.

We present the case of a 14-year-old adolescent diagnosed with MELAS at HSVP (San Vicente de Paúl Hospital) based on the clinical criteria of the MELAS Study Group Committee in Japan - 2012. The patient has been experiencing headaches, vomiting, and generalized tonic-clonic seizures since the age of 10. At the age of 13, she developed bilateral sensorineural hearing loss, and at 14, she experienced focal clonic seizures, hyperlactatemia, and an image of a left temporo-parietal infarction on cerebral magnetic resonance imaging.

From our perspective, MELAS syndrome is still poorly understood, and the diagnosis is often delayed. This syndrome primarily affects the neurological system, leading to disability and high mortality rates. This article presents a clinical case that invites to know and learn more about this pathology.

Keywords: MELAS Syndrome, Stroke, Acidosis Lactic, Epilepsy, Pediatric patient.

1. INTRODUCCIÓN

MELAS es un acrónimo de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus o similares a accidentes cerebrovasculares (ACV). Descrito por primera vez por Pavlakis y colaboradores en 1984 (1). Se presenta a cualquier edad, pero suelen presentarse antes de los 20 años. Dentro del grupo de las enfermedades mitocondriales es la más frecuente (2). MELAS es secundaria a una mutación del ADN mitocondrial (ADNmt), por lo que se hereda por vía materna con un patrón vertical no mendeliano. La mutación encontrada en el 80% de los casos es m.3243A>G en el gen MT-TL1 de ADN mitocondrial, que codifica para el ARN de transferencia (ARNt) (2).

Causa compromiso multiorgánico y afecta principalmente a células y tejidos con mayor requerimiento energético. (3) El síntoma distintivo es un episodio tipo ictus (stroke like) recurrente que causa vómitos, cefalea, convulsiones focales y generalizadas, pérdida de conciencia, hemiparesia, hemianopsia y ceguera cortical. Los pacientes pueden tener antecedentes de retrasos en el desarrollo, baja estatura o problemas de aprendizaje antes los episodios tipo ictus. La acidosis láctica es otra manifestación sistémica. La miopatía se presenta como hipotonía, intolerancia al ejercicio y debilidad. Otras posibles manifestaciones incluyen: endocrinopatía (diabetes, hipo- o hipertiroidismo), polineuropatía, miocardiopatía, hipoacusia neurosensorial y pseudoobstrucción intestinal.

Las manifestaciones psiquiátricas incluyen pérdida de apetito, depresión, ansiedad, psicosis, trastorno bipolar, demencia, trastornos del espectro autista y trastornos de la conducta. El síndrome nefrótico es raro (4). El curso suele ser progresivo, con deterioro cognitivo gradual, discapacidad y muerte (5).

Se presenta el caso de una adolescente diagnosticada en el Hospital San Vicente de Paul, en Ecuador, con inicio de síntomas a los 10 años. Se expone el enfoque diagnóstico que se basó en los criterios clínicos, de laboratorio y de imagen, así como el enfoque terapéutico, concluyendo con una breve revisión bibliográfica de este síndrome.

El objetivo es exponer y socializar nuestra experiencia, así como revisar la literatura actual de esta patología.

2. CASO CLÍNICO

Nuestra paciente nació a término, fue producto de la quinta gesta. La paciente tuvo un neurodesarrollo normal. Madre y hermana mayor tienen diagnóstico de diabetes tipo 2.

A los 10 años, inició con cefaleas de forma intermitente, posteriormente aumentaron de frecuencia, tuvo un episodio de cefalea intensa con vómitos y crisis epiléptica de tipo tónico clónicas generalizada. Fue hospitalizada, prescribieron fenitoína y solicitaron valoración por neurología pediátrica en Hospital de tercer nivel. La paciente fue evaluada 2 meses después por subespecialidad de neurología pediátrica en el Hospital Baca Ortiz (HPBO) donde le indicaron ácido valproico; 2 meses después presentó descontrol de crisis y estado epiléptico, por lo que fue hospitalizada en el HPBO, realizaron resonancia magnética cerebral sin alteraciones estructurales en el reporte y se ajustó dosis de ácido valproico.

A los 12 años, presentó nuevamente episodios de cefalea intensa ahora en hemicráneo derecho de intensidad 10/10 más crisis epilépticas focales en miembro superior derecho de 1 minuto de duración, nuevamente fue hospitalizada con ajuste de dosis de fármaco antiepiléptico.

A los 13 años, la paciente manifestó síntomas progresivos de hipoacusia bilateral y acufenos por lo que fue evaluada por otorrinolaringología, se realizó audiometría confirmándose hipoacusia neurosensorial moderada en oído izquierdo y severa en oído derecho, se indicó uso de audífonos, sin embargo, por la situación económica de la familia no pudo adquirirlos.

La paciente tomó ácido valproico durante 3 años, pero debido a que ya no había presentado crisis epilépticas más de 1 año, neurólogo pediatra decidió disminuir de forma progresiva el ácido valproico hasta suspenderlo a los 14 años (abril del 2022).

La paciente fue evaluada por nosotros por primera vez a los 14 años. Llegó al Hospital San Vicente de Paul (HSVP) al servicio de urgencia pediátrica en agosto del 2022, por crisis tónico-clónicas generalizadas, se decidió reiniciar ácido valproico. En el control posterior por consulta externa del HSVP, paciente refirió nuevamente cefaleas de localización temporal izquierda, somnolencia y alteración de la alerta. Se diagnosticó de crisis focales por lo que se inició carbamazepina y se suspendió

el ácido valproico, además solicitamos electroencefalograma y nueva resonancia magnética cerebral. Una semana después la paciente ingreso por emergencias por movimientos anormales en extremidad superior derecha (crisis epilépticas focales motoras de tipo clónicas) de 1 hora de evolución, por lo que se administró diazepam y fenitoína con cese de las crisis, además de cefalea y vómitos.

Durante su estadía hospitalaria también presentó: alteración del estado de alerta, somnolencia, alucinaciones visuales y labilidad emocional, se añadió clobazam, risperidona y se ajustó la dosis de carbamazepina.

Solicitamos estudios de laboratorio que se muestran en la (Tabla 1), destacando la hiperlactatemia de 4.2. Se le realizó tomografía simple de cráneo (ver Figura 1) en donde se observaron imágenes hiperdensas a nivel de ganglios basales, además de imagen hipodensa en área temporo-parietal izquierda compatible con área de infarto cerebral.

Debido al historial clínico de la paciente con síntomas recurrentes de cefalea, vómitos, crisis epilépticas, datos de focalidad neurológica de la paciente, hipoacusia neurossensorial más los hallazgos de imagen y de laboratorio se diagnosticó de forma clínica el síndrome de MELAS. Se inicio tratamiento con L-arginina, carnitina, coenzima Q10, se continuo con carbamazepina, clobazam y risperidona. La evolución posterior fue favorable, se logró control de las crisis, con mejora del estado de alerta y se dio de alta luego de 6 días de hospitalización.

El estudio de resonancia magnética cerebral se logró obtener 1 semana después del egreso hospitalario, el reporte referiría imágenes similares a evento cerebrovascular principalmente a nivel temporal derecho (ver Figura 2 y 3). Se realizó un electroencefalograma (EEG), 2 semanas después del alta hospitalaria con reporte de ritmo de base desorganizado con lentificación en el ritmo de base, y actividad paroxística epileptiforme temporal izquierda con propagación hemisférica bilateral en ocasiones. Asimismo, solicitamos estudio de confirmación genética pero no se pudo realizar por la situación económica de los familiares.

La paciente fue evaluada 1 mes después por consulta externa, se mantenía estable, con mejoría evidente en el estado de ánimo, niega cefaleas o crisis epilépticas clínicas y continua con el tratamiento farmacológico.

Tabla 1. Estudios de laboratorio.

1er día de hospitalización		4to día de hospitalización	
→ pH:	7.54	→ pH:	7.4
→ PO2:	87 mmHg	→ PO2:	90 mmHg
→ PCO2:	23.2 mmHg	→ PCO2:	25.1 mmHg
→ HCO3:	19.3	→ HCO3:	15.2
→ LACTATO	4.2	→ LACTATO:	4.2
→ Hematocrito:	42.1 %		
→ Glóbulos blancos:	7.1 x10 ³ /UL		
→ Neutrófilos:	54.3 %		
→ Eosinófilos:	12.7 %		
→ Linfocitos:	1.78%		
→ Plaquetas:	275.000		
→ Glucosa:	85.33 mg/dl		
→ Urea:	21.8 mg/dl		
→ Creatinina:	0.45 mg/dl		
→ Sodio:	131 mEq/L		
→ Potasio:	3.5 mEq/L		
→ Cloro:	94 mmol/l.		

Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio.

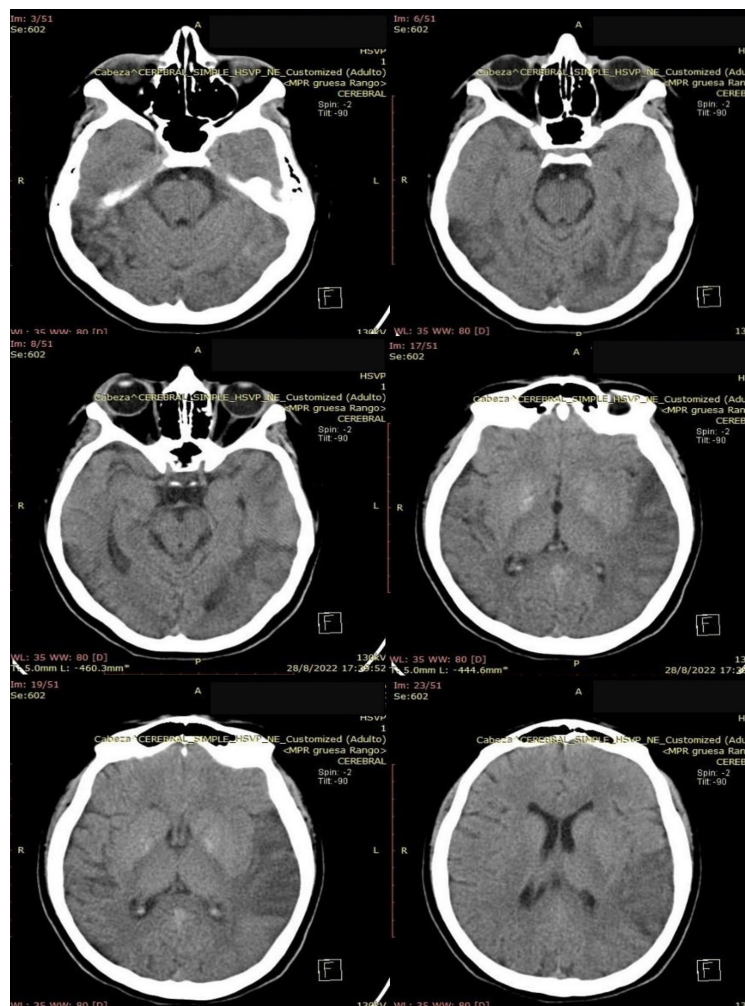


Figura 1. Tomografía simple de cráneo, cortes axiales secuenciales, se observa áreas hipodensas en región temporal inferior derecha, temporo-parietal izquierda. Imágenes hiperdensas a nivel de ganglios basales. Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio (28/08/2022).

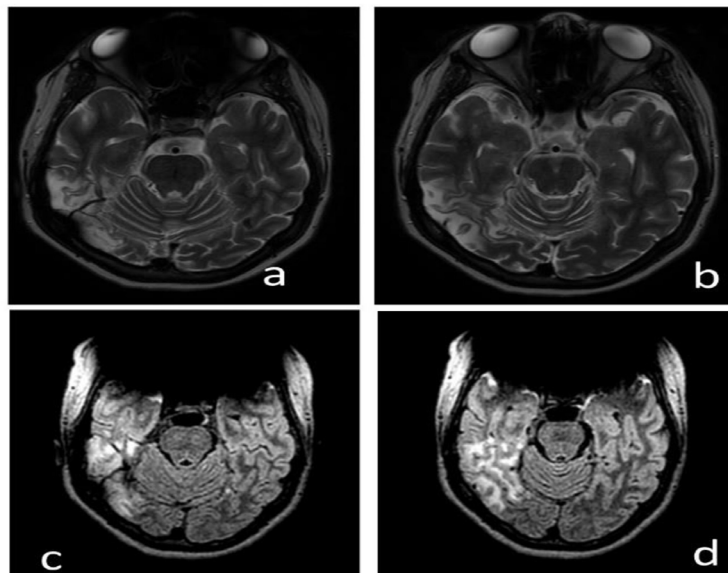


Figura 2. Imágenes por Resonancia magnética cerebral, axiales, secuencia T2 (fila superior), FLAIR (fila inferior). Se observa áreas de aumento de la intensidad en relación con zonas de infarto en el lado derecho localizadas en giro temporal inferior (a, c), giro occipitotemporal lateral (b, d). Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio (09/09/2022).

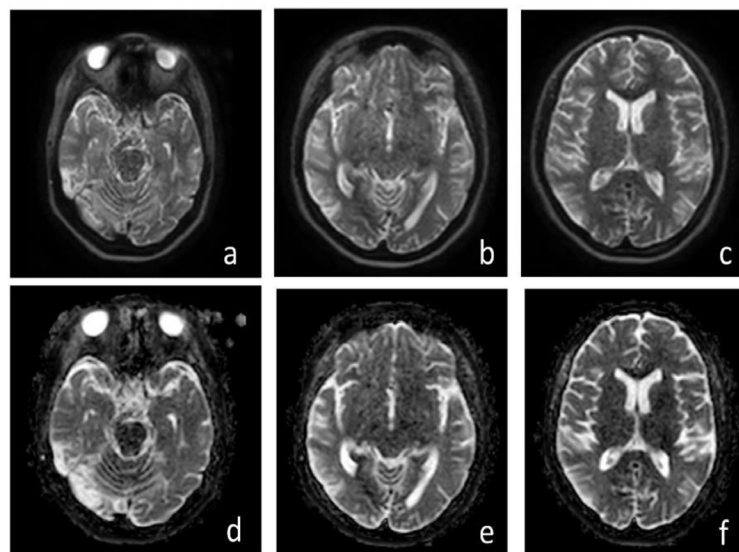


Figura 3. Imágenes por Resonancia Magnética Cerebral, axiales, secuencia Difusión (fila superior), Mapa ADC (fila inferior). Se observa áreas de aumento de la intensidad sin restricción en el mapa de ADC, lo cual sugiere una evolución crónica a nivel de lado derecho localizadas en giro temporal inferior (a, d), giro occipitotemporal lateral (b, e), y en región parietal bilateral (c, f). Fuente: Documento obtenido durante la realización del estudio (09/09/2022).

3. DISCUSIÓN

La encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS) es una enfermedad mitocondrial que afecta principalmente al sistema nervioso y musculo (4). MELAS es una afección hereditaria,

multisistémica, como episodios recurrentes, es implacablemente progresiva, lo que resulta en un deterioro neurológico en la adolescencia o en la adultez temprana (5). La primera descripción del síndrome MELAS, en dos pacientes masculinos, fue realizada por Pavlakis et al., en 1984 (1).

Aunque es rara, es uno de los tipos más comunes de enfermedades mitocondriales, con una prevalencia estimada de 16-18/100000 e incidencia de 1 en 6000 (6). Los países occidentales tienen las tasas de prevalencia diagnosticadas más altas, con una tasa del 0,00095 % observada en EE. UU., Reino Unido, España, Italia, Alemania, Francia, Australia y Canadá. Una tasa de prevalencia ligeramente más baja de 0,00057% la tienen Brasil, India, México, Rusia y Sudáfrica. Los países asiáticos de China, Corea del Sur y Japón tienen la cifra más baja, con una tasa del 0,00018%. No hay evidencia significativa que sugiera que MELAS está asociado con el origen étnico y, como tal, la causa de las tasas más altas que se observan en los países occidentales puede deberse a una mayor conciencia de la enfermedad, lo que resulta en pruebas más frecuentes y precisas (34). Actualmente no existen estudios de prevalencia de esta enfermedad a nivel de Latinoamérica. Aguirre et al. realizaron una revisión sistemática, encontrando 12 adultos y 39 niños con MELAS en Latinoamérica, con una edad media de 12 ± 9.7 años y un discreto predominio en mujeres (7).

En esta enfermedad, ambos sexos se ven afectados por igual. Solo las mujeres pueden transmitir la afección, ya que en el periodo de la fecundación el espermatozoide se desprende de la cola en donde se encuentran las mitocondrias, por lo tanto, solo quedan las mitocondrias que son dadas por el óvulo (8).

Los síntomas de MELAS pueden presentarse a cualquier edad. La mayoría de los casos de MELAS se encuentran entre 2-40 años, con más de la mitad de los casos con inicio de síntomas antes de los 20 años (9). La mayoría de los casos se presentan en la niñez, con un 65%-76% que desarrollan síntomas antes de los 20 años. Pocos casos se presentan antes de los 2 años (5%-8%) y después de los 40 años (1%-6%) (5). Estos datos coinciden con el caso presentado con inicio de los síntomas a los 10 años de edad.

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos cuya disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial, vía esencial en la producción aeróbica de ATP, es parte central en la patogénesis. Las mutaciones en los genes del ADN mitocondrial afectan los citocromos de la cadena de transporte de electrones y disminuyen el rendimiento de producción de energía de las células (8). Se han identificado mutaciones en varios genes mitocondriales, sin embargo, el gen MT-TL1 se

encuentra mutado en el 80 % de los casos de MELAS. Dentro de este gen (MTTL1), la mutación más frecuente en el 80%, es la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 32433 (m.3243A>G). Le siguen <10% la mutación m.3271T>C y en <5% la mutación m.3252A>G (10).

La patogenia del síndrome MELAS, no se comprende del todo, se explica por varios mecanismos que interactúan, como la producción de energía mitocondrial alterada, angiopatía de la microvasculatura y deficiencia de óxido nítrico. La angiopatía debida a la proliferación mitocondrial en el músculo liso y las células endoteliales de los vasos sanguíneos pequeños conduce a una alteración de la perfusión sanguínea en la microvasculatura, lo que contribuye a los episodios similares a un accidente cerebrovascular. (9)

Los tejidos más afectados en su actividad metabólica son el musculoesquelético, cerebral y el cardíaco, debido a que suelen ser los que llevan un metabolismo más alto, dando así una disfunción a nivel de la cadena respiratoria mitocondrial, produciendo un aumento en el glucolisis anaerobio por consiguiente un elevado nivel de ácido láctico (11).

Hirano M. et al, en 1992 según la revisión de casos, publicando y estableciendo los criterios para el diagnóstico del MELAS: 1) episodios de stroke like antes de los 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis, demencia o ambas y 3) acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas (12).

Se observó que el desarrollo temprano normal era una “manifestación frecuente” del síndrome MELAS en los criterios de diagnóstico originales. El análisis de Hirano et al. de 69 casos adultos y pediátricos encontró que el 91 % tenía un desarrollo temprano normal (12). Coincidiendo con nuestro caso clínico.

Las características clínicas definitorias del síndrome MELAS son neurológicas. Los eventos cerebro vasculares se manifiestan con epilepsia o crisis epilépticas (84%). Cefalea tipo migrañosa, debilidad muscular y alteraciones visuales (62%). Retraso del neurodesarrollo (50%) y déficits auditivos como la hipoacusia neurosensorial (26%) (13). Todos estos síntomas estuvieron presentes en nuestra paciente.

Ng YS, et al en el consenso del 2019, reportaron que según la opinión consensuada del panel de expertos fue que los episodios similares a un evento cerebrovascular reflejaban actividad convulsiva y no isquémica en las enfermedades mitocondriales como el MELAS.

Definieron el episodio similar a un evento cerebrovascular mitocondrial (stroke-like episode) como un síndrome cerebral subagudo en evolución que se manifiesta mediante actividad convulsiva en una enfermedad mitocondrial determinada genéticamente. Estos episodios encefalopáticos potencialmente tratables pueden presentarse a cualquier edad con síntomas neurológicos o psiquiátricos típicamente asociados con cambios corticales/subcorticales en la resonancia magnética (RM) y anomalías en el EEG (electroencefalograma). Así también señalaron las características clínicas asociadas a estos eventos: Inicio agudo/subagudo, síntomas neurológicos en evolución; Nivel de conciencia alterado/confusión/encefalopatía; cefalea; náuseas y vómitos; defecto del campo visual (quadrantonopsia, hemianopsia); alucinaciones visuales elementales, p. luz intermitente de colores; alucinación visual compleja formada; convulsiones focales motoras; convulsivas generalizadas; estado epiléptico no convulsivo (incluidas las convulsiones occipitales); debilidad motora focal; síntomas neuropsiquiátricos (p. ej., agitación, alteración del comportamiento); síntomas sensoriales focales y disfasia (14). La paciente que presentamos tuvo un episodio similar a un evento cerebrovascular con la mayoría de los síntomas clínicos previamente comentados llamando la atención la alucinación visual complejo que presento.

Frecuentemente, hay una recuperación a corto plazo después de un episodio similar a un evento cerebrovascular, pero los déficits neurológicos se acumulan con el tiempo y progresan hacia la demencia. A pesar de la aparente preservación del lóbulo frontal, se han observado déficits en la función ejecutiva, lo que sugiere que un proceso neurodegenerativo o metabólico difuso adicional está contribuyendo a este deterioro cognitivo (15).

La pérdida de audición es una característica importante en el síndrome MELAS, como se informó previamente. A menudo, también es el primer síntoma clínico. Sue C et al e 1998, en 18 pacientes estudiados encontraron que la pérdida auditiva por lo general era de inicio gradual, era simétrica e inicialmente afectaba a las frecuencias más altas. La pérdida de audición en el síndrome MELAS parece deberse a una disfunción de la cóclea, probablemente como resultado de una falla metabólica de la estría vascular y las células ciliadas externas (16)

La miopatía, aunque no específica, es otra de las características distintivas del síndrome MELAS. También se observan a menudo intolerancia al ejercicio y debilidad muscular. La miocardiopatía se observa en una gran proporción de pacientes con síndrome MELAS, siendo la más distintiva la hipertrofia concéntrica no obstructiva (17).

Las enfermedades mitocondriales se han asociado durante mucho tiempo con la diabetes, incluso se incluyó en la descripción inicial del síndrome de MELAS (13,18) Se ha reportado hasta en un tercio de todos los pacientes. La diabetes llamada MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness) “diabetes y sordera hereditaria materna”, es causada por mutación en el ADN mitocondrial (19). Este es un dato notable, como expusimos la madre y hermana mayor de la paciente tienen diagnóstico de diabetes tipo 2, sin embargo, no disponemos de exámenes genéticos para determinar mutaciones. Al interrogatorio, las familiares negaron otros síntomas de enfermedades mitocondriales.

Otra manifestación sistémica del síndrome es la falta de crecimiento; se ha informado talla baja entre el 33% y 82% de los pacientes. Ocasionalmente se han informado otros informes de disfunción endocrina en pacientes con síndrome MELAS, como: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo e hipogonadismo hipogonadotrópico (9-13). Se han descrito manifestaciones más raras del síndrome MELAS que afectan a otros sistemas de órganos. La neuropatía sensitivo motora periférica es una manifestación a menudo subclínica, afecta típicamente a los miembros inferiores distalmente y es progresiva. La disfunción del músculo liso gastrointestinal provoca: estreñimiento, diarrea, dismotilidad intestinal y pseudoobstrucción intestinal (13). Las manifestaciones renales notificadas incluyen glomeruloesclerosis focal y segmentaria, proteinuria nefrótica e insuficiencia renal (20).

La acidosis láctica es un hallazgo de laboratorio frecuente del síndrome MELAS, se asocia con intolerancia al ejercicio, vómitos y estados de encefalopatía. Es útil medir además del lactato en sangre, el lactato del líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que niveles normales en sangre no descartan su aumento en el sistema nervioso central (12). En el LCR también se puede encontrar proteínas elevadas, que rara vez superan los 100 mg/dl. (5)

En la biopsia muscular usando la tinción tricrómica de Gomori modificada se encuentra Fibras rojas rasgadas (RRF). La mayoría de los RRF en MELAS se tiñen positivamente con la tinción histoquímica de citocromo c oxidasa (COX), a diferencia de otras enfermedades mitocondriales en las que los RRF no reaccionan con la COX. (5)

En la Resonancia magnética cerebral (RM), durante los episodios similares a un evento cerebrovascular, las áreas afectadas: tienen aumento de la señal en T2; no corresponden a la distribución vascular clásica (de ahí el término “similar a un evento cerebrovascular o stroke-like o tipo ictus”; son asimétricos; puede restringirse a

áreas corticales o afectar la sustancia blanca subcortical (21). Generalmente afectan predominantemente la parte posterior del cerebro (lóbulos temporal, parietal y occipital), con mayor frecuencia a la corteza visual primaria, el tercio medio de la corteza somatosensorial primaria y la corteza auditiva primaria, regiones de alta densidad neuronal y demanda metabólica (21).

La resonancia magnética ponderada por difusión muestra un aumento del coeficiente de difusión aparente (ADC) en las lesiones similares a un accidente cerebrovascular de MELAS, en contraste con la disminución del ADC observada en los accidentes cerebrovasculares isquémicos (23). El protocolo propuesto para RM en sospecha de MELAS son las secuencias: T1, T2, FLAIR, DWI y ADC (5).

La angioresonancia magnética suele ser normal. La espectroscopia por RM muestra señales de lactato elevado y raramente N-acetil aspartato disminuidas (24). En la Tomografía (TAC) de cabeza se observan calcificaciones de los ganglios basales. También se observan múltiples infartos involucrando múltiples territorios vasculares, puede ser simétrico o asimétrico y la afectación parieto-occipital y parieto-temporal es más común. Como se observó en el caso que presentamos (25).

De acuerdo con los criterios clínicos más recientes publicados por el Comité del Grupo de Estudio MELAS en Japón en el 2012, para un diagnóstico definitivo de MELAS, se requieren dos características de cada categoría A y categoría B y para un diagnóstico de sospecha de MELAS, se necesita una característica de la categoría A y dos características de la categoría B (26). Se realizó una traducción de los criterios diagnósticos que se puede ver en la (Tabla 2). Cabe señalar que en nuestro caso la paciente sería clasificada como una sospecha de síndrome de MELAS debido a que todavía no contamos con el diagnóstico genético.

El tratamiento para MELAS es principalmente de apoyo, no existe tratamiento curativo en esta enfermedad. El curso natural del MELAS es variable, teniendo un comportamiento de reagudización y remisión; además no existen estudios con adecuados niveles de evidencia científica o protocolos terapéuticos actualizados. El objetivo principal es retardar la progresión de esta patología y se enfoca en maximizar la función mitocondrial, control antiepiléptico, minimizar el daño de los eventos de stroke-like y manejar las comorbilidades.

Con relación al tratamiento de las convulsiones en MELAS. Las crisis focales con o sin evolución a crisis bilaterales o generalizadas son frecuentes. Los pacientes deben ser considerados para el inicio temprano de benzodiazepinas. Posteriormente deben ser tratados urgentemente con un fármaco antiepiléptico intravenoso. Se

recomienda levetiracetam intravenoso (20–40 mg/kg), también se puede usar fenitoína (15–20 mg/kg), fenobarbital (10–15 mg/kg) o lacosamida (200–400 mg) (14). Nosotros utilizamos carbamazepina debido a la disponibilidad y por las crisis focales que presentó, se observó mejoría clínica y control de crisis clínicas.

Queremos enfatizar que nuestra paciente recibió ácido valproico por largo tiempo, debemos recalcar que, aunque el ácido valproico es de uso frecuente y de primera línea, en esta patología esta contraindicada. El valproato de sodio está contraindicado en pacientes con epilepsia mitocondrial, debido a que disminuye los niveles de L-carnitina y por su potencial hepatotoxicidad (14). La epilepsia en esta población es resistente a los medicamentos, pero se logra cierto grado de reducción clínica de las convulsiones con la combinación de varios fármacos antiepilépticos (27).

En cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos de nueva aparición en MELAS, algunos pacientes pueden manifestar ansiedad excesiva, agresividad, agitación o psicosis (alucinaciones auditivas o visuales). Se explican a que las lesiones pueden involucrar lóbulo frontal, temporal o límbico. Expertos recomiendan en estos casos usar haloperidol, benzodiazepina y quetiapina (14). En este caso usamos risperidona, con control inmediato de los síntomas de alucinaciones visuales que presentó la adolescente.

Se han probado varios agentes experimentalmente en pacientes con MELAS. Se han informado ensayos de coenzima Q10, idebenona, citocromo c, L-carnitina, L-arginina, vitamina B y taurina, en pequeños grupos de pacientes como tratamiento a corto y largo plazo. Varios estudios han afirmado tener éxito tanto por medidas bioquímicas como clínicas con cada uno de estos agentes. Sin embargo, la falta de seguimiento a largo plazo y la historia natural de remisión de las lesiones dificultan la evaluación precisa de estos fármacos (8).

Se han publicado recomendaciones para el manejo de episodios similares a eventos cerebrovasculares en MELAS con Arginina (14). Sugieren cierta mejora clínica y sintomática, presumiblemente por mejorar el precursor que corrige el déficit de óxido nítrico (28). Durante el episodio agudo tipo ictus, recomiendan administrar un bolo de arginina intravenosa (500 mg/kg para niños o 10 g/m² metro cuadrado de superficie corporal en adultos) dentro de las tres horas posteriores al inicio de los síntomas, seguido de infusión continua durante 3 a 5 días (5).

Como prevención del ictus recurrente recomiendan arginina oral a 150 -300 mg/kg/día (29). En el caso de nuestra paciente, no contamos con la presentación intravenosa y se administró arginina vía oral a dosis de 1000 miligramos cada 12 horas durante 5 días.

En cuanto al uso de Coenzima Q10, se presume que su beneficio terapéutico se debe al aumento en la producción de ATP en la membrana mitocondrial interna. Se ha informado cierto éxito con el uso de coenzima Q10 a una dosis de 4 mg/kg/día. Otras recomendaciones son dosis en niños de 5 a 10 mg/kg/día dividido en 3 dosis al día. En adultos 200–400 mg/día dividido en 3 dosis al día (30).

Puede ser beneficioso en algunos pacientes otros suplementos como L- carnitina y creatina. Las dosis recomendadas de L-carnitina en niños es de 100 mg/kg/día y en adultos 3 g/día, divididos en 3 dosis diarias. La dosis recomendada de Creatina en niños es de 100 mg/kg/día y en adultos 2-5 g/días divididos en 3 dosis diarias (9). Como señalamos en la descripción del caso nuestra paciente recibió L-carnitina y coenzima Q10. Las vitaminas del complejo B se han considerado como parte del tratamiento en el síndrome MELAS. La riboflavina puede inhibir la ruptura proteica del complejo I de la cadena respiratoria en la membrana interna mitocondrial, y de esta forma incrementar la actividad enzimática y actuar como antioxidante (31).

El tratamiento de las comorbilidades originadas por el compromiso de diferentes órganos debe ser instaurado de manera habitual y tener un seguimiento multidisciplinario, como por ejemplo el uso de implante coclear par la hipoacusia o ejercicio moderado supervisado para la debilidad muscular, optimizar las condiciones nutricionales. El asesoramiento genético también es parte fundamental del tratamiento del paciente (32). El síndrome de MELAS tiene un curso neurodegenerativo con tendencia a recaídas y remisiones. La mayoría de los pacientes fallecen en la 4ta década de vida. (9,33)

Tabla 2. Criterios diagnósticos para síndrome de MELAS.

<p>Categoría A. Hallazgos clínicos de episodios similares a eventos cerebrovasculares.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cefalea con vómitos 2. Convulsión 3. Hemiplejía 4. Ceguera cortical o hemianopsia 5. Lesión focal aguda observada a través de imágenes cerebrales *
<p>Categoría B. Evidencia de disfunción mitocondrial.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Altos niveles de lactato en plasma y/o líquido cefalorraquídeo o deficiencia de actividades enzimáticas relacionadas con las mitocondrias [†] 2. Anomalías mitocondriales en biopsia muscular [‡] 3. Mutación genética definitiva relacionada con MELAS [§]
<p>Síndrome de MELAS definitivo 2 elementos de la Categoría A y 2 elementos de la Categoría B (total de cuatro elementos o más)</p>
<p>Sospecha de MELAS 1 elemento de la Categoría A y 2 elementos de la Categoría B (total de tres elementos o más)</p>
<p>a) Anomalías cerebrales focales en Tomografía y/o Resonancia magnética. b) 2 mmol/L (18 mg/dl) o más de lactato en plasma o en el líquido cefalorraquídeo y/o deficiencia de la enzima de la cadena de transporte de electrones, enzimas relacionadas con el piruvato, enzimas relacionadas con el ciclo del ácido tricarbólico o enzimas relacionadas con el metabolismo de lípidos en células somáticas. c) FRR (fibras rojas rasgadas) en tinción tricrómica de Gomori modificada y/o SSV (vasos sanguíneos fuertemente reactivos al succinato deshidrogenasa) en la tinción de succinato deshidrogenasa, fibras deficientes en citocromo c oxidasa o mitocondrias anormales en microscopía electrónica. d) Mutaciones genéticas mitocondriales definitivas reportadas en la literatura (G583A, G1642A, G1644A, A3243G, A3243T, A3252G, C3256T, A3260G, T3271C, T3291C, G3481A, G3697A, T3949C, G4332A, G5521A, A5814G, G7023A, T7512C, A8296G, T8316C, T9957C, A12299C, A12770G, G13042A, A13084T, G13513A, A13514G, A13528G, y G14453A) a partir del 2010.</p>

Traducción de los criterios de diagnóstico para MELAS recomendados por el comité de estudio MELAS en Japón en el 2012 (26). Tomado y adaptado de Yatsuga et al, 2012 (9)

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Las enfermedades mitocondriales, dentro de ellas el síndrome MELAS, comprenden un grupo amplio y heterogéneo de trastornos caracterizados por compromiso multisistémico. Estas entidades se han considerado tradicionalmente como raras, aun así, la evidencia actual sugiere que estas enfermedades son comunes con alto número de casos en la población general, y que su prevalencia posiblemente se encuentra subestimada.

El síndrome MELAS definido como encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a eventos cerebrovasculares, tiene un compromiso multisistémico, con episodios recurrentes de crisis epilépticas, cefalea e hipoacusia. Se presenta en niños o adultos jóvenes. Se debe tener en cuenta que los síntomas más comunes a edades tempranas son la cefalea recurrente, acompañada de anorexia, vómito y crisis epilépticas, como sucedió en nuestra paciente.

Son herramientas diagnósticas la historia clínica detallada, estudios de neuroimagen, paraclínicos en sangre (principalmente lactato), estudio histopatológico y el tamizaje genético. Queremos resaltar en este último ítem, el panel genético de trastornos mitocondriales que detecta mutaciones asociadas a MELAS, en nuestro país no está disponible a nivel público, por lo que la adquisición de este examen para los familiares es costosa. Continuamos trabajando para poder obtener el acceso al estudio y realizarlo en la paciente, la madre y hermana para completar y establecer la consejería genética en esta familia.

Debido a que el síndrome de MELAS es invariablemente progresiva, el pronóstico general es malo, resultando en un deterioro neurológico en la adolescencia o en la adultez temprana. Las medidas terapéuticas se limitan a ser de soporte y sintomáticas. Los pacientes deben recibir atención por equipos multidisciplinarios.

En el síndrome MELAS las múltiples manifestaciones clínicas pueden actuar como distractores y retrasar el diagnóstico, en este artículo se muestra como la paciente fue finalmente diagnosticada 4 años después del inicio de los síntomas. Reconocer estas enfermedades en la práctica diaria puede significar un reto, especialmente si el médico no se encuentra familiarizado con estas entidades tan complejas.

5. PUNTOS DE APRENDIZAJE

Recomendamos considerar el síndrome MELAS como una posibilidad diagnóstica ante:

- Paciente pediátrico o adulto joven con manifestaciones multisistémicas y recurrentes de predominio neurológicas (cefalea, convulsiones, hipoacusia) y musculares.
- Paciente pediátrico o adulto joven que presente síntomas de evento cerebrovascular (focalidad neurológica, alteración en neuroimagen de localización posterior) inexplicable o de etiología no vascular.

6. CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

7. BIBLIOGRAFÍA

1 Pavlakis S, Phillips P, DiMauro S, De Vivo D, Rowland L. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: A distinctive clinical syndrome. *Annals Neurology* [Internet]. 1984;16(4):481–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410160409>.

2 Sharma S, Goldstein A, Falk M. Mitochondrial Disease. *Conn's Current Therapy*. United States of America. Elsevier; 2022. p. 1299-1307. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5773113/>

3 Seed L, Dean A, Krishnakumar D, Phyu P, Horvath R, Harijan P. Molecular and neurological features of MELAS syndrome in pediatric patients: A case series and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2022;10(7):12-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35474314/>

4 El-Hattab A, Almannai M, Scaglia F. MELAS. 2001 Feb 27 [Updated 2018 Nov 29]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1233/>

5 Pia S, Lui F. Melas Syndrome. [Updated 2022 Jul 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>

6 Uusimaa J, Moilanen J, Vainionpää L, Tapanainen P, Lindholm P, Nuutilinen M, et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243ANG mutation in children. *Ann Neurol* [Internet]. 2007;62(3):278–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21196>.

7 Aguirre W, Valdez M, Urbina L, Rivera A, Sarapura E, Montoya J, et al. Enfermedad de MELAS en Latinoamérica: revisión temática. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2022;84(4):316–32. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v84n4/0034-8597-rnp-84-04-316.pdf>

8 Thomas A. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic Acidosis, strokelike episodes overview of MELAS. *Medscape* [Internet] 2021. Disponible en <https://emedicine.medscape.com/article/1162238-overview>

9 El-Hattab A, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;116(1–2):4–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>

10 Kirby D, McFarland R, Ohtake A, Dunning C, Ryan MT, Wilson C, et al. Mutations of the mitochondrial ND1 gene as a cause of MELAS. *J Med Genet* [Internet]. 2004;41(10):784–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.020537>

11 Patiño M, Palacios Sánchez E. Melas: Aproximación diagnóstica y experiencia terapéutica reporte de dos casos. Hospital de San José, Bogotá DC. *Rev repert med cir* [Internet]. 2012 [citado el 6 de diciembre de 2022];21(4):269–79. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/830>

12 Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* [Internet]. 1994;9(1):4–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/088307389400900102>

13 Seed L, Dean A, Krishnakumar D, Phyu P, Horvath R, Harijan PD. Molecular and neurological features of MELAS syndrome in paediatric patients: A case series and review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2022;10(7):1422-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1955>

14 Ng Y, Bindoff L, Gorman G, Horvath R, Klopstock T, Mancuso M, et al. Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes. *Wellcome Open Res*. 2019; 13(4):201-3. Disponible en: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-201>

15 Kraya T, Neumann L, Paelecke-Habermann Y, Deschauer M, Stoeve-

sandt D, Zierz S, et al. Cognitive impairment, clinical severity and MRI changes in MELAS syndrome. *Mitochondrion* [Internet]. 2019;44:53–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.012>

16 Sue C, Lipsett L, Crimmins D, Tsang C, Boyages S, Presgrave C, et al. Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1998;43(3):350–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410430313>

17 Sproule D, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008;1142(1):133–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1444.011>

18 Van den Ouweland J, Lemkes H, Ruitenbeek W, Sandkuijl L, de Vijlder M, Struyvenberg P, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* [Internet]. 1992;1(5):368–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ng0892-368>

19 Ali A, Ekinci E, Pylis F. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): An uncommon but important cause of diabetes. *Endocrine and Metabolic Science* [Internet]. 2021;2(100074):100074. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100074>

20 Alcubilla-Prats P, Solé M, Botey A, Grau J, Garrabou G, Poch E. Kidney involvement in MELAS syndrome: Description of 2 cases. *Med Clín (Engl Ed)* [Internet]. 2017;148(8):357–61. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-english-edition--462-articulo-kidney-involvement-in-melas-syndrome-S238702061730253X>

21 Gonçalves F, Alves C, Heuer B, Peterson J, Viaene A, Reis Teixeira S, et al. Primary mitochondrial disorders of the pediatric central nervous system: Neuroimaging findings. *Radiographics* [Internet]. 2020;40(7):2042–67. Disponible en: [https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2020200052#:~:text=Primary%20mitochondrial%20disorders%20\(PMDs\)%20constitute,to%20florid%20and%20highly%20suggestive](https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2020200052#:~:text=Primary%20mitochondrial%20disorders%20(PMDs)%20constitute,to%20florid%20and%20highly%20suggestive)

22 Bhatia K, Krishnan P, Kortman H, Klostranec J, Krings T. Acute cortical lesions in MELAS syndrome: Anatomic distribution, symmetry, and evolution. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2020;41(1):167–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6325>

23 Kolb S, Costello F, Lee A, White M, Wong S, Schwartz E, et al. Distinguishing ischemic stroke from the stroke-like lesions of MELAS using apparent diffusion coefficient mapping. *J Neurol Sci* [Internet]. 2003;216(1):11–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(03\)00218-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(03)00218-1)

24 Liu Z, Zheng D, Wang X, Zhang J, Xie S, Xiao J, et al. Apparent diffusion coefficients of metabolites in patients with MELAS using diffusion-weighted MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2011;32(5):898–902. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2395>

25 Kim I, Kim J, Kim W, Hwang Y, Yeon K, Han M. Mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis-and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 1996;166(3):641–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.166.3.8623642>

26 Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2012;1820(5):619–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>

27 Lee H, Eom S, Kim S, Kang H, Lee J, Kim H, et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016;64(2):59–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2016.08.016>

28 Koga Y, Ishibashi M, Ueki I, Yatsuga S, Fukiyama R, Akita Y, et al. Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* [Internet]. 2002;58(5):827–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.5.827>

29 Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol* [Internet]. 2018;265(12):2861–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9057-7>

30 Abe K, Matsuo Y, Kadekawa J, Inoue S, Yanagihara T. Effect of coenzyme Q10 in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): evaluation by noninvasive tissue oximetry. *J Neurol Sci* [Internet]. 1999;162(1):65–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x\(98\)00296-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-510x(98)00296-2)

31 Parikh S, Saneto R, Falk M, Anselm I, Cohen B, Haas R, et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2009;11(6):414–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-009-0046-0>

32 López J, Galán G, Luna M, Lancheros D. Síndrome MELAS en pediatría. Reporte de caso. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* [Internet]. 2020;68(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v68n2.71926>

33 Fan H, Lee H, Yue C, Chi C. Clinical characteristics of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Life (Basel)* [Internet]. 2021;11(11):1111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/life11111111>

34 Zamecnik A, MELAS in the 16 major market, GlobalData Healthcare PHT-1, August, 2019, disponible en: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/melas-in-the-16-major-markets/>.