



SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL, ACIDOSIS LÁCTICA Y EPISODIOS SIMILARES A ICTUS (MELAS)

Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes (MELAS)

Luis Antonio Céspedes Hernández (1a)
Pamela De Los Milagros Cáceres Cáceres (2b)

1 - Hospital Hipólito Unanue de Tacna
2 - Escuela de Medicina del Universidad Privada de Tacna
a - Médico especialista en neurología
b - Médico especialisra en Medicina Legal

RESUMEN

El trastorno conocido como encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y eventos tipo ictus (MELAS) constituye una de las enfermedades mitocondriales más ampliamente descritas; en la mayoría de los pacientes, se relaciona con la mutación m.3243 A > G. La aparición clínica suele ocurrir durante la infancia o adolescencia temprana, manifestándose como un cuadro multisistémico diverso en el que predominan las alteraciones neurológicas, tales como episodios semejantes a accidentes cerebrovasculares, convulsiones recurrentes y deterioro cognitivo. Asimismo, el estudio histopatológico del músculo revela de manera característica la presencia de fibras rojas desgarradas.

Palabras clave: acidosis láctica, encefalopatía mitocondrial, ictus

ABSTRACT

The disorder known as mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is one of the most extensively described mitochondrial diseases, and in most patients, it is associated with the m.3243 A > G mutation. Clinical onset typically occurs during childhood or early adolescence, presenting as a diverse multisystem disorder in which neurological alterations predominate, such as stroke-like episodes, recurrent seizures, and cognitive impairment. Likewise, histopathological examination of muscle tissue characteristically reveals the presence of ragged red fibers.

Keywords: lactic acidosis, mitochondrial encephalopathy, stroke



INTRODUCCIÓN

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un ictus (MELAS) es una de las enfermedades mitocondriales más conocidas, y la mayoría de los casos se atribuyen a la mutación m.3243 A > G (1). Los pacientes con síndrome de MELAS suelen presentar síntomas durante las dos primeras décadas de la vida, con un fenotipo multisistémico amplio que se caracteriza por manifestaciones neurológicas como episodios similares a un ictus, crisis epilépticas y demencia. Durante la biopsia muscular se reporta la presencia de fibras rojas rasgadas (2).

Las mitocondrias son orgánulos esenciales responsables de la fosforilación oxidativa y están bajo el control dual de su propio genoma y del genoma nuclear. Las mutaciones de estos genomas son responsables de un grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades mitocondriales (3).

Aproximadamente el 15 % de los pacientes con la variante m.3243 A > G presentan el síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un ictus (MELAS), el resto presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas como diabetes, sordera, ataxia y miopatía aislada, incluso estudios poblacionales estiman una frecuencia de portadores de 140 a 250 por cada 100 000 habitantes, de tal modo que muchos portadores son asintomáticos o presentan una enfermedad leve que no se reconoce como mitocondrial (4).

La clave genética del MELAS es su patrón de herencia materna. Las mitocondrias se transmiten exclusivamente por vía materna, por lo tanto, toda la descendencia de una madre afectada hereda la mutación del ADN mitocondrial, pero solo las hijas la transmitirán a la siguiente generación (5).

Estos trastornos suelen afectar a tejidos con altas necesidades energéticas, como el cerebro. La epilepsia afecta a más de un 1 % de la población mundial, lo que la convierte en una de las enfermedades neurológicas más comunes; esta puede ser una manifestación inicial de una enfermedad mitocondrial, aunque a menudo forma parte de un cuadro clínico multisistémico. Las principales causas de epilepsia mitocondrial son las mutaciones del ADN mitocondrial y en el gen nuclear POLG. Su tratamiento puede ser complejo y suele representar un factor de mal pronóstico (6).

El objetivo del presente artículo de revisión es ayudar a la tipificación de estos pacientes, ya que los diferentes fenotipos de la enfermedad suponen un reto diagnóstico que podría retrasar su identificación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el presente estudio se realizó una revisión exhaustiva por diversas bases de datos como Google Scholar, Scielo, Medline. Para la estrategia de búsqueda

se considero las siguientes palabras clave: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, Ictus. Posteriormente, se ha recopilado la información para realizar un análisis y extracción de la información más relevante.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fisiopatología

La disfunción mitocondrial es el principal factor fisiopatológico del síndrome MELAS, causada predominantemente por mutaciones en el ADN mitocondrial, siendo la mutación m.3243 A > G del gen MT-TL1 la más común. Esta mutación afecta el ARN de transporte mitocondrial para la leucina, lo que altera la síntesis de proteínas mitocondriales y deteriora la fosforilación oxidativa, así mismo compromete la función de la cadena de transporte de electrones, lo que obliga a las células a depender de la glucólisis anaeróbica, provocando así la acumulación de lactato y acidosis láctica (7).

Además, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno contribuye al estrés oxidativo y al daño celular. Como resultado se desarrollan lesiones similares a un ictus en áreas del cerebro que no corresponden a territorios vasculares, con más frecuencia en los lóbulos parietal occipital y temporal y su progresión está vinculada a episodios de estrés neuronal causados por el agotamiento de la adenosina trifosfato, ATP (8). Figura 1 Mecanismo fisiopatológico de los episodios similares a un ictus en MELAS, adaptado de (8).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define una crisis epiléptica como “la aparición transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica del cerebro” (9). El mecanismo fisiopatológico incluye la alteración de la actividad de la bomba de sodio y potasio, lo que provoca una pérdida de la hiperpolarización, asimismo se produce la disminución de la liberación de GABA de las interneuronas, así como su muerte e inhibición. La reducción del reciclaje de glutamato por los astrocitos, el estrés oxidativo, la sobrecarga del calcio, conlleva a una hiperexcitabilidad y la generación de crisis epilépticas (6).

Diagnóstico

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un ictus (MELAS) es uno de los trastornos mitocondriales de herencia materna más frecuentes. En 1992 se publicaron los criterios diagnósticos para el síndrome MELAS, que indican que el diagnóstico clínico de este síndrome se basa en los siguientes tres criterios invariables: 1) episodios similares a un ictus antes de los 40 años, 2) encefalopatía caracterizada por crisis epilépticas y/o demencia, y 3) miopatía mitocondrial evidenciada por acidosis láctica, y/o fibras rojas rasgadas. El diagnóstico se considera confirmado si se presentan al

menos dos de los siguientes criterios: 1) desarrollo psicomotor temprano normal, 2) cefaleas recurrentes y 3) episodios recurrentes de vómitos (10).

Así mismo, existen otros criterios diagnósticos que establecen el diagnóstico definitivo con al menos dos criterios de categorías A (cefaleas con vómitos, convulsiones, hemiplejias, ceguera cortical y lesiones focales agudas en neuroimagen) y dos criterios de categoría B (niveles elevados de lactato en plasma o líquido cefalorraquídeo, anomalías mitocondriales en la biopsia muscular y una mutación genética relacionada con MELAS (11).

Las enfermedades mitocondriales primarias pueden presentar cualquier tipo de crisis epilépticas. Las más frecuentes son las mioclonías, las crisis motoras focales con generalización secundaria y las crisis tónico clónicas generalizadas, siendo las menos frecuentes las crisis de ausencia clásicas. La semiología de la crisis varía con la edad de inicio, los pacientes con epilepsia de inicio temprano tienen mayor probabilidad de presentar crisis de causa desconocida como primer tipo de crisis, así como espasmos y crisis tónicas durante el curso de la enfermedad. Los paciente con inicio en la edad adulta tienen mayor probabilidad de presentar mioclonías como primer tipo de crisis generalizada, incluyendo la presencia de estatus epiléptico (6).

A pesar de que no se presentan hallazgos patognomónicos en el electroencefalograma (EEG), en aproximadamente el 90 % de los pacientes los trazados muestran una actividad de fondo anormal inespecífica, consistente en un enlentecimiento difuso, focal o paroxismos interictales. Estos hallazgos son más frecuentes en personas con epilepsia de inicio temprano. El EEG ictal típicamente presenta puntas focales o multifocales y, en ocasiones, actividad de punta-onda generalizada o hipsarritmia. Las anomalías epileptiformes se localizan con mayor frecuencia en las regiones temporales posteriores, parietales y occipitales (12).

Tratamiento

El tratamiento del MELAS es generalmente de soporte durante un episodio agudo similar a un ictus se recomienda la administración un bolo de arginina endovenoso 500 mg/kg para niños o 10g/m² de superficie corporal dentro de las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas, seguido se infusión endovenosa por tres a cinco días y luego continuar por vía oral de forma profiláctica. Los mecanismos subyacentes al efecto de la arginina en la fisiopatología del MELAS aún no se comprende del todo y no reúnen una evidencia sólida, aunque se plantea la hipótesis de que la arginina podría aumentar la disponibilidad de óxido nítrico y, en consecuencia mejorar el flujo sanguíneo cerebral (13). La coenzima q10, la l-carnitina y la creatina han resultado beneficiosas en algunos pacientes.

El tratamiento de la epilepsia en casos de MELAS es el convencional, evitando el ácido valproico, sin embargo se debe tener en cuenta que al menos el 32 % de los pacientes pueden presentar resistencia a fármacos (14).

El asesoramiento genético es importante con la finalidad de explicar a los familiares la forma como se transmite la enfermedad, para esto se debe contar con un equipo multidisciplinario, que incluya al neurólogo, psiquiatra y psicólogo.

CONCLUSIONES

El síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a un ictus (MELAS) es una enfermedad mitocondrial compleja que requiere una alta sospecha diagnóstica. Su abordaje incluye neuroimágenes, electroencefalogramas, biopsias musculares y pruebas genéticas, así como una amplia discusión del diagnóstico diferencial. En la actualidad no existe un tratamiento definitivo, aunque se mantiene una investigación activa en este campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seed LM, 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*. julio de 2022;10(7):e1955.
2. 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*. mayo de 2012;1820(5):619-24.
3. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primer*. 20 de octubre de 2016;2:16080.
4. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic Mitochondrial DNA Mutations Are Common in the General Population. *Am J Hum Genet*. 8 de agosto de 2008;83(2):254-60.
5. Wallace DC. Mitochondrial DNA in evolution and disease. *Nature*. 28 de julio de 2016;535(7613):498-500.
6. Lopriore P, Gomes F, Montano V, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial Epilepsy, a Challenge for Neurologists. *Int J Mol Sci*. 30 de octubre de 2022;23(21):13216.
7. Pickett SJ, Grady JP, Ng YS, Gorman GS, Schaefer AM, Wilson IJ, et al. Phenotypic heterogeneity in m.3243A>G mitochondrial disease: The role of nuclear factors. *Ann Clin Transl Neurol*. 7 de febrero de 2018;5(3):333-45.
8. Na JH, Lee YM. Diagnosis and Management of Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes Syndrome. *Biomolecules*. 28 de noviembre de 2024;14(12):1524.
9. Bindoff LA, Engelsen BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*. septiembre de 2012;53 Suppl 4:92-7.
10. Cox BC, Pearson JY, Mandrekar J, Gavrilova RH. The clinical spectrum of MELAS and associated disorders across ages: a retrospective cohort study. *Front Neurol*. 2023;14:1298569.

11. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol Genet Metab. 1 de septiembre de 2015;116(1):4-12.

12. Ticci C, Sicca F, Ardisson A, Bertini E, Carelli V, Diodato D, et al. Mitochondrial epilepsy: a cross-sectional nationwide Italian survey. Neurogenetics. abril de 2020;21(2):87-96.

13. Barros CDS, Coutinho A, Tengan CH. Arginine Supplementation in MELAS Syndrome: What Do We Know about the Mechanisms? Int J Mol Sci. 24 de marzo de 2024;25(7):3629.

14. Gao R, Gu L, Zuo W, Wang P. Comprehensive predictors of drug-resistant epilepsy in MELAS: clinical, EEG, imaging, and biochemical factors. BMC Neurol. 14 de febrero de 2025;25(1):64.

Financiamiento Autofinanciado
Conflictos de interés Ninguno

Luis Antonio Céspedes Hernández
<https://orcid.org/0000-0002-6660-7521>
Pamela De Los Milagros Cáceres Cáceres
<https://orcid.org/0000-0003-4221-6582>

Fecha De Recepción: 01-10-2025
Arbitrado Por Pares
Fecha De Aprobación: 01-12-2025
Fecha De Publicación: 29-12-2025