

## **Encefalopatía infantil asociada con la mutación A3243G MELAS.**

*José Guevara-Campos<sup>1</sup>, Lucía Gonzalez-Guevara<sup>2</sup>, José Urbáez-Cano<sup>1</sup> y Yulimar Parada<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio Pediatría, Hospital “Felipe Guevara Rojas”, <sup>2</sup>Unidad de Epilepsia y Encefalografía, Centro Clínico “Esperanza Paraco” y <sup>3</sup>Post-Grado Pediatría, Hospital “Felipe Guevara Rojas”. El Tigre, estado Anzoátegui, Venezuela. Correo electrónico: joguevara90@hotmail.com

**Palabras clave:** MELAS, encefalopatía, convulsiones, enfermedades mitocondriales, mutación.

**Resumen.** Las Encefalopatías mitocondriales son un grupo de enfermedades que tienen como base una alteración del ADN mt (ADN mitocondrial). El fenotipo MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, con acidosis láctica y accidentes cerebro vasculares) se ha relacionado con la mutación A3243G en aproximadamente el 80% de los casos reportados. El fenotipo MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) ha sido relacionado con las mutaciones A8344G y A8566G del tARN Lys. Se describe un lactante femenino de 7 meses de edad, con un cuadro de inicio temprano, que se acompañaba de una encefalopatía asociada a la mutación A3243G. En los exámenes de laboratorio destacaba una acidosis láctica y el estudio EEG mostraba signos compatibles con proceso encefalopático. Se administró ACTH durante un mes con mejoría clínica y encefalográfica. Actualmente recibe tratamiento a base de Vitaminas del complejo B, L-carnitina y alcalinizantes urinarios. Se concluye que en los lactantes que presentan convulsiones, retraso en su desarrollo psicomotor, acidosis láctica y el estudio encefalográfico compatible con una encefalopatía, debería realizarse análisis del ADN mt, para descartar una enfermedad mitocondrial.

## **Infantile encephalopathy associated with the MELAS A3243G mutation. Case report.**

*Invest Clín 2007; 48(2): 243 - 248*

**Key words:** MELAS, encephalopathy, convulsions, mitochondrial diseases, mutation.

**Abstract.** Mitochondrial encephalopathies are a group of diseases that have as their pathogenic basis an alteration of the mitochondrial DNA (mtDNA). The MELAS phenotype (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) has been related to mutation A3243G in approximately 80% of the cases reported. MERRF (epilepsy myoclonus with ragged red fibers) has been related to mutation A8344G and A8566G of tRNA Lys. We report the case of a 7 months-old female with early clinical signs of encephalopathy associated to the A3243G mutation. Laboratory tests showed lactic acidosis and the EEG pattern was compatible with an encephalopathic process. The infant was treated with ACTH during one month, with clinical and electroencephalographic improvements. Currently, she is receiving treatment with B-vitamins, L-Carnitine and urinary alkalizing agents. It is concluded that an analysis of mtDNA must be made in infants who present convulsions, delay in their psychomotor development, lactic acidosis and an EEG pattern compatible with an encephalopathy, to rule out a mitochondrial disease.

*Recibido: 17-04-2006 Aceptado: 09-11-2006.*

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome MELAS (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares) es considerado, un raro desorden neurodegenerativo causado por mutaciones en el ADN mitocondrial. Fue descrito inicialmente por Shapira y col., en el año 1975 (1). Pavlakis y col. (2), en 1984 utiliza el acrónimo MELAS para referirse a una enfermedad distinta de origen mitocondrial. En el año 1990 Goto y col. identificaron la mutación puntual A3243G en el tARN de Leu (URR) (3).

El ADN dentro de la mitocondria es utilizado para formar proteínas que ayudan a las mitocondrias en su función de producir energía. Aunque existen por lo menos ocho mutaciones en el ADNmt relacionadas con la enfermedad, el 80% del síndrome MELAS es

causado por la sustitución de A por G en el tARN leu, en la base par 3243 del ADN mitocondrial, (ej: A3243G mutación) (4-7).

El ADN mitocondrial es responsable de codificar parte de las enzimas de la cadena respiratoria, y la mutación causa un defecto en la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria, lo cual reduce la capacidad de la fosforilación oxidativa (4-8).

Los pacientes con MELAS desarrollan una disfunción cerebral, dilatación ventricular, atrofia cortical, calcificación de los ganglios basales e infartos cerebrales. Estos infartos se ha propuesto que no son vasculares, sino causados por la disfunción en la fosforilación oxidativa dentro del parénquima cerebral y pueden ser detectados mediante (tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RNM) cerebral (9).

Las características clínicas del MELAS son muy variables e incluyen: hipotonía axial, debilidad, cansancio fácil, intolerancia al ejercicio, retardo en el desarrollo, dificultades de aprendizaje, déficit de atención, retraso del crecimiento, convulsiones generalizadas, focales o mioclónicas, anomalías visuales, hemiplejía, migraña, oftalmoplejía, atrofia óptica, retinitis pigmentaria, pérdida de audición, cardiomiopatía hipertrófica, defectos en la secreción de insulina y oliguria asociada con síndrome nefrítico (4, 10, 11).

En los lactantes con acidosis láctica, falta de progreso, hipotonía y convulsiones, se debería realizar un análisis del ADN mt, para descartar esta enfermedad que usualmente es más frecuente en adolescentes o adultos jóvenes.

La mutación observada en una lactante venezolana, que además de ser poco frecuente en este grupo de edad, no suele investigarse en nuestros pacientes, nos motivó a la presentación de este caso.

### CASO CLÍNICO

Lactante menor, femenino de 10 meses de edad, que inició su enfermedad a los 7 meses de edad, cuando presentó episodio caracterizado por desviación de mirada hacia arriba, falta de respuesta al medio ambiente y sacudidas tipo mioclonías, en forma errática, abarcando los miembros superiores e inferiores y la cara. Estos episodios se repitieron varias veces al día, con escasa respuesta a la medicación anticonvulsiva utilizada, como fenobarbital, diazepam y difenilhidantoína.

Desde el mes de edad la madre le observó que “desviaba el ojo derecho”.

Producto de primera gestación de unión no consanguínea. Parto simple eutócico. Respiró y lloró al nacer. Peso al nacer: 2,5 kg. Talla: 46 cm. Peso adecuado a edad gestacional. Lactancia materna hasta el

sexto mes y posteriormente leche completa de vaca. Desarrollo psicomotor normal hasta el inicio de la enfermedad actual. Sin antecedentes familiares de epilepsia, migraña, diabetes ni enfermedades neurológicas.

### Examen físico

Peso: 9 kg (percentil 50). Talla: 62 cm (percentil-2DE). Circunferencia cefálica: 46 cm (percentil 50).

Aparentes buenas condiciones generales, no se aprecian rasgos dismórficos ni estigmas cutáneos. Nistagmus vertical inconstante en ambos ojos. Hipotonía axial II/IV y muscular generalizada. Hemiparesia derecha postcrítica. Hiporreflexia osteotendinosa en miembros superiores e inferiores. No se detectaron reflejos anormales. Sistema cardiopulmonar normal. En abdomen no se apreciaron tumoraciones ni visceromegalias.

Los exámenes de laboratorio realizados arrojaron los siguientes resultados: Hb 9,2 g/dL; Hto: 29%. Leucocitos: 7.300/mL con 64% de segmentados y 35% de linfocitos. Glicemia: 61 mg/dL. Pruebas de funcionalismo renal y hepático dentro de límites normales. Los niveles de CPK eran normales.

La radiografía de tórax: Normal. La evaluación clínica, el electrocardiograma y el ecocardiograma, no revelaron signos de cardiopatía.

La RNM cerebral realizada antes de iniciar la terapia con ACTH, no reveló anomalías. El electroencefalograma (EEG), interictal reveló patrón de alto voltaje de ondas lentas compatible con proceso de encefalopatía. Se inició tratamiento con ACTH 10 U diarias durante 15 días y posterior retiro decreciente durante dos semanas, con notable mejoría clínica y encefalográfica, apreciándose en el trazado una mejor estructuración de la actividad de base y la desaparición de la actividad lenta de alto voltaje, observada en el registro previo.

Se determinaron los gases arteriales antes de la administración de ACTH y entre las crisis convulsivas con resultados compatibles con una acidosis metabólica compensada con anión gap elevado 21meq/L. La determinación de T3-T4 y aminoácidos en sangre resultaron normales.

La determinación del lactato en ayuno fue: 1,76mM (VN: 0,95-2,30); el piruvato: 0,16 mM (VN: 0,08 mM-0,10 mM), el lactato post prandial: 4,17 mM (1,95-3 mM) y el piruvato post prandial:0,29 mM.

En el análisis de la orina de 24 horas por espectrometría de masa y cromatografía de gases, los ácidos orgánicos fueron normales salvo por la existencia de ácido láctico: 1344 mMol/mol de creatinina (VN: 35-285 mMol/mol creatinina) y ácido pirúvico: 217 mMol/mol de creatinina (VN: 5,1-22,6 mMol/mol creatinina).

Se procedió al estudio en sangre de la mutación A-G en el nucleótido 3243 (tRNA leu), asociado a MELAS, el resultado fue positivo a la mutación puntual A3243G, con un porcentaje de células mutadas del 5%.

No se pudo estudiar bioquímicamente la cadena respiratoria, ni se pudo determinar si se trataba una mutación "de novo" ó transmitida por la madre, al no poder estudiar el ADNmt materno.

## DISCUSIÓN

Aunque la encefalopatía acompañada de acidosis láctica y epilepsia puede ser frecuente en lactantes, el síndrome MELAS, no es frecuente diagnosticarlo en la edad pediátrica, menos aún durante el período de la lactancia temprana.

La mayoría de los casos descritos de esta enfermedad se han realizado en jóvenes adultos, antes de los 40 años de edad, por lo cual no se ha podido establecer un fenotipo en lactantes que ciertamente nos permitan realizar la sospecha del síndrome con una presentación clínica típica (12).

En la paciente aquí presentada la enfermedad se inició en la temprana infancia, con crisis convulsivas de carácter mioclónico, de difícil control farmacológico, así como los hallazgos analíticos, hicieron sospechar la existencia de una enfermedad de carácter neurometabólico.

El EEG reflejaba un patrón compatible con lo descrito por otros autores (13) en estos casos y que obligan a recurrir a su tratamiento con ACTH, con la mejoría clínica y eléctrica.

No se pudo constatar en la RNM cerebral, presencia de calcificaciones en los núcleos de la base (14, 15), ni imágenes compatibles con infartos cerebrales que se localizarían en territorios no vasculares, como ha sido descrito en las distintas series publicadas (4). Estos infartos cerebrales ocasionan convulsiones, cefaleas tipo migraña, deterioro mental y esquizofrenia (5). Sin embargo, se debe considerar la corta edad de la paciente, por lo cual es fundamental la realización de controles sucesivos con estudios de neuroimagen, TAC ó RNM cerebral.

El bajo porcentaje de la mutación hallado se debe a que el tejido analizado ha sido sangre.

Existe poca correlación entre la cantidad de ADN mt mutante en los tejidos y el fenotipo neurológico. Lo que hace presumir que existen otros factores que contribuyen a la expresión fenotípica de esta mutación (16). Sin embargo, por el fenómeno de heteroplasmia, el porcentaje de mutación puede ser diferente entre los distintos tejidos y así el músculo puede funcionar normalmente, si existe un porcentaje escaso de mutación y al mismo tiempo puede haber una severa encefalopatía, si en el cerebro predominan las células mutadas que lógicamente no son accesibles al análisis.

En relación a la patogenicidad de esta mutación, se ha demostrado que provoca defectos en la actividad de los complejos

respiratorios y en la síntesis de proteínas mitocondriales componentes de la cadena respiratoria (4, 8, 17).

El curso de la enfermedad es impredecible. Klopstock y col. (18) en un estudio realizado determinó que los pacientes afectados de alguna enfermedad de origen mitocondrial, fallecen más frecuentemente por alguna causa médica no neurológica, siendo la más importante la falla cardiopulmonar. Los accidentes cerebrovasculares y el estatus epiléptico son las principales causas en los pacientes afectados con el síndrome Melas.

Actualmente no existe un tratamiento curativo específico aprobado para esta enfermedad. Diversos tratamientos y drogas se han utilizado con la esperanza de detener el progreso y deterioro de los pacientes, con poco éxito. Se han utilizado distintas terapias para tratar de lograr un incremento en la producción de ATP, así se ha utilizado Coenzima Q10, corticoesteroides, biotina, ácido fólico, L-carnitina, tiamina, riboflavina, vitamina C, etc. (7, 19, 20).

Así mismo debemos realizar el consejo genético correspondiente a familiares e informar sobre la evolución posible de la enfermedad que pueda alertar sobre posibles complicaciones en el proceso evolutivo de este síndrome.

Las enfermedades mitocondriales y concretamente el MELAS, presentan una gran heterogeneidad clínica, lo cual obliga a conocer sus variables manifestaciones y alteraciones metabólicas que se le asocian para lograr diagnosticarlas en forma temprana, pudiendo incluso hacer uso de la biología molecular y estudio del ADN mt en los pacientes que sean sospechosos de esta patología, para comprobar el diagnóstico.

#### AGRADECIMIENTO

Al Profesor Julio Montoya, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, de La Universidad de Zaragoza, España, por

el procesamiento de la muestra para el estudio del ADN mitocondrial.

#### REFERENCIAS

1. **Shapira-Cederbaum SD, Cancilla PA, Nielsen D.** Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy and lactate acidemia. *Neurology* 1975; 25(7):614-621.
2. **Pavakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP.** Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16(4): 481-488.
3. **Goto Y, Nonaka I, Horai S.** A mutation in the tRNA (Leu)(URR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348:651-653.
4. **Coelho-Miranda L, Playan A, Artuch R, Vilaseca MA, Colomer J, Briones P, Coll-Cantí J, Conill J, Sans A, López-Munain A, Solano A, Alcaine MJ, Montoya J, Pineda M.** Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS) en edad pediátrica con la mutación A3243G en el gen ARN tLeu del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31:804-811.
5. **Tapia-Pérez JH, Rodríguez-Leyva I, Oros-Ovalles C.** Síndrome de sobreposición MELAS/MERRF: Informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4(5):360-365.
6. **Menéndez M, García C, San Martín E, García A, Blázquez-Menes B.** Consideraciones diagnósticas sobre el Síndrome MELAS. *Arch Med* 2005; 1:3
7. **Singh B, Low PS, Yeo JF.** MELAS: A Case Report. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:69S-71S.
8. **King MP, Koga Y, Davidson M, Schon EA.** Defects in mitochondrial protein synthesis and respiratory chain activity segregate with the transfer RNA(Leu) mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Mol Cell Biol* 1992; 12:480-490.

9. Forster CH, Hubner J, Muller-Hoeker J, Pongratz D, Baierl P, Senger R, Ruitenbeek W. Mitochondrial angiopathy in a family with MELAS. *Neuropediatrics* 1992; 23:165-168.
10. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi M, Nonaka I. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1992; 42:545-550.
11. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 333:638-644.
12. Kanaumi T, Hirose S, Goto Y, Naitou E, Mitsudome A. An infant with a mitochondrial A3243G mutation demonstrating the MELAS phenotype. *Pediatr Neurol* 2006; 34:235-238.
13. DiMauro S, Andreu AL, Bonilla E. Encefalomiopatías mitocondriales: ¿hacia dónde vamos?. *Rev Neurol* 1999; 28:164-168.
14. Valanne J, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:369-377.
15. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Itoh J, Kusunoki Y, Cho K. Serial imaging in MELAS. *Neuroradiology* 1997; 39: 427-430.
16. Sue CM, Bruno C, Andreu AL, Cargan A, Mendell JR, Tsao CY, Luquette M, Paolicchi J, Shanske S, Di Mauro S, De Vivo DC. Infantile encephalopathy associated with the MELAS A3243G mutation. *J Pediatr* 1999; 134:696-700.
17. Okhuijsen-Kroes EJ, Trijbels JM, Sengers RC, Mariman E, van den Heuvel LP, Wendel U, Koch G, Smeitink JA. Infantile presentation of the mtDNA A3243G tRNA (Leu(UUR)) mutation. *Neuropediatrics* 2001; 32:183-190.
18. Klopstock T, Jaksch M, Gasser T. Age and cause of death in mitochondrial diseases. *Neurology* 1999; 53:855.
19. García L. Manejo de las encefalopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 1998; 27:289-296.
20. Berbel-García A, Barbera-Farre JR, Etessan JP, Salio AM, Cabello A, Gutiérrez-Rivas E, Campos Y. Coenzyme Q 10 improves lactic acidosis, strokelike episodes and epilepsy in a patient with MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes). *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 187-191.