

La síndrome MELAS

A. Arboix, J. Massons, M. Oliveres i F. Titus

Servei de Neurologia. L'Aliança. Hospital Central. Barcelona.

La síndrome MELAS (acrònim de *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) és una síndrome d'individualització recent. Va ésser descrita l'any 1984 per Pavlakis et al¹, i constitueix un tipus d'encefalomiopatia mitocondrial (EM). Les EM són malalties mitocondrials amb repercussió multisistèmica principalment del sistema nerviós central i del múscul estriat, i també de la retina, còclea, cor, fetge i ronyó^{2,3}. Les EM poden ocasionar una gran variabilitat de manifestacions clíniques, però es caracteritzen perquè: 1) l'alteració del sistema nerviós central domina la simptomatologia; 2) s'objectiven fibres *ragged-red* o "vermelles desestructurades" en la biòpsia muscular a la tinció del tricròmic de Gomori modificat, i 3) bioquímicament existeix una disfunció en la cadena respiratòria de transport electrònic mitocondrial^{4,5}.

Des d'un punt de vista clínic les EM es divideixen en dos grups. En el primer la malaltia s'inicia en el període neonatal, i té un curs clínic ràpidament progressiu. Alguns autors inclouen en aquest grup les malalties d'Alper, Canavan, Menkes i la síndrome de Zellweger². En el segon grup, el malalt és normal en el naixement i presenta un desenvolupament psicomotriu correcte, i és en l'adolescència o en la joventut quan inicia un trastorn neurològic progressiu. En aquest apartat s'inclouen: a) la síndrome òculo-crànio-somàtica de Kearns-Sayre, on predomina clínicament l'oftalmoplegia extrínseca; b) la síndrome MERFF (acrònim de *myoclonus epilepsy with ragged-red fibers*), on les crisis comicials mioclòniques són el tret clínic més rellevant, i c) la síndrome MELAS, on és característica la presència d'infarts isquèmics cerebrals^{2,3,6}. Això fa que, davant un adult jove amb un infart cerebral, s'hagi de sospitar i descartar la síndrome MELAS, atès que fins i tot la malaltia vascular cerebral pot arribar a ésser la forma d'inici de la malaltia. En la sèrie clínica espanyola més nombrosa fins a l'actualitat, de 1.044 malalts amb patologia vascular cerebral cap malalt no va presentar, però, un MELAS⁷. Tampoc no es va observar en un estudi multicèntric que va agrupar 1.073 malalts joves de 8 hospitals generals del nostre país⁸. Aquests resultats demostren que el MELAS és inhabitual. Això pot ésser explicat per un doble fet: d'una banda, per la recent individualització d'aquesta síndrome clínica, amb menys de 5 anys d'experiència¹, i de l'altra, per l'existència en la literatura mèdica fins al moment actual de només 28 pacients amb criteris de

MELAS, dels quals només vuit tenen una edat no pediàtrica (superior als 14 anys)⁹.

La nostra experiència en relació amb el tema és la d'haver assistit i estudiat un malalt de 26 anys d'edat amb antecedents patològics de crisis comicials clínicament generalitzades, hipoacúsia neurosensorial i migronya comuna, que va presentar de forma sobtada un trastorn afàsic de tipus mixt i de predomini motor. L'exploració neurològica, a excepció de l'afàsia i de la hipoacúsia, només va objectivar una hiporeflèxia generalitzada i una degeneració tapeto-retiniana incipient en l'examen del fons d'ull. La TAC i la RMN cerebrals mostraren calcificacions bilaterals dels ganglis de la base i un infart de gran format tèmpero-parieto-occipital esquerre. L'angiografia cerebral i l'ecocardiograma van ésser normals, i l'estudi electromiogràfic fou compatible amb un patró miopàtic. L'àcid làctic en repòs estava augmentat en un 100 % i la biòpsia muscular va demostrar la presència de fibres "vermelles desestructurades" a la tinció del tricròmic de Gomori modificat¹⁰. El conjunt de dades clíniques i els resultats de les exploracions complementàries varen permetre efectuar el diagnòstic de MELAS.

L'etiopatogènia de l'infart isquèmic al MELAS (la manifestació clínica més rellevant de la síndrome) està en estudi. Inicialment, es va pensar que podia estar relacionat amb una anòxia hística focal secundària a la disfunció cel·lular deguda al decrement en la respiració mitocondrial. Posteriorment es va sospitar que podia ésser secundària a un embolisme cardíac relacionat amb una miocardiopatia clínica o subclínica acompanyant². Recentment, en estudis necròpsics s'ha demostrat la presència d'una veritable "angiopatia mitocondrial" a les principals arterioles cerebrals^{11,12}, amb indemnitat dels capil·lars i de les vècules. Ultraestructuralment s'objectiva un increment en el nombre de mitocondries (fins a quatre vegades els valors normals), un increment en el format mitocondrial (fins a un 150 %) i un increment en la proporció entre l'àrea mitocondrial i l'àrea cel·lular (fins a deu vegades els valors normals). Altres alteracions són: pèrdua, desorientació i engruiximent de les crestes mitocondrials, i presència d'acumulacions de cossos d'inclusió paracrístal·lins o osmòfils¹².

El TAC cerebral i la RMN solen objectivar l'infart isquèmic cerebral. Habitualment s'observen també calcificacions bilaterals als ganglis de la base^{13,14}. El territori de l'infart cerebral és, però, atípic en el MELAS, i no correspon a una topografia vascular cerebral característica². La disfunció mitocondrial de les cèl·lules musculars llises i endotelials de les artèries cerebrals poden explicar l'inusual patró topogràfic de l'isquèmia cerebral en aquesta síndrome^{11,12}.

Correspondència: A. Arboix.
Servei de Neurologia. L'Aliança. Hospital Central.
Av. A.M. Claret, 135. 08025 Barcelona.

L'estudi angiogràfic sol ésser normal. Ocasionalment pot observar-se aprimament arterial o desaparició d'alguns petits vasos arterials, possiblement en relació amb l'edema i amb la hipertrofia de les cèl·lules endotelials lesionades subjacents⁹. La manca d'oclusió dels vasos cerebrals en el MELAS podria explicar la ràpida recuperació de la focalitat neurològica en comparació amb malalts amb infarts cerebrals del mateix format de la lesió i que són deguts a aterotrombosis dels vasos encefàlics⁹. Malgrat la ràpida recuperació de la focalitat neurològica, el pronòstic de la malaltia és de gravetat, ja que els infarts cerebrals solen ésser múltiples i recurrents en aquests malalts¹.

L'afectació muscular sol ésser subclínica al MELAS, i només l'estudi electromiogràfic permet sospitar la miopatia, que vindrà confirmada posteriorment en l'estudi histològic¹⁵.

Els trastorns endocrins no són inhabituals, i es poden presentar en forma de diabetis mellitus, hipoparatiroidisme o hipogonadisme¹⁶. Altres manifestacions clíniques són: la hipoacúcia neurosensorial, les crisis comicals, el mal de cap de característiques vasculars i la degeneració tapeto-retiniana, que sol ésser simptomàticament poc manifesta^{1,2}.

L'acidosis làctica, traducció d'una utilització inadecuada de les vies oxidatives cel·lulars, és també una característica de la malaltia^{1,17}.

Actualment es considera la síndrome MELAS com un trastorn genètic transmès per herència materna no mendeliana, que ocasiona un defecte bioquímic dels enzims de la cadena respiratòria mitocondrial, amb capacitat d'alterar la síntesi proteínica mitocondrial¹⁸. L'estudi dels defectes bioquímics al MELAS està en ple desenvolupament. S'han descrit en l'actualitat defectes enzimàtics del complex I de la cadena respiratòria mitocondrial, i un dèficit parcial del citocrom C oxidasa, entre d'altres^{19,20}.

El curs clínic de la malaltia és progressiu, i la simptomatologia sol exacerbar-se en condicions que comporten un increment de la demanda metabòlica, com per exemple: una elevació de la temperatura (per exercici físic, per un procés febril intercurrent), una hipoglucèmia, o per agressió emocional^{2,3}. Per tant, s'ha d'intentar minimitzar les demandes energètiques de la mitocondria disfuncionant. S'ha d'evitar, doncs, temperatures extremes, s'ha de controlar la febre, ràpidament amb antipirètics i realitzar menjars freqüents i repetits per evitar períodes llargs de dejuni. Així mateix, cal evitar els fàrmacs que inhibeixen la funció de la cadena respiratòria mitocondrial (barbitúrics, fenitoïnes) o la síntesi de les proteïnes mitocondrials (cloramfenicol, tetraciclins)^{2,3}. El tractament amb Coenzim Q10 l'han realitzat alguns autors de forma empírica, i han observat ocasionalment una certa millora clínica i una dismi-

nució dels nivells sèrics de l'àcid làctic i de l'àcid pirúvic en els malalts amb un dèficit provat d'aquesta ubiquinona en la cadena respiratòria mitocondrial^{21,22}. En conclusió, la síndrome MELAS, encara que sigui inhabitual, ha d'ésser considerada en el diagnòstic diferencial dels malalts joves amb un infart isquèmic cerebral. Així mateix, hem de remarcar que la sospita inicial de la malaltia és clínica, i que resulta imprescindible per a la confirmació del diagnòstic la presència en la biòpsia muscular de les fibres "vermell desestructurades" a la tinció del tricròmic de Gomori modificat.

BIBLIOGRAFIA

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, DeVivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS): a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16:481-488.
2. Peterson PL, Martens ME, Lee CP. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1988; 6:529-544.
3. Zeviani M, Bonilla E, DeVivo DC, DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Neurol Clin* 1989; 7:123-156.
4. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes A. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986; 109:915-938.
5. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17:521-538.
6. Drachman DA. Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 1968; 18:654-674.
7. Martí-Vilalta JL. Las enfermedades vasculares cerebrales. Estudio clínico y asistencial. Barcelona, Novag, 1983.
8. Oliveros A. Accidentes cerebrales isquémicos en adultos jóvenes: resultado de un primer estudio multicéntrico. A: Yaya R, Sancho J, Lainez JM MCR, SA eds. *Accidentes*. Barcelona 1987; 313-324.
9. Destée A, Martin JJ, Muller JP, Scholte HR, Verier A, Largillière C, Warot P. Myopathie mitochondriale. Encephalopathie avec acidose lactique et infarctus cérébraux. *Rev Neurol* 1989; 145:37-48.
10. Sessió clínico-patològica de la Societat Catalana de Neurologia. Acadèmia de Ciències Mèdiques. Barcelona. Octubre de 1989.
11. Ohara S, Ohama E, Ikuta F, Nishizawa M, Kuwabara T. An autopsy case of MELAS (mitochondria myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode). *Rinsho Shinkeigaku* 1988; 28:303-310.
12. Sakuta R, Nonaka I. Vascular involvement in mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1989; 25:594-601.
13. Kuriyama M, Igata A. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome (MELAS). *Ann Neurol* 1985; 18:625-626.
14. Markesbery WR. Lactic acidemia, mitochondrial myopathy, and basal ganglia calcification. *Neurology* 1979; 29:1.057-1.061.
15. Natowicz M, Kelley RI. Mendelian etiologies of stroke. *Ann Neurol* 1987; 22:175-192.
16. Boltshauser E, Gauthier G. Diabetes mellitus in Kearns-Sayre syndrome. *Am J Dis Child* 1978; 321-322.
17. Kuriyama M, Umezaki H, Fukuda Y et al. Mitochondrial encephalomyopathy with lactate-pyruvate elevation and brain infarctions. *Neurology* 1984; 34:72-77.
18. Casademont J, Grau JM. Miopaties mitocondrials. *Med Clin* 1988; 91:630-635.
19. Riggs JE, Schochet SS, Fakadej AV et al. Mitochondrial encephalopathy with decreased succinate-cytochrome c reductase activity. *Neurology* 1984; 34:48-53.
20. Koga Y, Nonaka I, Kobayashi M, Tojyo M, Nihei K. Findings in muscle in complex I (NADH coenzyme Q reductase) deficiency. *Ann Neurol* 1988; 24:749-756.
21. Goda S, Hamada T, Ishimoto S, Kobayashi T, Goto I, Kuroiwa Y. Clinical improvement after administration of coenzyme Q10 in a patient with mitochondrial encephalomyopathy. *J Neurol* 1987; 234:62-63.
22. Nishikawa Y, Takahashi M, Yorifuji S et al. Long-term coenzyme Q10 therapy for a mitochondrial encephalomyopathy with cytochrome c oxidase deficiency: A 31 P NMR study. *Neurology* 1989; 39:399-403.