

Síndrome de MELAS: papel de la neuroimagen.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Nuria Rojo Sanchis, Maria Rosa Cambra Martí, Antonio Marín Cañete, Ana Maria Sanchez Laforga

Objetivos Docentes

El Síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios stroke-like) , se engloba en el grupo de las encefalopatías mitocondriales, que tienen en común defectos bioquímicos en la cadena respiratoria celular por alteraciones mitocondriales.

El diagnóstico de esta entidad en ocasiones es difícil ya que los estudios bioquímicos y genéticos pueden ser normales, y las alteraciones ultraestructurales en la biopsia muscular características de esta enfermedad no siempre están presentes.

Si bien los hallazgos en la TC son inespecíficos, la RM y la RM espectroscopia aportar información útil que nos ayuda a sugerir el diagnóstico de esta enfermedad.

Los objetivos docentes de nuestro trabajo son describir las manifestaciones más frecuentes encontradas con las técnicas de neuroimagen (TC, RM y RM espectroscopia) así como, valorar el papel de las mismas en el diagnóstico inicial y seguimiento de ésta enfermedad.

Revisión del tema

GENERALIDADES Y PRESENTACION CLÍNICA

El síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios stroke-like) fue descrito por primera vez por Pavlakis en 1984.

Se caracteriza por la existencia de errores en el metabolismo celular causado por mutaciones en los genes nucleares y mitocondriales que producen una defectuosa fosforilación oxidativa.

La fisiopatología de la enfermedad es incierta si bien han sido propuestas varias hipótesis en relación con los episodios stroke-like:

- Hipótesis del mecanismo de isquemia vascular que apoya la teoría de angiopatía mitocondrial.
- Hipótesis de mecanismo citopático generalizado y mecanismo celular neurovascular no isquémico que apoyan la teoría de la citopatía mitocondrial.

La presentación clínica del MELAS es muy variable, manifestándose antes de los 40 años: cefaleas, vómitos, ataques epilépticos, debilidad muscular, fatiga, hipoacusia neurosensorial, baja estatura, diabetes y episodios de déficits neurológicos.

Tiene un pronóstico nefasto con progresión de los déficits neurológicos y finalmente muerte.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE MELAS

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración de la disfunción mitocondrial y sus síntomas clínicos.

El **examen bioquímico de la sangre y el LCR** muestra concentraciones elevadas de lactato.

Estudios genéticos: Aproximadamente un 80% de MELAS muestran la mutación del ADN mitocondrial A3243G ([fig 1](#)).

La **biopsia muscular** en estos pacientes muestra frecuentemente la presencia de fibras rojo-rasgado que se caracterizan por la proliferación de mitocondrias anómalas en las fibras musculares ([fig 2](#)).

Estudios de neuroimagen (TC, RM, RM espectroscopia):

Las imágenes utilizadas para ilustrar los hallazgos descritos a continuación pertenecen a los estudios realizados a dos pacientes, con consanguinidad de primer grado (hijo y madre) ambos con hipoacusia neurosensorial, historia de debilidad muscular y fatiga y episodios agudos de déficit neurológico.

En ambos pacientes el diagnóstico de MELAS fue confirmado anatomopatológicamente por biopsia muscular.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA

Los hallazgos en la TC son inespecíficos destacando:

- Atrofia cerebral mayor de la esperada para la edad del paciente ([fig 3](#))
- Calcificaciones en los ganglios basales ([fig 3](#)).
- Áreas de baja atenuación de predominio cortical de predominio en las regiones parieto-occipitales ([fig 4](#)).

RESONANCIA MAGNÉTICA

Los hallazgos en RM convencional descritos más frecuentemente en el MELAS consisten en:

- Lesiones hipointensas en T1 en forma de engrosamiento cortical ([fig 5](#)) que no realzan tras administrar contraste paramagnético ([fig 6](#)) , hiperintensas en las secuencias DP, T2 ([fig 7](#), [fig 8](#), [fig 9](#)) y FLAIR ([fig 10](#), [fig 11](#)) de predominio en los lóbulos parietales, occipitales y temporales y en menor grado en la sustancia blanca subcortical.

Estas lesiones no siguen una distribución vascular pudiendo afectar a diferentes territorios vasculares a la vez ([fig 12](#)).

- En DWI/ADC se ha descrito comportamiento mixto en las lesiones stroke-like: Areas de restricción de la difusión con áreas de aumento y otras de descenso en los valores de ADC en la fase aguda.

Esto traduce edema vasogénico ([fig 13](#)) y edema citotóxico respectivamente ([fig 14](#), [fig 15](#)), este último similar a las lesiones isquémicas.

RM ESPECTROSCOPIA

La RM espectroscopia de las lesiones stroke-like muestra:

- Descenso en N-acetilaspártato (NAA): refleja pérdida o deterioro neuronal
- Aumento en el pico del lactato en TE corto (TE=35): refleja presencia de metabolismo anaeróbico, incluso en regiones cerebrales de apariencia normal en la RM ([fig 16](#) y [fig 17](#)).

Imágenes en esta sección:

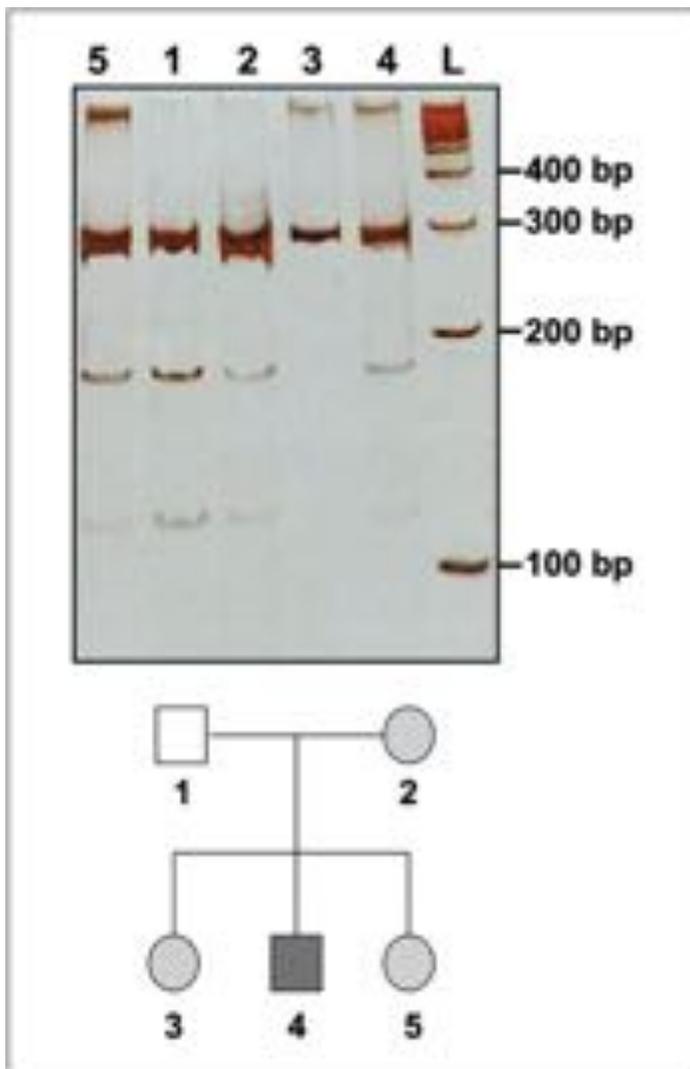


Fig 2. Pedigree from Patient 3 (bottom) and products of PCR amplification digested with restriction enzyme *ApaI* (top). The symptomatic patient (filled square) and the asymptomatic female carriers (circles) of A3243G mutation present two fragments (177 and 117 bp) in addition to the original 294 bp fragment. Maternal inheritance is evident.

Fig. 1: Estudio genético: árbol genealógico y resultados de los productos de amplificación de PCR.

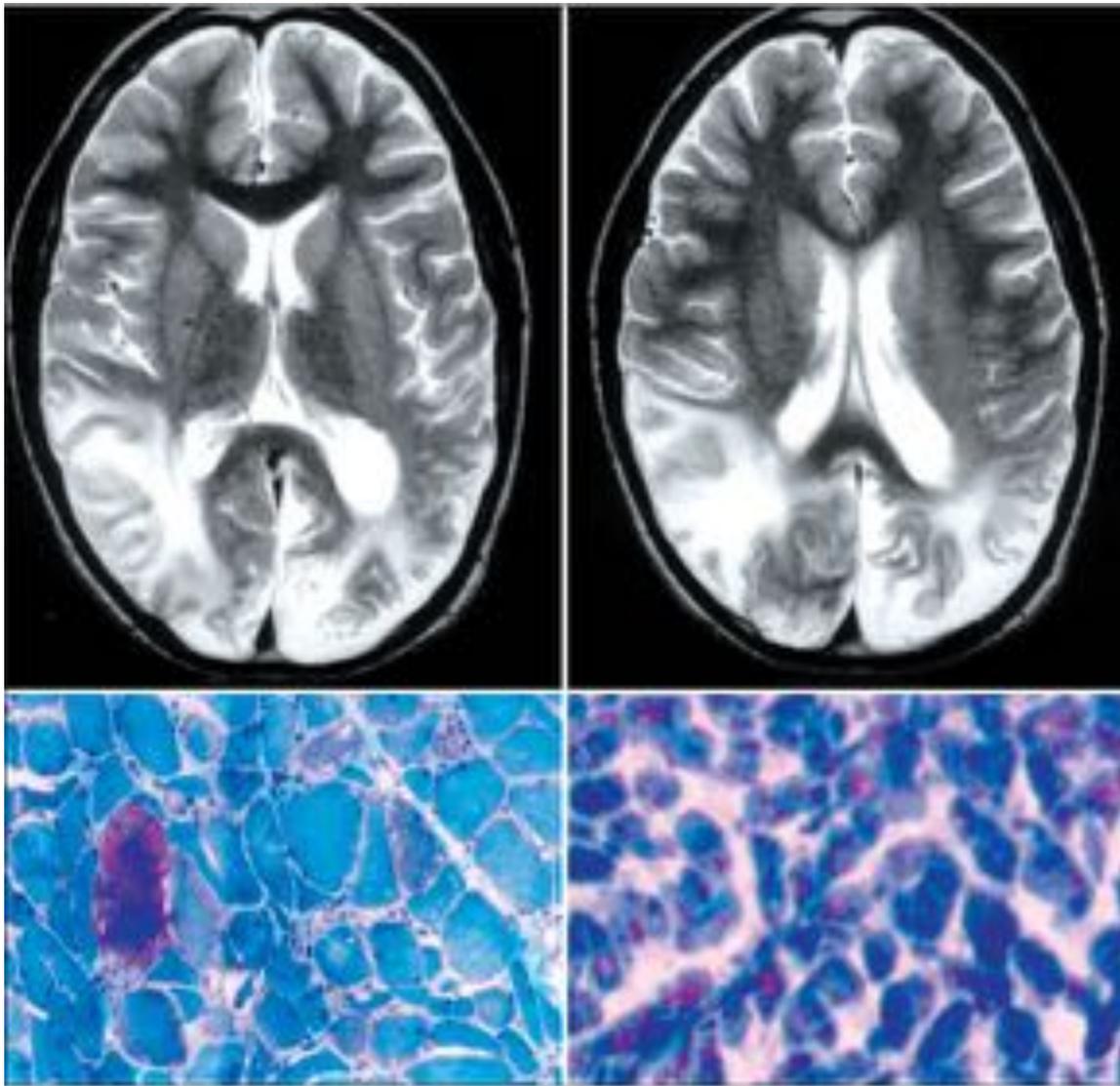


Fig 1. Top. T2-weighted MRI from Patient 3 (Group 2) shows increased signal in temporal cortex, occipital cortex and white matter bilaterally. Bottom. Postmortem findings in the same patient. Ragged red fibers (arrows) are present in diaphragm muscle (left) and heart muscle (right) stained by modified Gomori.

Fig. 2: Biopsia muscular: presencia de fibras rojo rasgadas

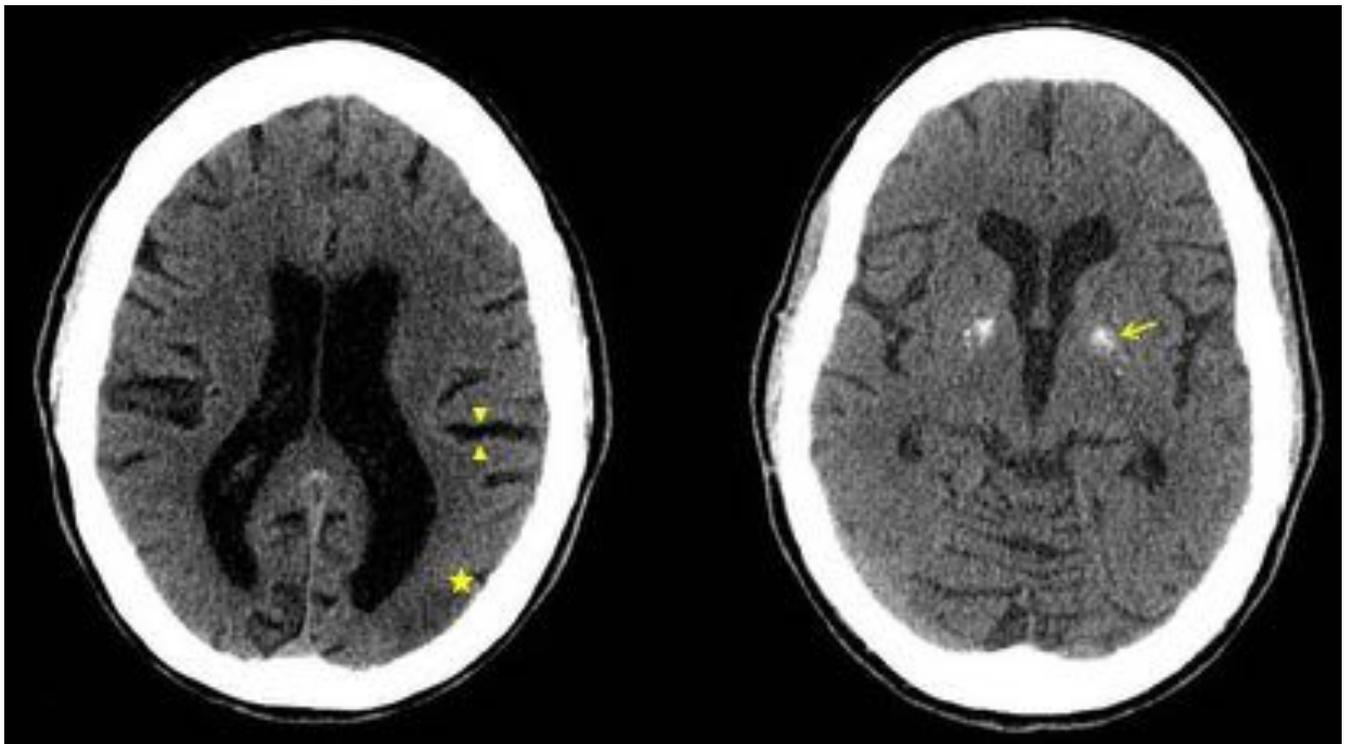


Fig. 3: Aumento de surcos (cabezas de flecha), área de hipodensidad cortical parietooccipital izquierda (estrella) y calcificaciones groseras en los ganglios basales (flecha). TC craneal sin contraste (paciente 2)



Fig. 4: Hipodensidad cortico-subcortical parietal izquierda con borramiento de surcos (estrella). TC sin contraste (paciente 1)

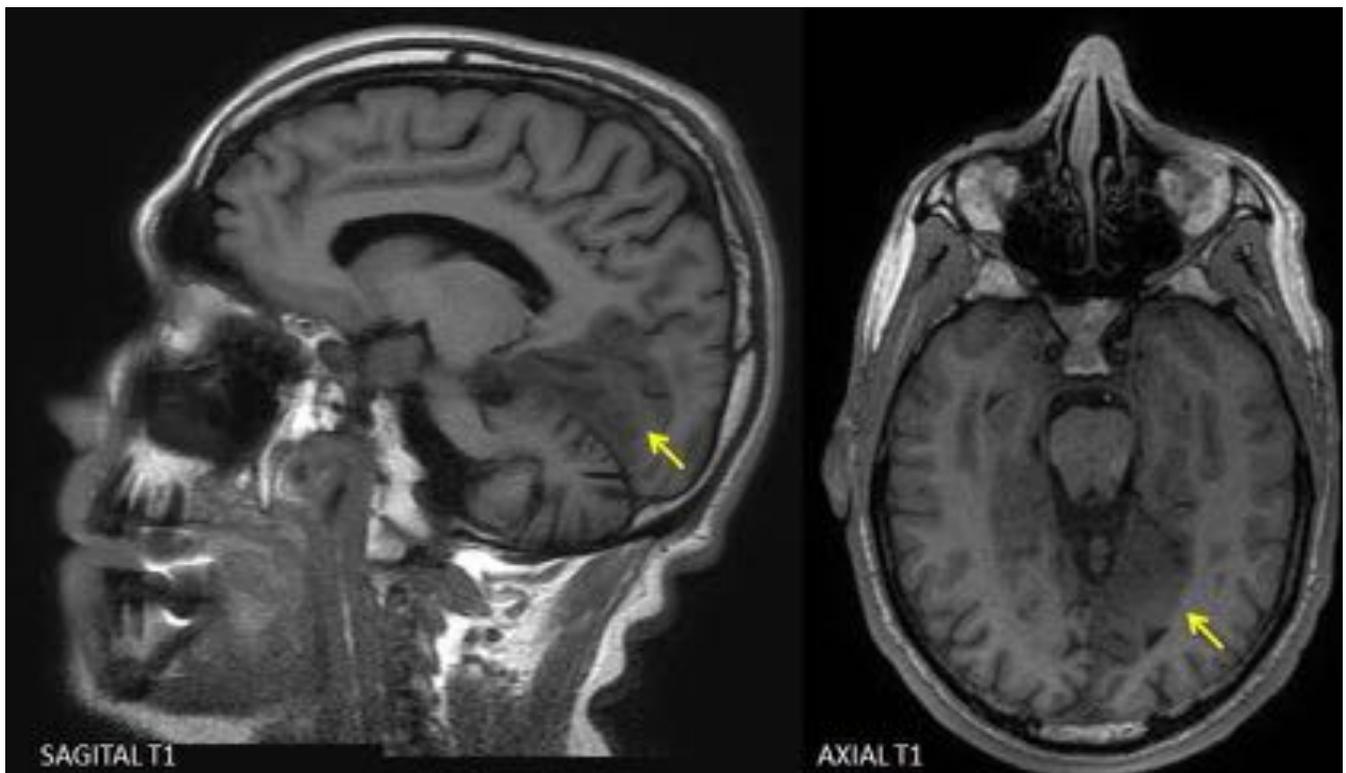


Fig. 5: Hipointensidad y engrosamiento cortical occipital izquierdo (flechas). Sagital y axial T1 (1ª RM del paciente 1).

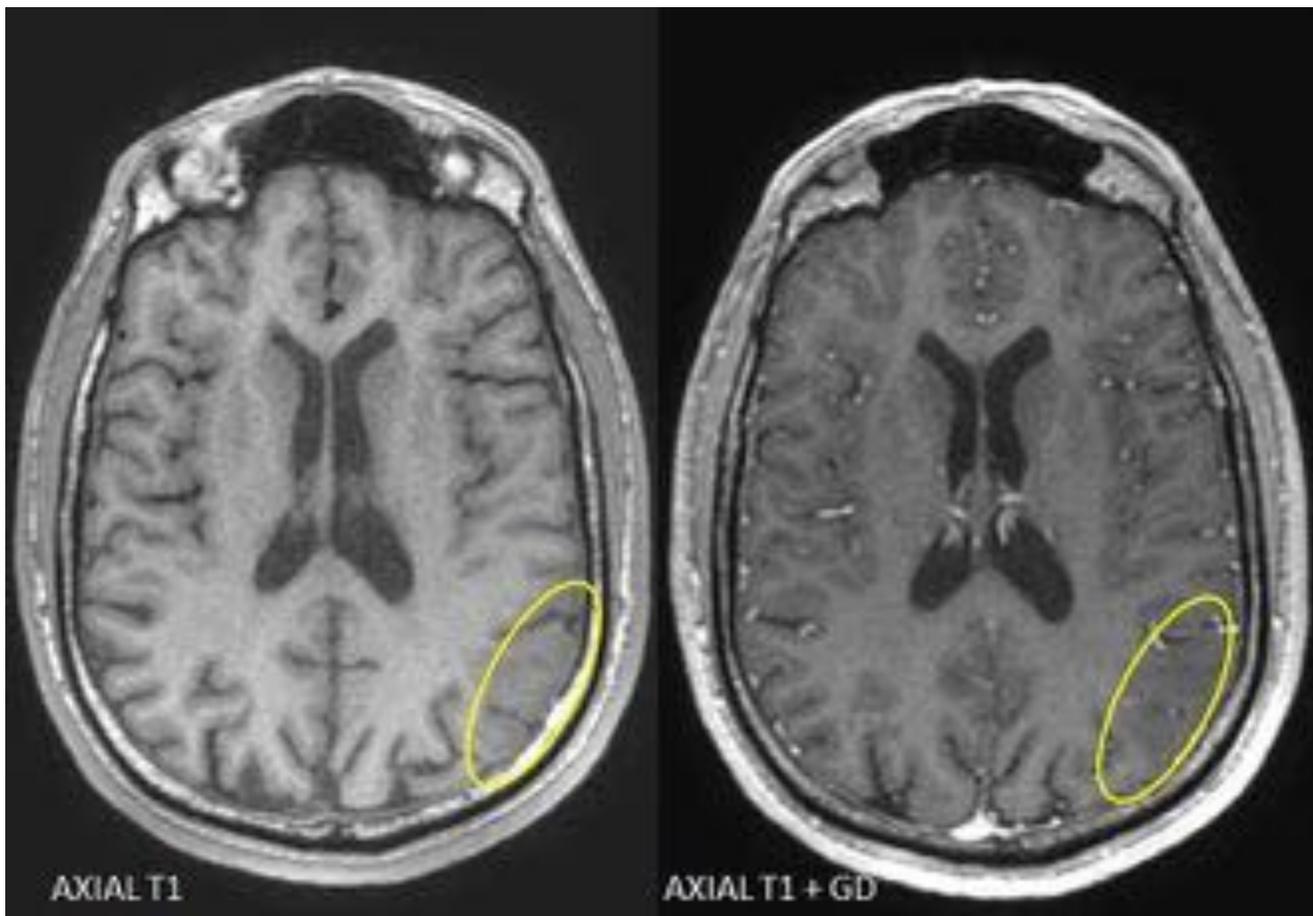


Fig. 6: Hipointensidad cortico-subcortical en la región parietal izquierda que no se realza al administrar contraste paramagnético (elipses). Axiales T1 pre y post contraste (2ª RM del paciente 1).

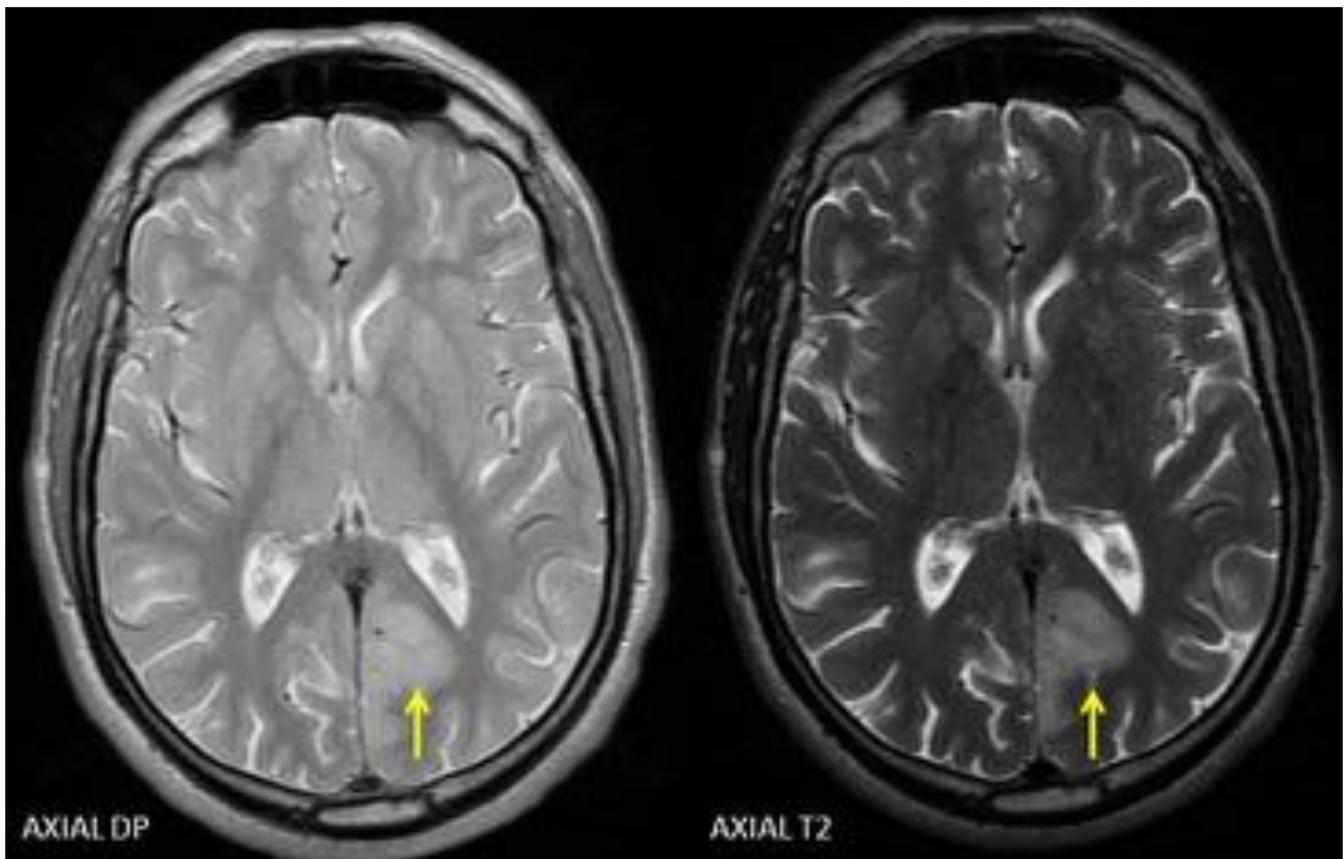


Fig. 7: Las flechas muestran engrosamiento hiperintenso cortical en el lobulo occipital izquierdo. Axiales DP y T2 (1ª RM del paciente 1).

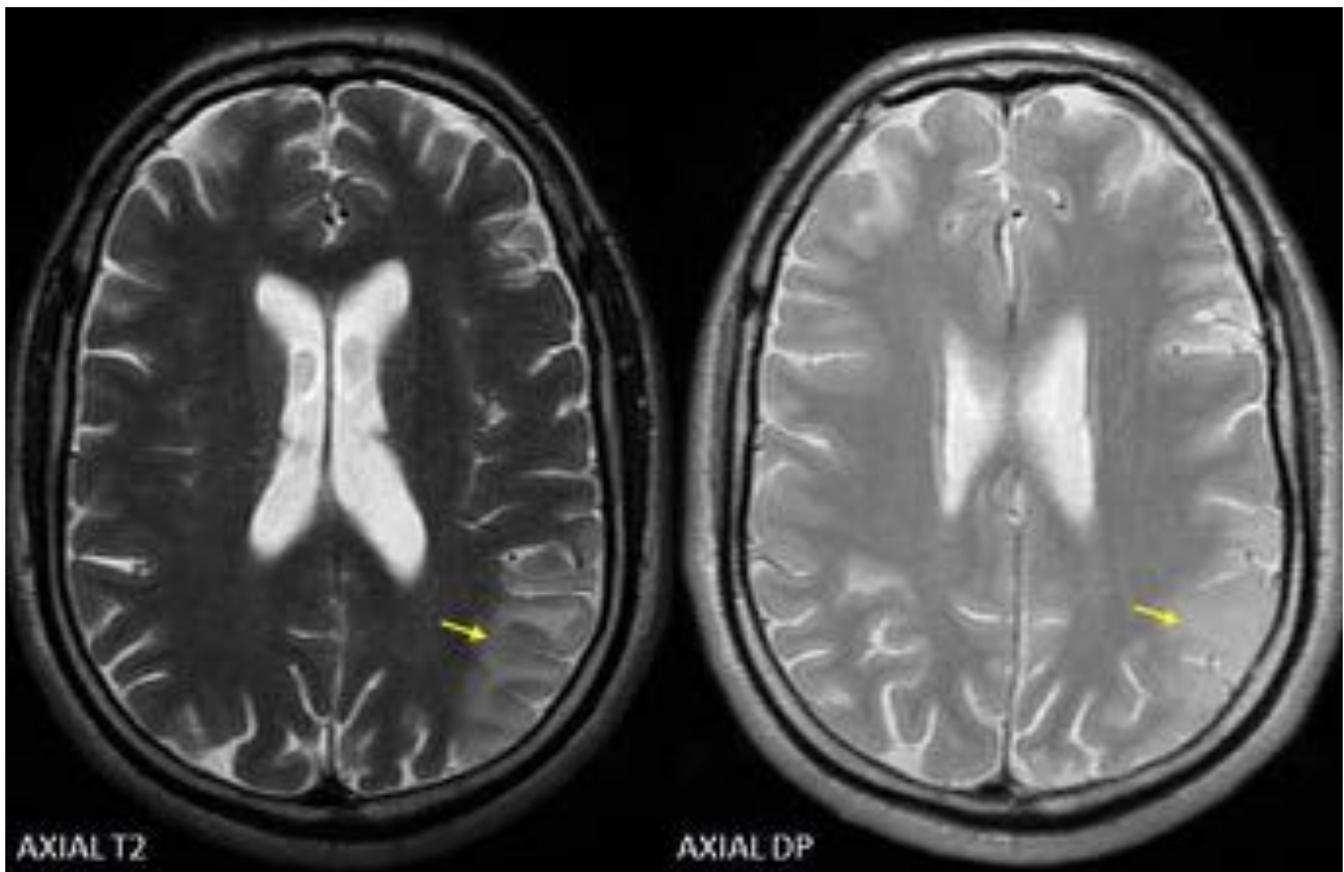


Fig. 8: Hiperintensidad cortico-subcortical en la región parietal izquierda (flechas). Axiales T2 y DP (2ª RM del paciente 1).

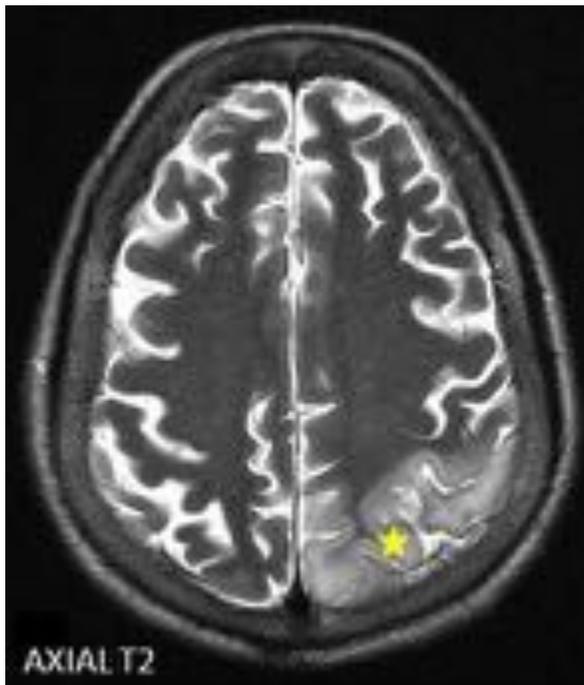


Fig. 9: Engrosamiento cortical hiperintenso parietal izquierdo e. (estrella). Axial T2 (1ª RM del paciente 2).

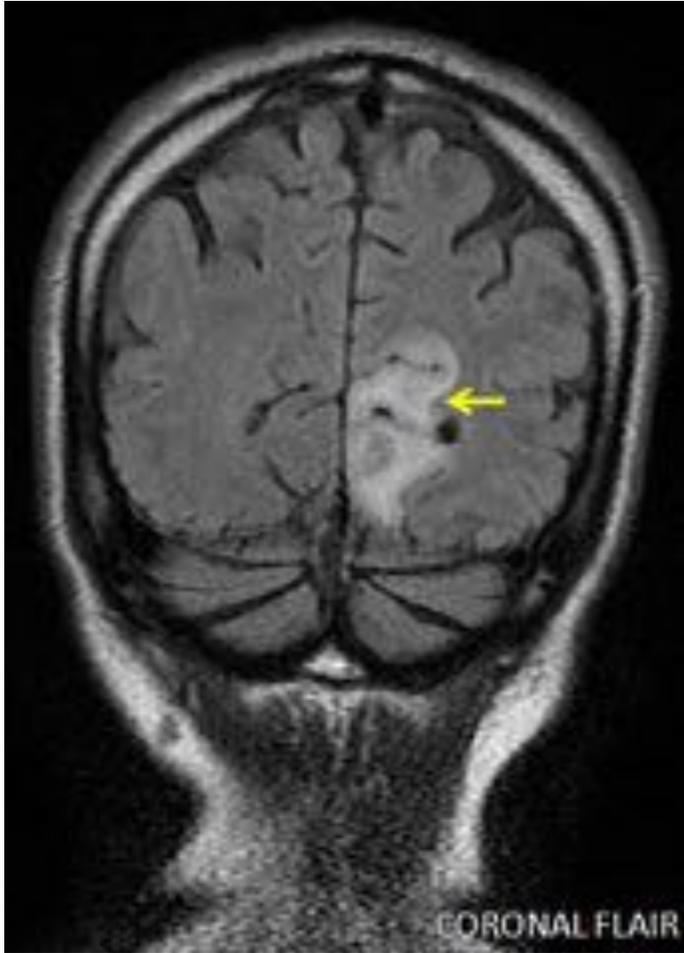


Fig. 10: Engrosamiento hiperintenso cortical occipital izquierdo (flecha). Coronal FLAIR (1ª RM del paciente 1).

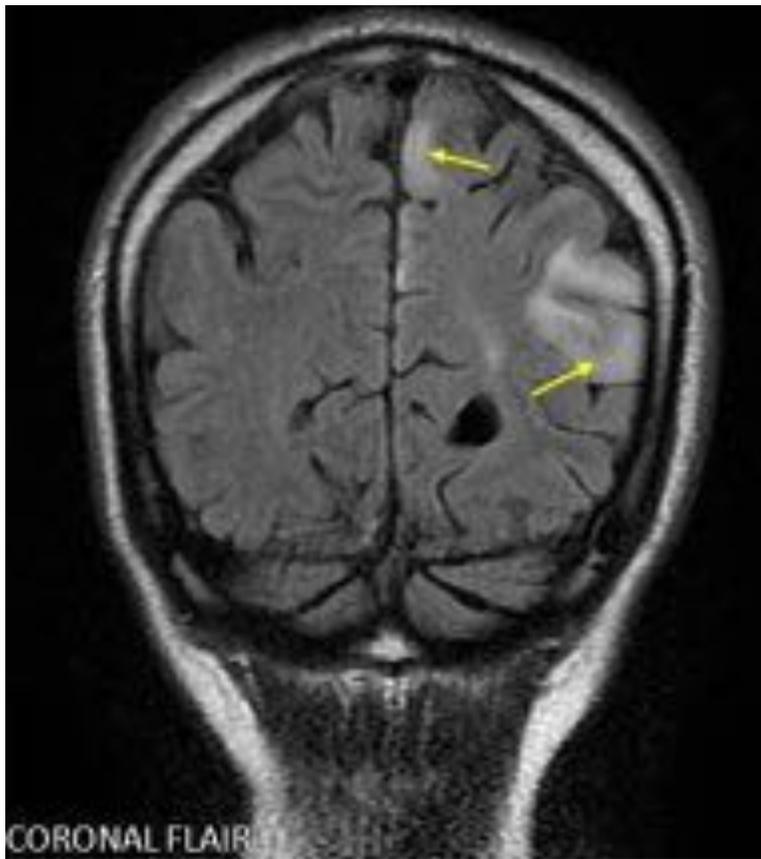


Fig. 11: Engrosamiento cortical hiperintenso con hiperintensidad subcortical asociada (flechas) en circunvolución parietal superior y circunvolución supramarginal. Coronal FLAIR (2ª RM paciente 1)

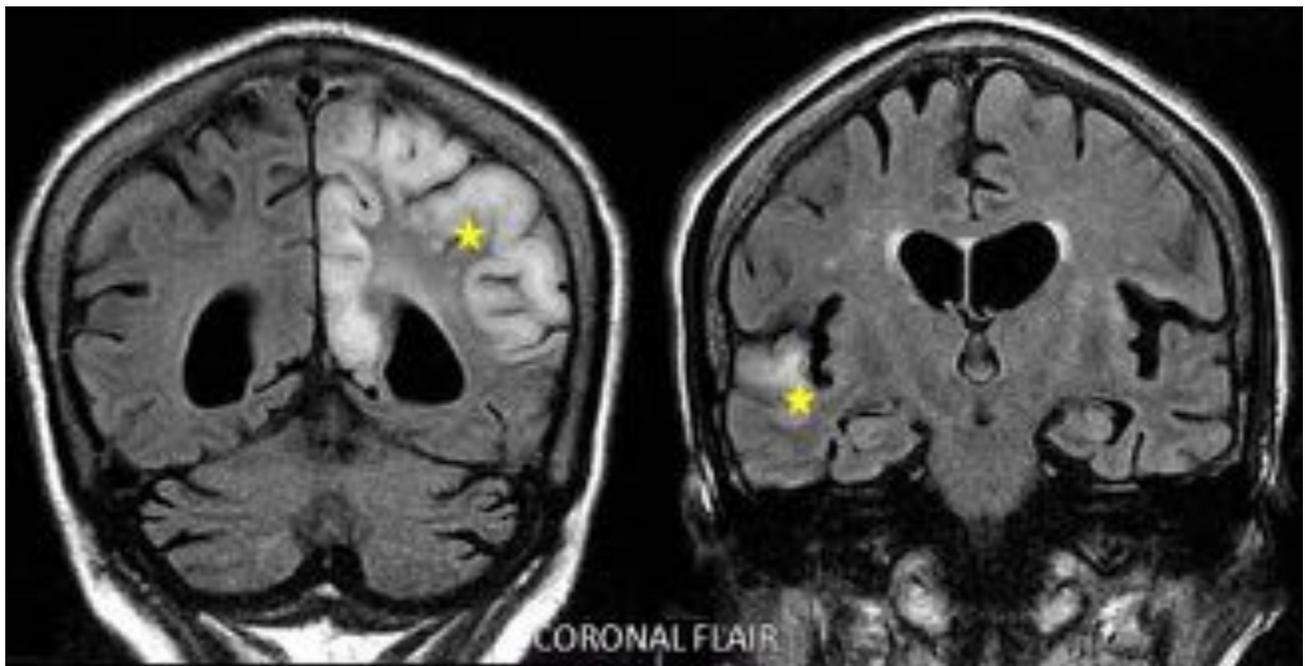


Fig. 12: Engrosamiento cortical hiperintenso parietal izquierdo extenso y temporal derecho (estrella). Coronal FLAIR (1ª RM del paciente 2).

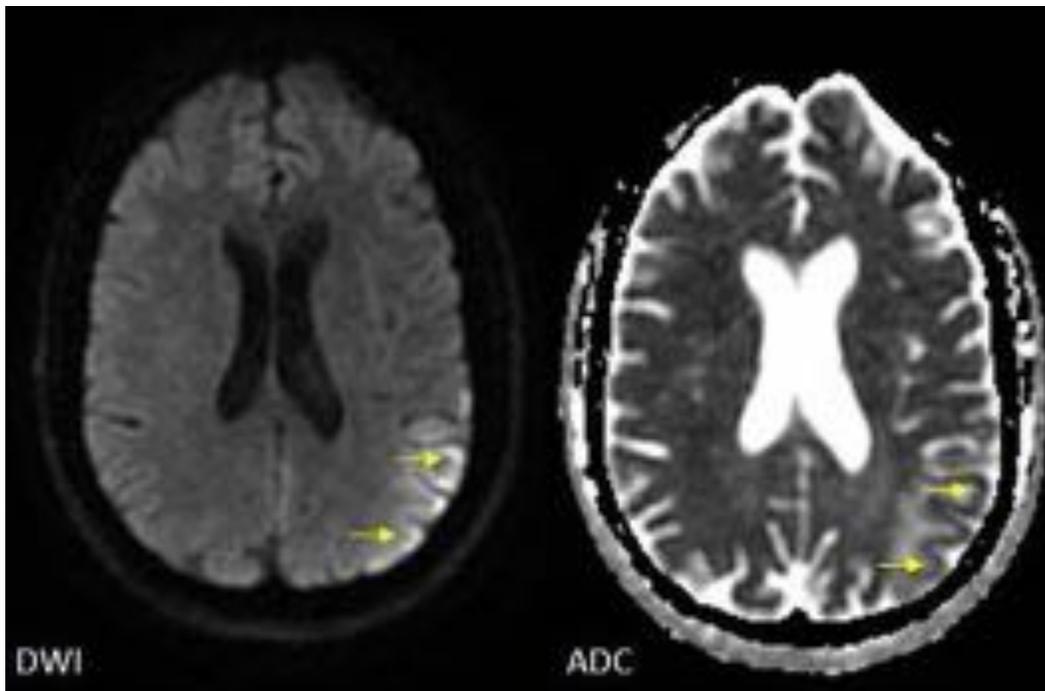


Fig. 13: Restricción de la afectación cortical parietal izquierda que pierde señal en ADC (flechas). Cabe destacar la hiperintensidad subcortical en ADC sin traducción en difusión, secundaria al componente T2, y que traduce edema de la sustancia blanca subcortical. DWI y ADC (2ª RM del paciente 1):

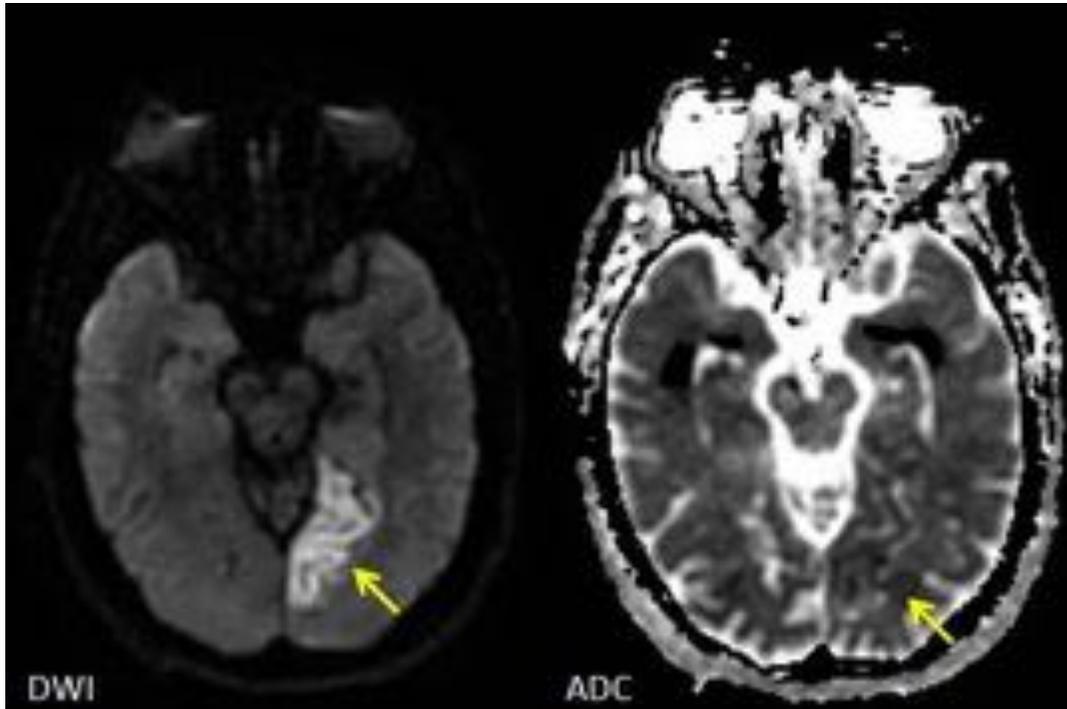


Fig. 14: Engrosamiento cortical occipital izquierdo que restringe en la difusión y pierde señal en ADC (flechas). DWI y ADC (1ª RM del paciente 1).

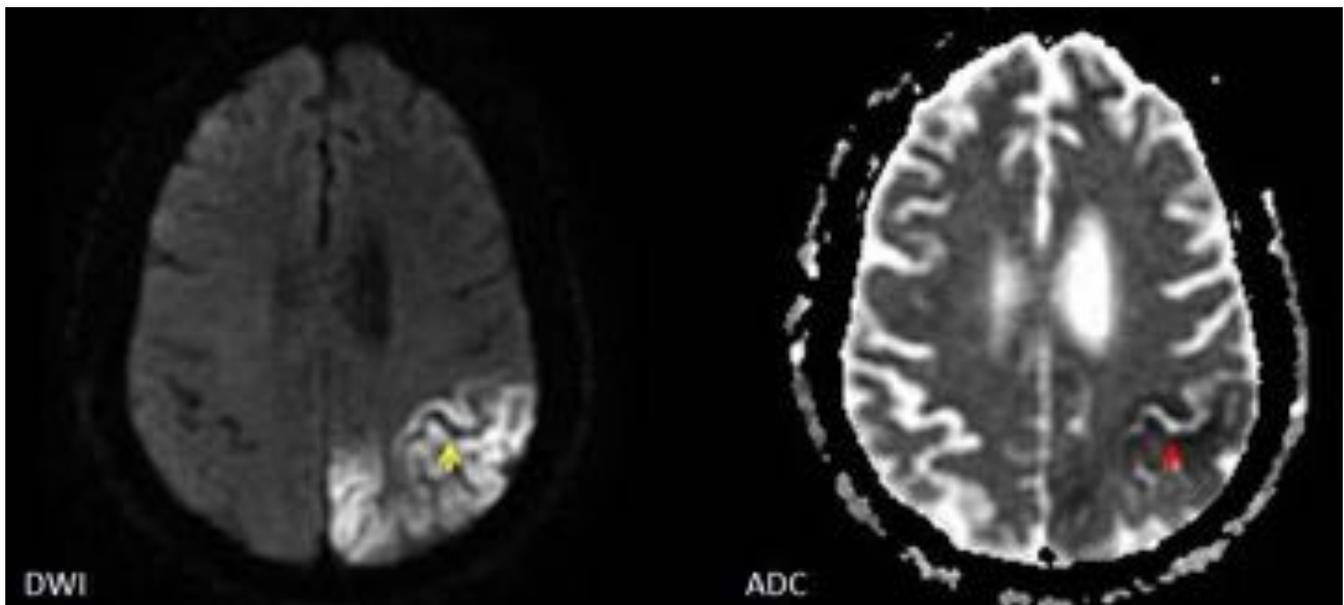


Fig. 15: Restricción de la afectación cortical parietal izquierda (flecha amarilla) que pierde señal en ADC (flecha roja). En este caso no existe componente de edema subcortical asociado. DWI y ADC (2ª RM del paciente 1).

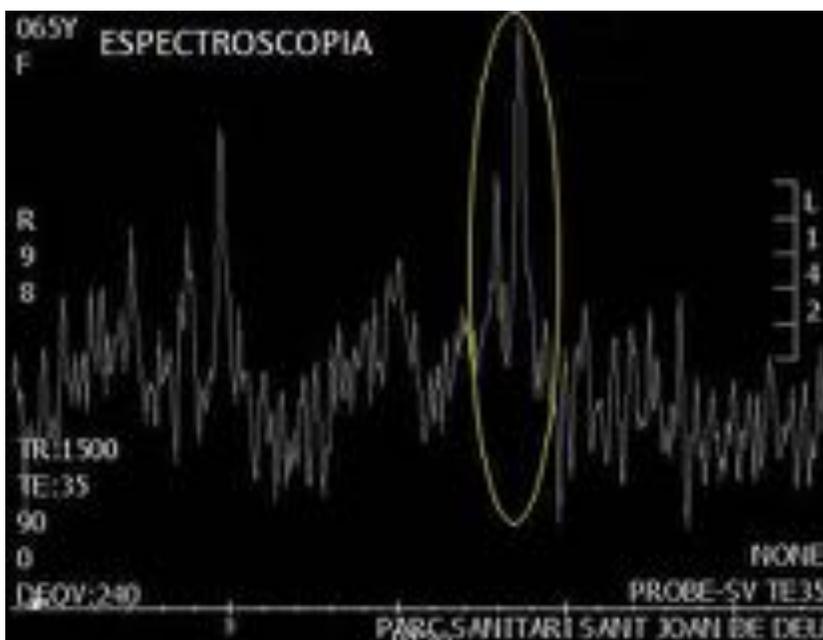


Fig. 16: En la gráfica TE corto (TE=35) se aprecia un pico en el metabolito lactato (posición 1.33). RM espectroscopia realizada sobre área afectada parietal (RM paciente 1).

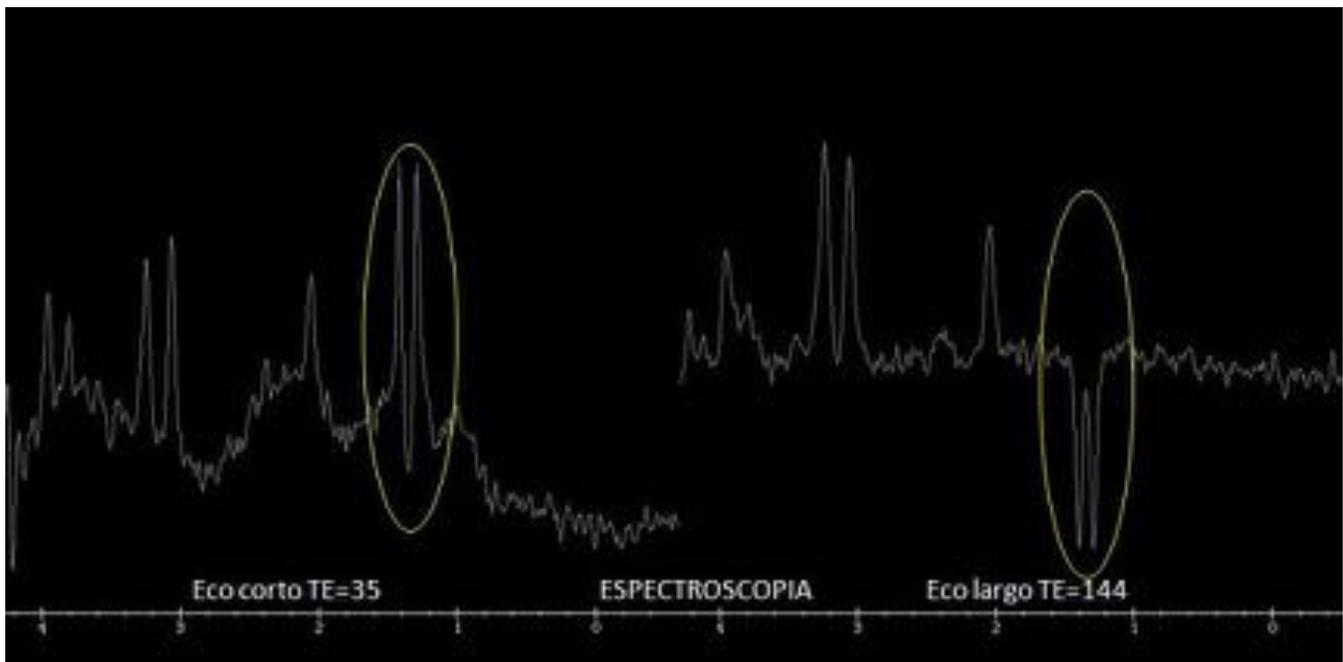


Fig. 17: En la grafica TE corto (TE=35) se aprecia un pico en el metabolito lactato (posición 1.33) que se invierte en TE largo (TE= 144). RM espectroscopia realizada sobre area afectada parietal (RM paciente2).

Conclusiones

El Síndrome de MELAS es una enfermedad de mal pronóstico en ocasiones difícil de diagnosticar.

Conocer los hallazgos característicos en RM, RM DWI y RM espectroscopia nos permite sugerir y apoyar éste diagnóstico en aquellos casos clínicamente sospechosos pero sin confirmación histológica, bioquímica o genética.

Dado que las determinaciones bioquímicas y los hallazgos histológicos no siempre son concluyentes para el diagnóstico de MELAS, ante pacientes jóvenes con la clínica y los hallazgos descritos en RM, RM difusión y RM espectroscopia debemos considerar esta enfermedad como diagnóstico probable ya que son muy característicos.

Bibliografía / Referencias

1. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kamoï Kay CS, Arndt RC, Freund AA, Bruck I, et al. MELAS clinical features, muscle biopsy and molecular genetics. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67:668-676.

2. Hiromichi Ito, Kenji Mori, Shoji Kagami. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev.* 2011;33:283-288.
3. Friedman SD, Shawn DWW, Ishak G, Gropman AL, Saneto RP. The use of neuroimaging in the diagnosis of mitochondrial disease. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16:129-135.
4. Cano A, Romero AI, Bravo F, Vida JM, Espejo S. Síndrome de MELAS: hallazgos neurorradiológicos. *Radiología.* 2002;44:69-74.
5. Ji Hye Kim, Myung Kwan Lim, Tae Yeon Jeon, Jung Ho Rha, Hong Eo, So-Young Yoo, et al. Diffusion and perfusions characteristics of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) in thirteen patients. *Korean J Radiol.* 2011;12:15-24.
6. Hyun-Sook K, Dong-Ik K, Byung-In L, Eun-Kee J, Chulhee C, Jong DL, et al. Diffusion-weighted image and MR spectroscopic analysis of a case of MELAS with repeated attacks. *Yonsei Med J.* 2001;42:128-133.
7. Oppenheim C, Galanaud D, Samson Y, Sahel M, Dormont D, Wechsler B, et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:248-250.
8. In-One K, Jie Hye K, Woo SK, Yong Seung H, Kyung MY, Man Chung H. Mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis- and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166:641-645.
9. 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.* 2011;32:898-902.
10. Zhenghua L, Xiwei L, Lihong H, Danhua Z, Xiaoying W, Sheng X. *Neuroradiology.* 2011;53:227-232.