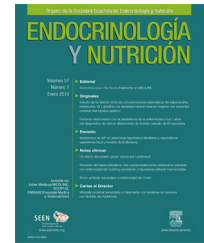




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTA CIENTÍFICA

Ictus isquémico en paciente con delgadez marcada, diabetes mellitus y calcificaciones en ganglios de la base

Stroke in a patient with marked thinness, diabetes mellitus and basal ganglia calcifications

Las mutaciones en el ADN mitocondrial son causas poco comunes de diabetes mellitus en la edad adulta y se relacionan con un amplio espectro de enfermedades. La asociación con miopatía, acidosis láctica e ictus constituye un síndrome aún menos frecuente. Describimos el caso de una mujer joven en cuyo ingreso por un ictus se diagnosticó como enfermedad mitocondrial.

Se trata de una paciente de 46 años ingresada de forma urgente en neurología ante clínica de una semana de evolución de dificultad para el habla. En la exploración física destacaba delgadez marcada, fascies miopática con ptosis palpebral mayor en el ojo izquierdo, disartria leve, afasia mixta de predominio motor con dificultad para el entendimiento de órdenes complejas y marcha inestable, resto dentro de la normalidad. La tomografía computarizada (TC) craneal puso de manifiesto calcificaciones groseras en núcleos de la base y una extensa lesión hipodensa temporal izquierda en relación con un accidente cerebrovascular isquémico subagudo en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

Entre sus antecedentes personales se encontraban delgadez constitucional, sordera neurosensorial bilateral diagnosticada con 20 años de etiología no filiada, amenorrea secundaria de unos 15 años de evolución, diabetes mellitus tipo 2 desde 2008 y alteraciones inespecíficas del segmento ST con T negativa en cara inferolateral en seguimiento por cardiología. Asimismo, en la familia, un hermano presentaba también sordera neurosensorial de inicio juvenil y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina basal. La paciente no seguía ningún tratamiento específico ya que dejó el antidiabético oral prescrito por su médico (metformina 850 mg 2 veces al día) ante la mala tolerancia al mismo (síntomas digestivos, malestar general y olor corporal característico).

En las determinaciones analíticas se evidenció glucosa 153 mg/dl y enzima lactato deshidrogenasa 499 U/l (valores normales [vN] 135-230 U/l), hemoglobina glucosilada

(HbA1c) 5,9%, insulinemia 8,8 μ U/ml (vN 2,6-24,9 μ U/ml) y péptido c 3,3 ng/ml (vN 0,5-14 ng/ml). El eje gonadal fue compatible con hipogonadismo hipotalámico: hormona folículoestimulante 8,2 mIU/ml (vN 3,5-21,5 mIU/ml), hormona luteinizante 5,5 mIU/ml (vN 2,4-95,6 mIU/ml), estradiol 10,37 pg/ml (vN 12,5-211 pg/ml) y progesterona 0,6 ng/ml (vN 0,2-27 ng/ml). Asimismo las concentraciones de la paratormona y 25-hidroxivitamina D se encontraban disminuidos (12,5 pg/ml, vN 15-65 pg/ml y 7,5 mg/dl respectivamente, vN 20-30 mg/dl) sin alteraciones en los niveles séricos de calcio (9,3 mg/dl, vN 8,9-10,5 mg/dl), fósforo y magnesio. El estudio metabólico mostró amonio y lactato elevados (amonio 47 μ mol/l, vN 11-32 μ mol/l y lactato 2,7 mmol/l, vN 0,4-2 mmol/l) junto a una curva con el ejercicio en la que los niveles de estos aumentaron discretamente (amonio 35-57-71-58-51 mol/l y lactato 3,2; 6,4; 6,7; 7,1, y 6,9 mmol/l basal y a los 1, 2, 5 y 10 min después del ejercicio). El estudio electrofisiológico muscular fue compatible con una miopatía.

Ante estos resultados la sospecha diagnóstica fue de citopatía mitocondrial con presencia de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de ictus (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like syndrome, MELAS), miopatía mitocondrial, sordera neurosensorial bilateral, calcificaciones en ganglios de la base, alteraciones inespecíficas de la repolarización cardíaca, diabetes mellitus de origen mitocondrial, delgadez en contexto de miopatía de origen mitocondrial y amenorrea hipotalámica. Se solicitó el estudio genético de la cadena respiratoria mitocondrial en el ADN de una muestra de sangre, resultando una mutación puntual m.3243G-MTTL1 positiva.

El tratamiento recomendado fue una dieta hipercalórica e hiperproteica, repaglinida 1 mg antes de cada comida principal, antiagregación con ácido acetilsalicílico 300 mg diarios y gastroprotección. La evolución posterior conllevó la resolución casi completa de las secuelas del ictus. Asimismo, la paciente mantiene un buen control metabólico de la diabetes.

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos clínicamente heterogéneo que surge como resultado de una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial¹. La presentación clínica más frecuente es el síndrome de diabetes de herencia materna y sordera, causado por una mutación puntual en el par nucleótido m.3243A>G del ADNmt, que codifica el ARNt de la leucina; esta es la forma

más frecuente de mutación puntual en este gen². También se puede presentar distrofia retiniana pigmentaria y enfermedad neuromuscular^{3,4}. La misma mutación puede dar lugar a la enfermedad menos frecuente de encefalopatía mitocondrial, con acidosis láctica y episodios similares a accidentes vasculares cerebrales que es la que presenta nuestra paciente^{5,6}.

El diagnóstico se realiza mediante el cuadro clínico característico de una enfermedad mitocondrial específica que se confirma mediante el estudio genético molecular del ADN extraído de una muestra de sangre⁷. El manejo terapéutico de las enfermedades mitocondriales es en gran medida de apoyo e incluye el diagnóstico precoz y el tratamiento de la diabetes mellitus, las alteraciones del ritmo cardíaco, la corrección de la ptosis ocular y el tratamiento de cataratas con lentes intraoculares. La suplementación con coenzima Q10 y el tratamiento con L-carnitina pueden mostrar algún beneficio¹. Respecto a la diabetes, aunque algunos pacientes pueden tratarse con fármacos secretagogos, finalmente se requiere insulino terapia y la metformina conlleva un mayor riesgo de acidosis láctica a la que están más predispuestos los individuos afectados respecto al resto de pacientes con diabetes^{8,9}. En el caso descrito hubo una mala tolerancia clínica a la metformina debida a la predisposición a la acidosis que presentan estos enfermos.

En conclusión, la diabetes y la sordera de herencia materna constituyen una causa rara de diabetes cuya identificación clínica y diagnóstico genético son importantes para el manejo de los síntomas tratables y de las comorbilidades asociadas así como para detectar familiares afectados, proporcionar consejo genético y permitir la investigación de estrategias de prevención de la diabetes.

Bibliografía

1. Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a north american kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues. *J Clin Endocrinol Met.* 2006;91:4737-42.
2. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med.* 1994;330:962-8.
3. Nakhla M, Polychronakos C. Monogénica y otras causas inherentes de diabetes mellitus. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:1637-50.
4. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;134:721-8.
5. Li R, Guan MX. Human mitochondrial leucyl-tRNA synthetase corrects mitochondrial dysfunctions due to the tRNA Leu(UUR) A3243G mutation, associated with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like symptoms and diabetes. *Mol Cell Biol.* 2010;30:2147-54.
6. Sanchez JM, Tan JA, Farmakiotis D, Aggarwal V. Atypical strokes in a young african american male: a case of mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Stroke Res Treat.* 2011;2011:140630.
7. Bannwarth S, Abbassi M, Valéro R, Fragaki K, Dubois N, Vialettes B, et al. A novel unstable mutation in mitochondrial DNA responsible for maternally inherited diabetes and deafness. *Diabetes Care.* 2011;34:2591-3.
8. Jones DL, Greenaway TM. Beware the thin, deaf «type 2» diabetic: maternally inherited diabetes and deafness with systemic (mitochondrial) manifestations. *Intern Med J.* 2004;34:517-8.
9. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2000;348:607-14.

Antonia García-Martín^{a,*}, Rebeca Reyes-García^a,
José Miguel García-Castro^b y Manuel Muñoz-Torres^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciamartin_t@hotmail.com
(A. García-Martín).