

# Síndrome MELAS: hallazgos neurorradiológicos

Antonio Cano • Ana Isabel Romero • Francisco Bravo • José María Vida • Simona Espejo

Servicio de Radiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Objetivo:** Valorar los hallazgos en tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) del síndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*) y su aportación al diagnóstico de esta entidad.

**Sujetos de estudio:** Presentamos tres pacientes diagnosticados de MELAS confirmados mediante biopsia muscular. A todos los pacientes se les realizó TC y RM evolutivas durante un periodo entre de seis meses y tres años.

**Resultados:** En la TC se detectaron hallazgos patológicos en dos pacientes, en uno se observaron calcificaciones bilaterales en los núcleos de la base y el otro presentaba lesiones de baja atenuación en los lóbulos occipitales. En todos los pacientes se encontraron en la RM inicial o evolutiva hallazgos patológicos muy sugestivos de MELAS, consistentes en lesiones hiperintensas en imágenes potenciadas en T2, localizadas predominantemente en la cortical de los lóbulos occipitales y parietales. En dos pacientes se visualizó también atrofia cerebelosa. Las manifestaciones clínicas fueron variadas, destacando las crisis epilépticas, cefaleas, vómitos, ataxia, debilidad muscular y piramidismo. Sólo uno de los pacientes presentó niveles elevados de ácido láctico y en dos pacientes la primera biopsia muscular practicada no fue concluyente para realizar un diagnóstico definitivo.

**Conclusión:** La TC y sobre todo la RM son determinantes para establecer el diagnóstico de esta entidad, en particular en aquellos casos donde la negatividad inicial de los datos de laboratorio e histológicos puede dificultar el diagnóstico.

**Palabras clave:** Síndrome MELAS. Encefalopatías mitocondriales. Enfermedad degenerativa. Resonancia magnética. Tomografía computarizada.

## MELAS syndrome: neuroradiological findings

**Objective:** To assess the computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) findings in MELAS syndrome (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) and their contribution to the diagnosis of this entity.

**Study subjects:** We present three patients in which a diagnosis of MELAS syndrome was confirmed by muscle biopsy.

**Results:** CT revealed pathological findings in two patients: bilateral calcifications in the basal nuclei in one and low-attenuation lesions in occipital lobes in the other. Initial or follow-up MR demonstrated pathological findings highly suggestive of MELAS syndrome in all the patients. They consisted of hyperintense lesions in T2-weighted images, located predominantly in the cortex of occipital and parietal lobes. Cerebellar atrophy was also observed in two patients. The clinical signs varied, but epileptic seizures, headache, vomiting, ataxia, muscle weakness and pyramidal involvement were among the major ones. Only one patient presented high lactic acid levels, and in two, the initial muscle biopsy was not conclusive enough to provide the definitive diagnosis.

**Conclusion:** CT and, especially, MR are useful tools in the diagnosis of MELAS syndrome, particularly in those cases in which initial negative laboratory and histological results make diagnosis difficult.

**Key words:** MELAS syndrome. Mitochondrial encephalopathies. Degenerative disease. Magnetic resonance imaging. Computed tomography.

El síndrome MELAS, descrito por primera vez por Pavlakis et al en 1984, es una enfermedad mitocondrial de muy mal pronóstico que consiste en encefalomiopatía, episodios ictales y acidosis láctica. La presentación clínica es muy variable y generalmente se pone de manifiesto antes de los 40 años<sup>1-4</sup>. Aunque la patogenia no está clara, se ha descrito un aumento de la incidencia familiar, con presencia de mutaciones en el ADN mitocondrial y diversas alteraciones enzimáticas en la cadena respiratoria mitocondrial en una elevada proporción de pacientes<sup>2-5</sup>.

En la biopsia muscular de estos pacientes se encuentran alteraciones ultraestructurales, con las características fibras muscu-

lares rojo-rasgadas (FRR), incremento de la cantidad de lípidos en forma de cúmulos de gotitas lipídicas intermiofibrilares, y alteraciones morfológicas y de tamaño de las mitocondrias<sup>1,2,4</sup>. Sin embargo, el diagnóstico de esta entidad puede ser difícil, ya que la acidosis láctica puede estar ausente hasta fases tardías de la enfermedad, no siempre se visualizan las FRR, y los estudios bioquímicos y genéticos pueden ser normales<sup>6</sup>. Los hallazgos en TC son inespecíficos<sup>2-4,6</sup>, mientras que la RM puede aportar datos que ayudan a sugerir el diagnóstico de la enfermedad<sup>6-14</sup>.

Presentamos tres casos de MELAS diagnosticados en nuestro hospital y describimos los hallazgos neurorradiológicos y su aportación al diagnóstico de estos pacientes.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 15 años sin antecedentes familiares ni personales de interés, con cuadro de vómitos y posteriormente *status* convulsivo

Cano A, Romero AI, Bravo F, et al. Síndrome MELAS: hallazgos neurorradiológicos. Radiología 2002;44(2):69-74.

#### Correspondencia:

ANTONIO CANO SÁNCHEZ. Servicio de Radiodiagnóstico. Unidad de Resonancia Magnética. Hospital Universitario «Reina Sofía». Avda. Menéndez Pidal s/n. 14004 Córdoba.

Recibido: 5-10-2001.

Aceptado: 3-1-2002.

A

B

Fig. 1.—A) TC donde se observa calcificación de ambos núcleos pálidos y de las cabezas de los núcleos caudados. B) Imagen axial de RM potenciada en T2 (FSE, TR:3.000, TE:100) que muestra una afectación corticosubcortical del lóbulo occipital derecho. C) Cuatro meses más tarde, en un plano de corte similar, la lesión occipital derecha ha disminuido significativamente de tamaño, siendo ahora el lóbulo occipital izquierdo

C

que requirió su ingreso en la UCI. Después de recuperarse del *status* convulsivo, el paciente presentaba disartria, nistagmo multidireccional, ataxia y debilidad en las cuatro extremidades. La analítica realizada fue normal, salvo niveles discretamente elevados de ácido láctico: 2,3 mmol/l en sangre y 4 mmol/l en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En la TC de cráneo se visualizaron calcificaciones de núcleos de la base (fig. 1A). Se realizó biopsia de músculo deltoides, donde se observó la presencia de FRR.

Tras el alta hospitalaria, la evolución clínica fue poco favorable, con crisis rebeldes a tratamiento médico. A los 30 meses el

paciente volvió a ingresar por crisis visuales con generalización secundaria. En la analítica se detectaron niveles más elevados de ácido láctico en suero (3,23 mmol/l). Se realizó una RM, que mostró lesiones hiperintensas en imágenes potenciadas en densidad protónica y en T2 en la sustancia gris del lóbulo occipital derecho (fig. 1B). Cuatro meses más tarde el paciente ingresó de nuevo por *status* parcial complejo. El ácido láctico era de 8,20 mmol/l. En la RM se comprobó una resolución casi completa de la lesión occipital derecha y la aparición de una nueva lesión cortical occípito-parietal izquierda (fig. 1C). El paciente falleció un mes después sin poder realizarse necropsia.

A

B

C

Fig. 2.—Imágenes axiales de RM potenciadas en T2 (FSE; TR: 3.000, TE: 100). A) No se consideró la presencia de alteraciones patológicas. B) Cinco meses después, el mismo plano de corte que en A) muestra una importante afectación de la cortical parieto-occipital izquierda. Restrospectivamente, se podría considerar en A) una discreta hiperintensidad de la cortical en la misma zona. C) En un plano inferior se observa una extensa lesión que interesa tanto a la cortical como a la sustancia blanca subcortical de los lóbulos occipitales y temporales.

## Caso 2

Niña de 14 años de edad con retraso psicomotor y antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. La paciente presentó un cuadro de vómitos y crisis motoras simples izquierdas. En la exploración física destacaba piramidalismo bilateral y ataxia cerebelosa. Durante varios días fluctuó el nivel de conciencia, observándose posteriormente mejoría progresiva, con desaparición de la focalidad. El ácido láctico tanto en suero como en LCR y el resto de la analítica realizada fueron normales. La TC y la RM no mostraron hallazgos patológicos, excepto un aumen-

to del tamaño de los surcos cerebelosos (fig. 2A). Se realizó biopsia del músculo cuádriceps, que mostró anomalías de los patrones lipídicos, aunque sin visualizarse FRR. El estudio bioquímico de la cadena respiratoria fue normal.

Al cabo de cinco meses la paciente ingresó por un cuadro de vómitos, cefaleas y crisis motoras. En la exploración física se observó una discreta paresia facial y de miembros derechos, con piramidalismo bilateral. El ácido láctico en suero y LCR presentaron valores normales. Se realizó una nueva RM donde se visualizaron lesiones hiperintensas corticales y en la sustancia blanca

subcortical de ambos lóbulos temporales y occipitales, así como del lóbulo parietal izquierdo (figs. 2B y C). Una nueva biopsia confirmó la presencia de los característicos cúmulos de gotitas lipídicas intermiofibrilares.

### Caso 3

Varón de 30 años de edad, diagnosticado de miopatía lipídica por déficit de carnitina, y epilepsia del lóbulo temporal a los diez años de edad, con historia de crisis mal controladas, calambres musculares y fatigabilidad. Ingresa en el hospital por crisis parciales simples con sintomatología visual negativa (ceguera cortical). En la exploración física destacaba talla baja. La exploración neurológica mostraba déficit generalizado de fuerza (4/5) con hipotonía e hipotrofia generalizada. La analítica, incluyendo el ácido láctico, fue normal. En la TC se visualizaron lesiones de baja atenuación en ambos lóbulos occipitales, y en menor grado de los lóbulos temporales (fig. 3A). La RM mostraba atrofia cerebelosa, siendo la afectación de los lóbulos occipitales poco evidente.

A los seis meses el paciente volvió a ingresar en el hospital por aumento de crisis coincidiendo con un proceso febril. En la RM se descubrieron lesiones hiperintensas córtico-subcorticales en ambos lóbulos occipitales (fig. 3B). Se realizó una a biopsia muscular, que detectó FRR y aumento de los lípidos, consistente con una miopatía mitocondrial. El estudio bioquímico fue normal. Tres meses más tarde el paciente ingresó de nuevo por aumento del número de crisis. En la nueva RM persistían las lesiones

corticocorticales occipitales bilaterales, aunque en comparación con el estudio previo las lesiones habían aumentado en extensión.

### DISCUSIÓN

El síndrome MELAS se engloba dentro de las citopatías mitocondriales, un conjunto de síndromes caracterizados por un trastorno en la función mitocondrial, con un fallo en la producción de ATP en las células afectadas. Dentro de estos trastornos se distinguen las siguientes entidades: el síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, defectos de conducción cardíaca, endocrinopatías e hiperproteínoorraquia), el síndrome MERRF (epilepsia mioclónica, debilidad muscular y ataxia con FRR), el síndrome MELAS (encefalomiopatía, crisis, cuadros ictales, retraso mental, sordera neurosensorial y acidosis láctica), la enfermedad de Alpers (polidistrofia progresiva infantil), la neuropatía óptica hereditaria de Leber y la enfermedad de Leigh (encefalomielitis necrotizante subaguda).

La presentación clínica del síndrome MELAS es extremadamente variable y los síntomas generalmente se inician antes de los 40 años, aunque hay casos descritos en la bibliografía en pacientes mayores<sup>2,7,8,15</sup>. El pronóstico es muy malo, con progresión a múltiples déficit neurológicos y finalmente muerte<sup>16</sup>. Puede ser esporádico o familiar, en este último caso de transmisión materna<sup>2,6</sup>. Los niveles elevados de ácido láctico en suero y/o LCR, clásicamente descritos asociados a este síndrome, pueden perma-

A

Fig. 3.—A) TC que muestra una lesión de baja atenuación radiológica corticosubcortical temporooccipital bilateral, más llamativa en el lóbulo occipital derecho. B) Seis meses después, en las imágenes de RM potenciadas en T2 (FSE, TR:3.000, TE:100) se observan lesiones en ambos lóbulos occipitales, con claro predominio cortical, pero ahora con más afectación del lóbulo occipital izquierdo. Atrofia del vermis cerebeloso.

B

necer dentro de los límites normales o discretamente elevados hasta fases muy tardías dificultando un diagnóstico precoz<sup>2,3,6</sup>. En el caso 1 se comprobó un incremento progresivo de los niveles de ácido láctico, mientras en los otros dos casos no existía acidosis láctica en el momento del diagnóstico.

La biopsia muscular de estos pacientes muestra las características FRR, aunque no están presentes en todos los casos<sup>2,3,6</sup>, como ocurrió en el caso 3. Estas fibras representan proliferación de elementos mitocondriales, y se deben a un trastorno del sistema de transporte mitocondrial, ya que se ven en casos documentados con deficiencia de la cadena respiratoria mitocondrial<sup>1,4</sup>. El aumento de los lípidos intermiofibrilares observado frecuentemente, se debería a un cúmulo de gotitas lipídicas que no pueden ser adecuadamente utilizados. También se han encontrado variaciones en el número y tamaño de las mitocondrias<sup>4</sup>.

Aunque la patogenia no está clara, se han descrito varias mutaciones genéticas asociadas a este síndrome, siendo la más frecuente, la mutación en posición 3,243 del ADN mitocondrial, que se encuentra en el 60-90% de pacientes con MELAS<sup>2-5</sup>. Los órganos más vulnerables son el cerebro y los músculos, aunque la afectación miopática suele ser subclínica<sup>5</sup>. El mecanismo de las lesiones cerebrales es incierto, si bien se cree que son secundarias a una disfunción mitocondrial en las células musculares lisas de la microvascularización cerebral<sup>4,6,12,17</sup>. Al examen anatomopatológico del cerebro se visualiza necrosis cortical laminar, degeneración neuronal con gliosis, áreas de desmielinización y edema y calcificación de núcleos de la base<sup>2,4,10,12</sup>.

Los hallazgos en la TC son inespecíficos; pueden visualizarse áreas de infarto, fundamentalmente de localización parieto-occipital, afectación de los núcleos de la base (calcificaciones o infartos) y atrofia cerebral desproporcionada a la edad del paciente<sup>2-4,6,9</sup>. El paciente del caso 1 presentaba calcificaciones en los núcleos de la base y en el caso 3 se visualizaron hipodensidades occipitales bilaterales, mientras que la TC fue normal en el caso 2.

Los hallazgos en RM descritos con mayor frecuencia en este síndrome consisten en lesiones hiperintensas en imágenes potenciadas en densidad protónica y en T2, que afectan fundamentalmente a la cortical de los lóbulos occipitales, parietales y temporales, y en menor medida a la sustancia blanca subcortical, con preservación de la sustancia blanca profunda<sup>6-12</sup>. El patrón de distribución de las lesiones, a diferencia de los infartos por mecanismo tromboembólico, no se limita a un único territorio vascular, pudiendo atravesar y afectar distintos territorios vasculares<sup>5-7</sup>. Aunque estos hallazgos fueron considerados específicos de este síndrome por algunos autores, publicaciones posteriores consideran estas alteraciones inespecíficas, pero muy sugestivas en el contexto adecuado<sup>6,9,11</sup>. Otros hallazgos descritos en RM son la atrofia cerebral desproporcionada para la edad del paciente, atrofia cerebelosa, afectación de lóbulos frontales, hiperintensidad difusa de sustancia blanca y lesiones focales hiperintensas de predominio periventricular. La RM puede ser normal en ocasiones<sup>2,11,13,14</sup>.

Nuestros tres pacientes presentaban las alteraciones descritas con mayor frecuencia en la bibliografía, bien en la primera RM o bien en las exploraciones realizadas durante la evolución del proceso, básicamente lesiones corticales occipitales, parietales y temporales posteriores. Dos pacientes presentaban también atrofia cerebelosa, descrita igualmente con frecuencia en esta entidad. Aunque en algunas publicaciones sobre este síndrome se afirmaba que las lesiones corticales son permanentes, posteriormente se ha demostrado que al menos algunas áreas de hiperin-

tensidad son transitorias, sugiriendo un componente añadido de edema vasogénico<sup>6,9,10,11,18</sup>. El caso 1 presentó en la primera RM una lesión occipital derecha. A los cuatro meses se comprobó una resolución casi completa de esta lesión y la aparición de otra lesión occipital izquierda, corroborando el carácter transitorio de algunas lesiones descrito en la bibliografía.

El caso 2 presentaba una RM poco concluyente en el primer ingreso, lo que junto a la ausencia de acidosis láctica y una biopsia sin hallazgos patológicos definitivos, dificultó un diagnóstico precoz. En una RM posterior se visualizaban las lesiones hiperintensas occipito-parietales bilaterales sugestivas de MELAS, que apoyaron el diagnóstico clínico de sospecha. El caso 3 tenía una RM inicial con atrofia cerebelosa como único hallazgo, pero en las RM posteriores se visualizaban lesiones occipitales bilaterales, que orientaron el diagnóstico de un síndrome MELAS, en un paciente que tenía una evolución clínica anormalmente prolongada, ausencia de acidosis láctica y en el que la primera biopsia tampoco fue concluyente.

Recientemente se están empleando técnicas avanzadas de RM (difusión, perfusión, espectroscopia de protón) en los pacientes con déficit neurológicos agudos. En los estadios precoces después de la instauración de la clínica, el hallazgo de un coeficiente aparente de difusión que se mantiene dentro de unos valores normales o se incrementa discretamente debe sugerir la posibilidad de MELAS, especialmente si la RM convencional detecta lesiones compatibles con infartos. Las RM en difusión ayudaría a establecer el diagnóstico diferencial con lesiones secundarias a infartos cerebrales, ya que en estos casos se produce una disminución del coeficiente de aparente de difusión<sup>19,20</sup>. Por otro lado, la RM por espectroscopia de protón puede ser más sensible en la detección de las lesiones secundarias a MELAS que las imágenes de RM convencional<sup>21</sup>. En nuestros casos, ningún paciente fue estudiado con estas técnicas por falta de disponibilidad de las mismas.

No obstante, queremos subrayar el valor de la RM convencional en el diagnóstico de esta entidad. Aunque los hallazgos descritos con mayor frecuencia en la bibliografía no son patognomónicos, sí son muy característicos, por lo que su detección supone una ayuda importante para sugerir el diagnóstico. Esto es aún más importante en los casos dudosos, ya que las manifestaciones clínicas son muy variables y, en un estadio precoz de la enfermedad, puede no detectarse alteraciones bioquímicas e histológicas definitivas para el diagnóstico. En los casos 2 y 3 el diagnóstico fue sugerido en las RM evolutivas al detectarse las características lesiones corticales y subcorticales, a pesar de no existir acidosis láctica.

El síndrome MELAS debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes con infartos cerebrales de predominio cortical y localización parieto-occipital, que no se adaptan claramente a un único territorio vascular. Los controles evolutivos de los pacientes pueden ser determinantes en el diagnóstico de la enfermedad, sobre todo en los casos en los que las determinaciones bioquímicas e incluso los hallazgos histológicos no son concluyentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pavlakakis SG, Phillips PC, Di Mauro D, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Ann Neurol* 1984;16:481-8.

2. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4-13.
3. Goto Y, Horais S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi M, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): A correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurology* 1992;42:545-50.
4. Koo B, Becker LE, Chuang S, Merante F, Robinson BH, MacGregor D, et al. Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like Episodes (MELAS): Clinical, Radiological, Pathological, and Genetic Observations. *Ann Neurol* 1993;34:25-32.
5. Del Olmo A, González A, Tornero C, Taberner P, Poyatos C, Cerdá M. Síndrome MELAS: estudio clínico, patológico y de neuroimagen. *Rev Neurol (Barc)* 1995;23(120):410-3.
6. Matthews PM, Tampieri D, Berkovic SF, Andermann F, Silver K, Chitayat D, et al. Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology* 1991;41:1043-6.
7. Kimata KG, Gordan L, Ajax ET, Davis PH, Grabrowski T. A case of Late-Onset MELAS. *Arch Neurol* 1998;55:722-5.
8. Sharfstein SR, Gordon MF, Libman RB, Malkin ES. Adult-Onset MELAS Presenting as Herpes Encephalitis. *Arch Neurol* 1999;56:341-3.
9. Rosen L, Phillips S, Enzmann D. Magnetic resonance imaging in MELAS syndrome. *Neuroradiology* 1990;32(2):168-71.
10. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, Spielman DM, Shuster D, Horoupian D, et al. MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurology* 1996;46:223-7.
11. Castillo M, Kwok L, Green C. MELAS syndrome: Imaging and Proton MR Spectroscopic Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:233-9.
12. Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic Findings in Children with Mitochondrial Disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:369-77.
13. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(5):1119-37.
14. Huang CC, WayYY, Chu NS, Liou CW, Pang CY, Shih KD, et al. Mitochondrial encephalomyopathies: CT and MRI findings and correlations with clinical features. *Eur Neur* 1995;35:4:199-205.
15. Minamoto H, Kawabata K, Okuda B, Shibuya N, Tachibana H, Sugita M, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with elderly onset of stroke-like episodes. *Intern Med* 1996;35:991-5.
16. Kuzniecky R. Symptomatic Occipital Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 4):24-31.
17. Wray SH, Provenzale JM, Johns DR, Thulborn KR. MR of the Brain in Mitochondrial Myopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1167-73.
18. Yoneda M, Maeda M, Kimura H, Fujii A, Katayama K, Kuriyama M. Vasogenic edema on MELAS: A serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999;53:2182-4.
19. Oppenheim C, Galanaud D, Samson Y, Sahel M, Dormont D, Wechsler B, et al. Can diffusion weighted magnetic imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:248-50.
20. Yonemura K, Hasegawa Y, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Diffusion-weighted MR imaging in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:269-72.
21. Castillo M, Kwok L, Green C. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:233-9.