



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Ruiz-Siebold, Pía-Paz; Canales F., Pilar

Enfermedades mitocondriales: diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven  
a propósito de un caso

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 51, núm. 1, marzo-, 2013, pp. 25-31

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile  
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527733004>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Enfermedades mitocondriales: diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven a propósito de un caso

## Mitochondrial diseases: differential diagnosis of cerebrovascular disease in young adults, case report

Pía-Paz Ruiz-Siebold<sup>1</sup> y Pilar Canales F.<sup>2</sup>

**Introduction:** Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of disorders characterized by impaired oxidative phosphorylation. Clinical manifestations are varied, depending on the nature of the mutation, phenotype of the mitochondria, degree of competition with normal mitochondrial DNA and affected tissues. The diagnosis is challenging and requires a high clinical suspicion with the corroboration of ragged red fibers on the muscle biopsy. **Case report:** We present the case of 41 years-old woman, with history of insulin dependent diabetes, bilateral sensorineural deafness, exercise intolerance and muscle weakness, which suffered a pseudovascular event with an increase of lactic acid in blood and cerebrospinal fluid. Brain magnetic resonance imaging showed a right temporo-parietal ischemic lesion. Muscle biopsy confirmed a mitochondrial myopathy. We emphasize the relevance of differential diagnosis of cerebrovascular disease in young adults.

**Key words:** Stroke, MELAS, diabetes mellitus, sensorineural deafness.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2013; 51 (1): 25-31

## Introducción

El término enfermedad mitocondrial se aplica a un grupo de síndromes clínicos asociados a múltiples manifestaciones derivadas de mutaciones en el material genético mitocondrial.

Desde que se descubrió los caracteres básicos de la genética mitocondrial a inicio de los años ochenta y las primeras mutaciones asociadas a enfermedades en el año 1988, ha sido posible diagnosticar cada vez más una mayor cantidad de pacientes que padecen enfermedades mitocondriales, aumentan-

do su importancia como diagnóstico diferencial<sup>1</sup>.

Tienen en común un defecto en la producción de energía causadas por una disfunción en la fosforilación oxidativa, viéndose afectadas rutas metabólicas codificadas tanto por el DNA mitocondrial (mtDNA) o por el DNA nuclear (nDNA)<sup>2-5</sup>. Se reconocen como los trastornos neurometabólicos más frecuentes en la infancia, pero pueden aparecer a cualquier edad<sup>4,5</sup>. Las mutaciones del nDNA son las más frecuentes en la infancia y adolescentes<sup>5,6</sup>, mientras que en la población adulta las enfermedades mitocondriales son originadas generalmente

Recibido: 20/11/2012

Aceptado: 11/03/2013

<sup>1</sup> Interna de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

<sup>2</sup> Neuróloga. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

por mutaciones del mtDNA y tienen habitualmente un curso más crónico<sup>5</sup>.

El material genético mitocondrial posee una tasa de mutación mayor a 10 veces del nuclear por la desprotección a los radicales de oxígeno de su DNA<sup>4</sup>. Se han encontrado alrededor de 18 mutaciones del mtDNA y 228 mutaciones del nDNA asociadas a estas patologías<sup>7</sup>. Es así, que la severidad de las manifestaciones clínicas está dada por la naturaleza de la mutación, el fenotipo de las mitocondrias y por el grado de complementación con el mtDNA normal. Durante la división mitótica las mitocondrias se distribuyen azarosamente en las células hijas, lo que le entrega el grado de heteroplasmia (coexistencia de mtDNA mutado y normal) a estos organelos. A mayor cantidad de mtDNA dañado, mayor es la heteroplasmia, y si se traspasa el efecto umbral (es decir que la producción de ATP llega a niveles bajo lo requerido por los tejidos) se expresará la enfermedad en el paciente<sup>4</sup>. La severidad de las manifestaciones clínicas depende también del tejido afectado. Los tejidos más afectados son el neuronal, el muscular (esquelético y cardíaco), órganos endocrinos, la retina y componentes no musculares del tracto gastrointestinal, ya que presentan mayores requerimientos energéticos y por tanto, mayor número de mitocondrias<sup>3,5,8</sup>.

A continuación, presentamos un caso clínico de una paciente que llegó a consultar a las dependencias clínicas de nuestro hospital.

## Caso clínico

Mujer de 41 años con antecedentes de Diabetes Mellitus (DM) 2 insulinorrequiriente de difícil manejo e hipoacusia neurosensorial bilateral. Consulta por cuadro de diez días de evolución caracterizado por cefalea hemicraneana derecha persistente que no cede con analgesia oral, asociada a náuseas y vómitos frecuentes. A las 48 h del inicio del cuadro se agregan parestesias e hipoestesia de mano izquierda y dos días después hipoestesia en hemicara izquierda por lo que consulta. Al interrogatorio dirigido, refiere historia de parestesias en mano

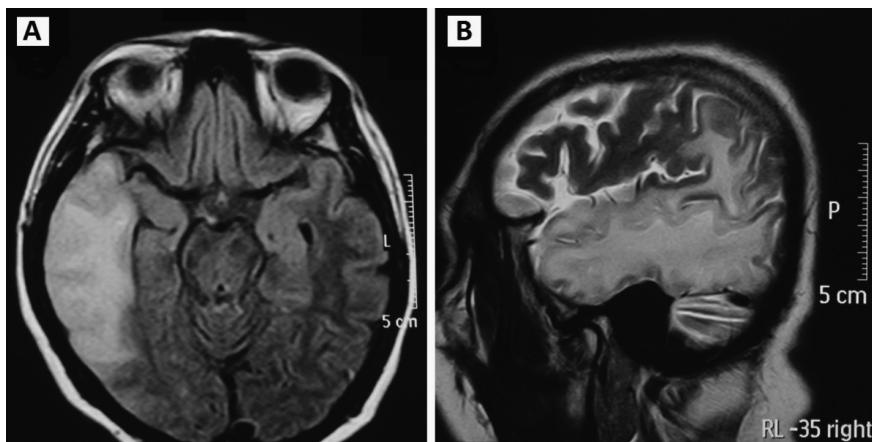
izquierda tres años atrás, atribuidas a síndrome de túnel carpiano no estudiado y cuadro de más de 20 años de evolución caracterizado por intolerancia al ejercicio, debilidad muscular generalizada y migraña sin aura no tratada y que no impide sus actividades habituales. La paciente refiere el antecedente de un sincope único de etiología no precisada años atrás. Sin historia de convulsiones, déficit visual, consumo de alcohol, cigarrillos, medicamentos o drogas ilícitas.

En los antecedentes familiares destaca madre con hipoacusia, fallecida a los 34 años por un infarto cardíaco. Tres de cinco tías maternas tienen DM, una de ellas además presenta hipoacusia y otras cefaleas recurrentes. La paciente tiene un hijo, sano según sus evaluaciones pediátricas, con antecedente de talla baja. No hay antecedentes familiares de accidente cerebrovascular.

Al ingreso la paciente se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, sin requerimientos de oxígeno. El examen general no mostró alteraciones. En el examen neurológico destacaba: 1) En lo cognitivo: paciente vigil, orientada temporo-espacialmente, memoria de corto y largo plazo conservada, pensamiento abstracto conservado. Lenguaje bien articulado, sin alteración en la nominación, comprensión o repetición. Presenta discalculia; 2) Pares craneanos: sordera izquierda, sin hipoestesia facial, resto sin alteraciones; 3) Motor: Tono y fuerzas conservados, reflejos osteotendíneos sin alteraciones, reflejos plantares flexores; 4) Sensitivo proprioceptivo en todas sus modalidades conservadas; 5) Signos meníngeos: ausentes y 6) Marcha: lenta, sin alteraciones.

La paciente ingresa con diagnóstico de probable accidente cerebro vascular agudo.

Dentro de los exámenes de laboratorio al ingreso destacaba: glicemia de 319 mg/L con cetonemia (-), ácido láctico en sangre y en líquido cefalorraquídeo (LCR) aumentado con 43,9 mgrs% (valor normal: 5,7-22) y 41,3 mgrs% (normal: 10-22) respectivamente. El estudio citoquímico del LCR es normal (proteínas 26,7 mg/dL, glucosa de 92 mg/dL (31% de basal), sin células). El resto de los exámenes generales (hemograma, perfil renal, bioquímico, hepático, proteína C reactiva,



**Figura 1.** RM de encéfalo del primer episodio pseudovascular que muestra un significativo aumento de la señal predominantemente cortical, evidenciando lesión hiperintensa en el lóbulo temporal y parte del parietal derecho, no apreciándose proceso expansivo (A: corte axial en secuencia FLAIR; B: corte sagital en T2).

hormona tiroidea y gases en sangre arterial) se encontraban dentro de rango normal. VDRL y VIH negativos.

La tomografía computada (TC) de encéfalo sin contraste al ingreso mostraba una hipodensidad en la región temporo-parietal derecha. Una segunda TC con y sin contraste al 9º día de hospitalización, mostró un área de hipodensidad en territorio de la arteria cerebral media derecha sin efecto de masa significativo concordante con un infarto en evolución; más atrofia difusa mayor a lo esperado para la edad de la paciente. La resonancia magnética (RM) confirmó lesión isquémica en región temporal y parietal derecho (Figura 1).

La paciente evoluciona favorablemente. Al segundo día de hospitalización refiere encontrarse asintomática. Se realizó estudio de fuente embólica: 1) El electrocardiograma mostró signos de sobrecarga ventricular izquierda; 2) Ecocardiograma: leve hipertrofia del ventrículo izquierdo con función sistólica conservada (Fracción de eyección 81%); 3) Ecodupplex de vasos de cuello con probable oclusión de la arteria vertebral izquierda.

La paciente se mantiene estable durante la hospitalización, sin nuevos eventos ni cambios al examen. Dado infarto de características atípicas, rápida regresión del cuadro, ácido láctico aumentado, antecedentes de diabetes mellitus e hipoacusia familiar y estudio de fuente embólica negativo, se decide complementar estudio con biopsia muscular usando Tricrómico de Gomori que muestra fibras

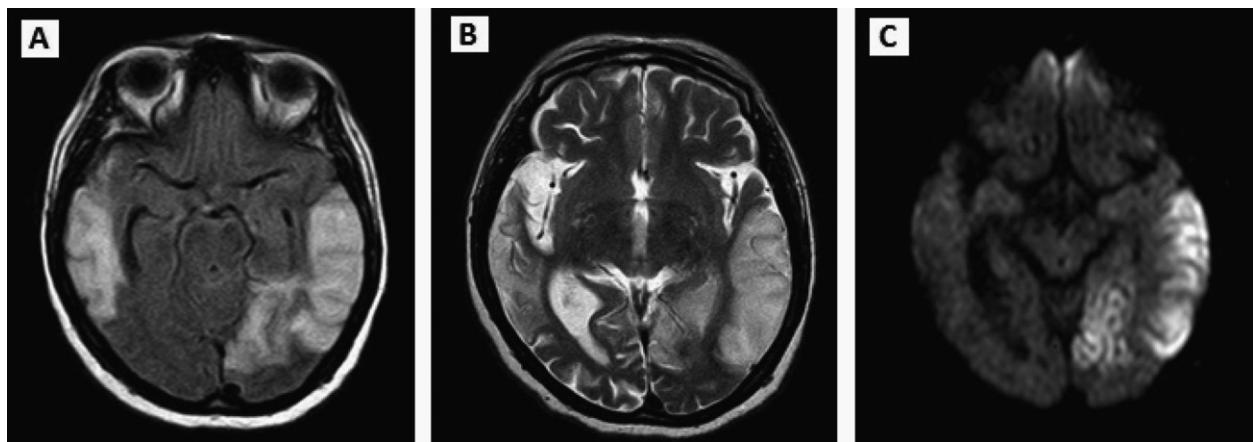
rojas rasgadas aisladas, compatible con miopatía mitocondrial.

La paciente es dada de alta asintomática.

Al año ingresa en sopor profundo al servicio de urgencia con antecedente de presentar desde la semana previa dificultad de compresión, nominación y fluencia aumentada sugerente de afasia de Wernicke. Presentó descompensación de DM que fue corregida y evolucionó con rápida recuperación de conciencia, persistiendo afasia al alta. En RM se muestran las lesiones antiguas junto a una nueva lesión en la región temporo-parieto occipital izquierda (Figura 2).

## Discusión

El diagnóstico de una enfermedad mitocondrial se basa en la sospecha clínica. La evaluación debe iniciar por una anamnesis y examen físico cuidadoso, junto al estudio de la historia familiar y antecedentes personales<sup>1,6</sup>. Los síntomas inespecíficos aislados por si solos no explican una enfermedad, pero por norma general, la afectación de tres o más sistemas orgánicos sin un diagnóstico único ayuda a sospecharla<sup>5</sup>. En los pacientes pediátricos la presentación clínica es mucho más intensa viéndose afectados por severos retrasos psicomotores, hipotonía generalizada, acidosis láctica y falla cardiorrespiratoria<sup>2</sup>. Similarmente, el niño mayor o adulto joven desarrolla algunos signos insidiosos



**Figura 2.** RM de encéfalo del segundo evento pseudovascular, que muestra dos zonas de aumento de señal de predominio cortical: Se aprecia la lesión antigua en los lóbulos temporoparietal derecho junto a una nueva lesión hiperintensa en los lóbulos temporo-parieto occipital izquierdo, que se diferencian claramente en la secuencia Diffusion. No se aprecia proceso expansivo (A: Corte axial en FLAIR; B: Corte axial en T2; C: Corte axial en Diffusion).

de la enfermedad crónica o signos neurológicos, previo un estado de buena condición general<sup>5</sup>. La enfermedad va progresando, viéndose alentada por situaciones de estrés fisiológico como infecciones, parto, cirugías, entre otras<sup>5</sup>.

El estudio sistemático inicial parte en todos los pacientes con el estudio metabólico en sangre y orina y la caracterización de la afectación sistémica a través de estudio de imágenes<sup>5,6</sup>. El estudio metabólico en LCR se realiza en caso de presentarse sintomatología neurológica y el estudio neurogénico en caso de presentarse retraso del desarrollo<sup>5</sup>. El diagnóstico definitivo se basa en detectar el DNA mutado a través de una Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) en sangre. En algunos casos se realiza a partir de una biopsia muscular, que una vez teñidas con tricrómico de Gomori, demuestra las características fibras rojo-rasgadas (por acumulación de mitocondrias anormales en tamaño y número) como también se observan fibras no reactivas a la tinción histoquímica de la citocromo c oxidasa<sup>4,6</sup>. La ausencia de alguno de estos caracteres en la investigación molecular no debe descartar la posibilidad de enfermedad mitocondrial, ya que en la mitad de los pacientes adultos no se identifica el defecto genético; más aún, en los pacientes en edad pediátrica el porcentaje asciende a 80-90%<sup>2,4</sup>. El estudio genético del paciente y los familiares

relacionados por vía materna pueden asegurar finalmente que nos encontramos ante este tipo de trastornos si se comprueba la herencia materna de la enfermedad<sup>4</sup>.

Dada la asociación de diabetes mellitus insulino-dependiente, sordera y episodio pseudovascular en el caso clínico presentado, se plantea la existencia de una enfermedad mitocondrial subyacente. Ello se corroboró posteriormente con los resultados de la biopsia muscular y el aumento de los niveles de ácido láctico en sangre y LCR. Por este motivo, es de suma importancia el diagnóstico diferencial frente a un paciente adulto joven que presenta un accidente cerebrovascular de causa desconocida. Las causas más frecuentes en dichos pacientes son las embolias de origen cardíaco, la disección arterial y la migraña<sup>9,10</sup> (Tabla 1).

La paciente que les presentamos cumple con los criterios clínicos del “MELAS”, uno de los síndromes mitocondriales multisistémicos más frecuentes. Los primeros casos fueron reportados el año 1975<sup>10</sup>. En 1984, Pavlakis et al, definió este síndrome como hipotonía muscular, encefalomiospatía, acidosis láctica y pseudoinfartos<sup>11</sup>. Se han identificado alrededor de 30 mutaciones puntuales del gen, la más común es la mutación puntual A3243G del tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> mitocondrial, reportada en el año 1990, presente en un 60-90% de los pa-

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de enfermedad cerebro vascular en adulto joven**

Origen	Causas
Arteriopatías arterosclerótica y no aterosclerótica	Arteria carótida y ramas Arteria vertebral y ramas
Migraña	Complicada Basilar Hemipléjica Con aurea prolongada
Trauma	Disección Trombosis
Trombosis venosa	
Enfermedades hematológicas	Hiperviscocidad Coagulopatía Anemia
Cardiopatía	Fibrilación auricular Valvulopatía Tumores cardíacos Defectos septales auriculares y ventriculares Enfermedad de Chagas
Enfermedades pulmonares	Tromboembolismo pulmonar Malformación o fistula arteriovenosa Síndrome de Rendu-Osler-Weber
Otros fenómenos embólicos	Embolía grasa Embolía aérea
Otras	Enfermedad mitocondrial (MELAS) Desorden lipoproteína Encefalitis por herpes simplex

cientes afectados<sup>8-10,12,13</sup>. En un estudio se encontró que el 6% de los menores de 45 años con ictus occipital es portador de una esta mutación<sup>9</sup>. Esta patología incluye episodios que simulan ictus y que no se corresponden con territorios vasculares, comprometiendo frecuentemente las regiones cerebrales parieto-occipitales o temporal posterior de la sustancia gris y blanca subyacente<sup>9,10</sup>. Consiste en déficit neurológico focales de instauración brusca, provocando déficit visual, trastornos motores, sensitivos o del lenguaje<sup>9</sup>. Se puede presentar también convulsiones en un 33% de los pacientes<sup>8</sup>, como se observa en el primer caso clínico en adulto joven en Chile publicado el año 2008<sup>8</sup>, siendo nuestra publicación la segunda en dicho grupo etario en nuestro país. Se pueden presentar otros síntomas y signos como debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, vómitos episódicos, cefalea hemicraneal

recurrente, demencia, baja estatura, mioclonus, ataxia, atrofia del nervio óptico, retinopatía pigmentaria, cardiomiopatía, pre-excitación en conducción cardíaca, bloqueo cardíaco, dismotilidad intestinal, nefropatía, degeneración espongiforme de la corteza cerebral, proteínas normales o elevadas en LCR, calcificación de los ganglios basales<sup>9,10</sup>. En un estudio de 33 adultos seguidos por 3 años, se observó además del deterioro cognitivo, que desarrollaron hipertrofia del ventrículo izquierdo cardíaco y presentaban electroencefalograma anormal<sup>10</sup>, con ondas lentas difusas o actividad epileptiforme<sup>9</sup>. Las causas de mortalidad más frecuentes en los pacientes que sufren de MELAS son las médicas, como el insuficiencia cardiopulmonar, embolismo pulmonar, insuficiencia renal, alteraciones metabólicas, y después las complicaciones neurológicas como estatus epiléptico<sup>9</sup>. No hay estudios

epidemiológicos en Chile, pero en una provincia en Finlandia, la prevalencia de esta mutación es del 18,4:100.000, en Inglaterra la prevalencia mínima se estima en 1,4:100.000 y en Australia, entre los caucásicos, se estima en 236:100.000<sup>10</sup>.

En 1992, se descubrió que la misma mutación A3243G (tARN<sup>Leu[UUR]</sup>) se presenta en familias con diabetes mellitus que progresan a insulinodependencia y a sordera neurosensorial transmitidas por vía materna, por lo que se asocian con frecuencia al síndrome MELAS<sup>12,13</sup>. El deterioro de la función mitocondrial muscular contribuye a la insulino-resistencia a través de mecanismos similares a Diabetes Mellitus 2, pero la principal causa del requerimiento de insulina en estos pacientes es el defecto en la secreción de las células beta de los islotes pancreáticos<sup>12,14</sup>. Se prefiere la insulina como tratamiento en vez de metformina porque esta última aumenta los niveles de ácido láctico en pacientes con miopatías<sup>12</sup>. La sordera neurosensorial es de altas frecuencias y las estructuras más afectadas son la estría vascular y las células ciliadas, sobre todo en la espira basal<sup>15</sup>.

No existe un tratamiento efectivo para las enfermedades mitocondriales<sup>1,2</sup>, se permite realizar medidas de soporte para aminorar problemas específicos y mejorar finalmente la calidad de vida de estos pacientes. En el MELAS, se usan medidas preventivas de la acidosis láctica secundaria a fármacos o estados metabólicos elevados, junto al tratamien-

to paliativo con coenzimas respiratorias o fármacos que suplen la fosforilación oxidativa, como Coenzima Q10 (50-100 mg 3 al día) y L-carnitina (330 mg 3 al día). La L-arginina disminuye la frecuencia e intensidad de los eventos pseudovasculares en pacientes con MELAS<sup>10</sup>. También está en estudio el empleo de bicarbonato y corticoides en la fase aguda del ictus<sup>10</sup>. Hay estudios experimentales de terapia génica que constan en la introducción de genes modificados o productos génicos a través de la maquinaria proteica mitocondrial para la inhibición del mtDNA defectuoso, pero estas investigaciones aún no han resultado clínicamente relevantes, por lo que se necesitan mayores estudios<sup>2</sup>.

En conclusión, la paciente que le presentamos sufrió un evento cerebrovascular símil de causa mitocondrial. Se sospechó por la asociación de diabetes mellitus y sordera neurosensorial, confirmándose más tarde con biopsia muscular y aumento del ácido láctico en sangre y LCR. Si bien ésta no es una patología descrita como frecuente en nuestro medio, puede estar subdiagnosticada y debemos plantearla en el diagnóstico diferencial de pacientes jóvenes con cuadro vascular y en forma especial con el antecedente de diabetes mellitus materna y sordera neurosensorial. Sin embargo, hay que tener claro que el pronóstico de estas enfermedades es incierto pero que son susceptibles de eventual consejo genético y medidas preventivo-paliativas.

## Resumen

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de trastornos en la fosforilación oxidativa, que se expresan según la naturaleza de la mutación, el fenotipo de las mitocondrias, el grado de complementación con el mtDNA normal y tejidos afectados. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en la corroboración de fibras rojo rasgadas en la biopsia muscular con tricrómico de Gomori, entre otras técnicas. Presentamos un caso de una mujer de 41 años, con antecedentes de diabetes mellitus insulinodependiente, hipoacusia neurosensorial bilateral, intolerancia al ejercicio y debilidad muscular, que sufre un cuadro pseudovascular, con aumento del ácido láctico en sangre y LCR. TC y RM cerebral indican lesión isquémica temporoparietal derecha, y biopsia evidencia miopatía mitocondrial. Destacamos la importancia del diagnóstico diferencial de enfermedad cerebrovascular en adulto joven.

**Palabras clave:** Ictus, MELAS, diabetes mellitus, sordera neurosensorial.

## Referencias bibliográficas

- Shanske A, Shanske S, Dimauro S. The Other Human Genome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1210-6.
- Massimozeviani M, Didonato S. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004; 127: 2153-72.
- Rubio T, Verdecia M. Las enfermedades mitocondriales: un reto para las ciencias médicas. *Medisan* 2004; 8 (1): 43-50.
- Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Enfermedades genéticas del ADN mitocondrial humano. *Salud Pública Mex* 2001; 43: 151-61.
- Haas R, Parikh S, Falk M, Saneto R, Wolf N, Darin N, *et al.* Enfermedad mitocondrial: abordaje práctico para los médicos de atención primaria. *Pediatrics* (Ed esp) 2007; 64 (6): 321-8.
- Mcfarland R, Taylor R, Turnbull D. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol* 2010; 9: 829-40.
- Koopman W, Willems P, Smeitink J. Monogenic Mitochondrial Disorders. *N Engl J Med* 2012; 366: 1132-41.
- Contreras P, Elso M, Ramírez D, Cartier L. Pseudo-infarto cerebral como primera manifestación de un MELAS tardío. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46: 35-42
- Gómez Á, Castro MJ, Benavent JA. MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 2008; 32 (3): 147-50.
- Hirano M, Klopstock T, Dimauro S. Melas, Review Medlink 2012.
- Pavlakis SG, Phillips PC, Dimauro S, Devivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984; 16: 481-8.
- Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13690.
- Von Kleist-Retzow J, Schauseil-Zipf U, Michalk D, Kunz W. Mitochondrial diseases-an expanding spectrum of disorders and affected genes. *Experimental Physiology* 2003; 88 (1): 155-66.
- Szendroedi J, Schmid A, Meyerspeer M, Cervin C, Kacerovsky M, Smekal G, *et al.* Impaired Mitochondrial Function and Insulin Resistance of Skeletal Muscle in Mitochondrial Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 677-9.
- Maseda E, Sampedro A, Ablanedo A, Alonso J. Síndrome de diabetes de herencia materna y sordera. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59 (9): 472-47.

---

### Correspondencia:

Pilar Canales F.  
 Facultad de Medicina UCM  
 Avda. San Miguel 3605  
 3480112 Talca, Chile.  
 (56-71) 203112  
 E-mail: d.p.canales@gmail.com