

MELAS

(MITOCHONDRIAL ENCEPHALOPATHY, LACTIC ACIDOSIS
AND STROKE LIKE EPISODES)

RELATO DE UM CASO

*LINEU CESAR WERNECK **

*HAYDÉE ABDALLA ***

*ALFREDO LOHR **

Desde 1973 vêm sendo descritos pacientes com comprometimento do músculo esquelético e sistema nervoso central, com aumento do ácido láctico ou pirúvico plasmático, devido a disfunção das mitocôndrias. O ponto comum entre esses casos é a presença de miopatia mitocondrial associada a alterações cerebrais, como retardo mental, convulsões, mioclonia, oftalmoplegia, retinite pigmentar, cegueira, hemiplegias súbitas sugestivas de acidentes vasculares cerebrais e calcificação nos gânglios da base⁴. Em 1984, Pavlakis e col.⁷ caracterizaram diversos pacientes que possuíam desenvolvimento inicial normal, baixa estatura, convulsões, hemiparesia alternante, hemianopsia e cegueira cortical, quadro a que denominaram MELAS (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike episodes, isto é, miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios semelhantes a acidentes vasculares cerebrais).

No presente trabalho, estamos relatando um caso que preenche os critérios acima e, do nosso conhecimento, é o primeiro descrito no Brasil.

OBSERVAÇÃO

L.S.Jr., menino branco de 12 anos de idade. Aos 9 anos de idade apresentou crise convulsiva tônico-clônica generalizada, recuperando-se em poucos minutos. Seis meses após, apresentou episódio de cefaléia generalizada, febre e vômitos incoercíveis, seguido de crise convulsiva clônica no hemicorpo direito. Naquela ocasião, o exame neurológico revelou: hemianopsia direita; borramento de papilas ópticas; no hemicorpo direito, discreta redução da força muscular e diminuição generalizada da massa muscular, sem evidência de atrofia, com hipertonía espástica, reflexos profundos aumentados e reflexo cutâneo abdominal abolido; dissomatognosia digital; confusão direita-esquerda;

Trabalho realizado na Especialidade de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba: * Professor Adjunto de Neurologia; ** Neuropediatra.

dificuldades na percepção espacial do corpo. Na ocasião a investigação mostrou: eletrencefalograma (EEG) com lentificação difusa, mas com predomínio rolândico-parieto-occipital à esquerda, com raros sinais de atividade epileptogênica; à tomografia axial computadorizada (TC), extensa área sugestiva de infarto cerebral têmporo-occipito-parietal esquerda e calcificações simétricas nos gânglios da base; líquido cefalorraquidiano com 10 células mononucleares e normal no restante. Foi medicado com dexametasona e durante a evolução apresentou dislexia, desorganização do grafismo, astenia generalizada, recuperando-se totalmente em 21 dias, exceto pela presença de hemianopsia direita. Após a alta hospitalar, foi mantido com ácido valpróico e fenobarbital. Nova TC revelou resolução do edema anterior, infarto cerebral antigo na região têmporo-occipito-parietal esquerda e calcificações nos gânglios da base.

Aos 12 anos de idade, voltou a apresentar vômitos incoercíveis, cefaléia generalizada e crises convulsivas clônicas, agora no hemicorpo esquerdo. Exame Neurológico — Hemianopsia esquerda; dificuldade na percepção de forma e cores em ambos os campos visuais; dissomatognosia: dificuldade na leitura e escrita; à esquerda, dificuldade para apoiar o pé durante a marcha, reflexos profundos aumentados e sinal de Babinski. Investigação — Hemoglobina 15,1 g/dl, hematócrito 47%, 10800 leucócitos (7% eosinófilos, 53% linfócitos, 6% monócitos, 3% bastonetes, 31% segmentados) e 380000 plaquetas. Provas para erros inatos do metabolismo na urina negativas. Mucoproteínas 3,3 unid. Tirosina/dl; pesquisa de células LE negativa; prova do látex negativa; VHS 11 mm na primeira hora e 28 na segunda; FAN negativo. Proteínas plasmáticas (g/dl): proteínas totais 7,25; frações eletroforese) albumina 4,85, alfa-1 0,21, alfa-2 0,7, beta 0,67, gama 0,84. Colesterol 135,3 mg/dl, triglicérides 114 mg/dl, fosfatase alcalina 5,6 UB, cálcio 10,6 mg/dl. Creatinquinase 24,0 mU/ml (normal até 50), Lactato desidrogenase 300,0 mU/ml (normal até 195), Aldolase 3,60 mU/ml (normal até 5). Transaminase oxalacética 20,0 mU/ml (normal até 18). Transaminase pirúvica 30,0 mU/ml (normal até 22). Ácido láctico em diversas amostras revelou valores de 35,0, 37,0, 46,0, 44,0 mg/dl (normal até 16). Imunoglobulinas para toxoplasmose: IgG 1/8000 e IgM 1/64. Raios X de mãos e tórax normais. Eletrocardiograma e vectocardiograma normais. EEG revelou foco epileptogênico e irregularidades em ritmos na região occipito-temporal posterior esquerda. TC mostrou imagem sugestiva de infarto antigo na região occipito-temporal esquerda e imagem compatível a infarto na região occipito-temporal direita, de aspecto recente, além de calcificação nos gânglios da base (Fig. 1). Angiografia de artérias carótidas e vértebro-basilar: artérias cerebrais anteriores, cerebrais médias, cerebrais posteriores direita e esquerda, basilar e seus ramos para fossa posterior e regiões occipitais sem anormalidades demonstráveis. Biópsia de músculo quadriceps, processada a fresco e pela histoquímica conforme técnicas publicadas anteriormente (12), revelou discreta variação no diâmetro das fibras, com raras fibras atroficas, presença de fibras granulares (ragged reds), que compreendiam 10% de todas as fibras, existindo algumas fibras com pequenos vacúolos (Fig. 2). Existia discreta atrofia de fibras do tipo II, redução importante do NBT nas reações para NADH-diaforase e na desidrogenase succínica, demonstrando tratar-se de mitocôndrias acumuladas. Na esterase inespecifica existiam raras fibras angulares escuras atroficas. Na fosfatase alcalina, discreto aumento da atividade no interstício e na fosfatase ácida raras fibras positivas. No «oil red O» acúmulo de lípidios nos vacúolos descritos anteriormente e subsarcolemal, no local dos acúmulos

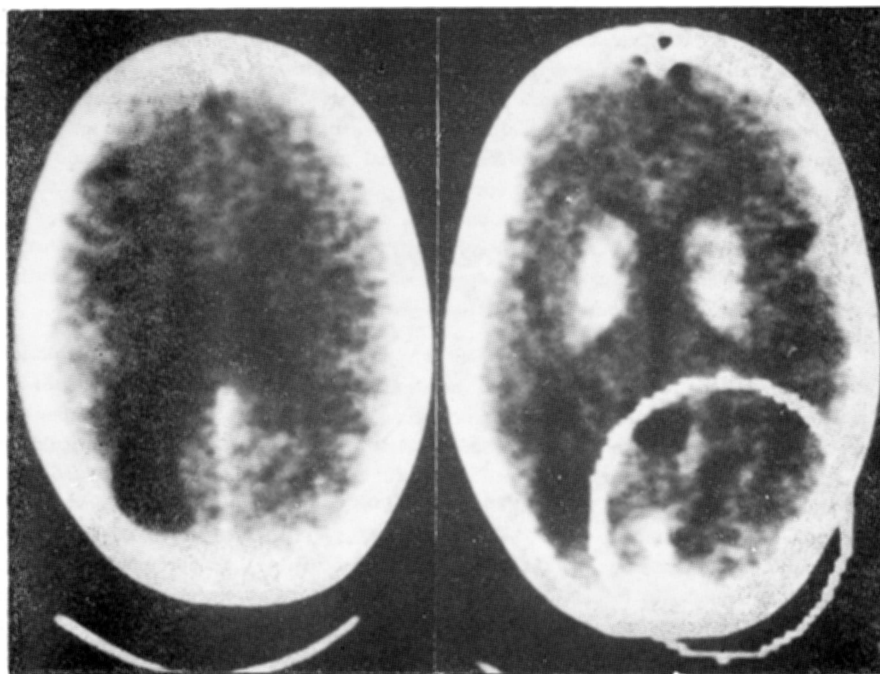


Fig. 1 — Caso LSJr. Tomografia axial computadorizada revelando extensa calcificação em gânglios da base, dilatação do ventrículo lateral esquerdo e áreas com baixos valores de atenuação na região occipital direita sugestivas de infarto cerebral.

de mitocôndrias. Dosagens de enzimas mitocondriais foram realizadas no tecido muscular (Tabela 1). Evolução — Por ocasião da última avaliação, apresentava exame neurológico normal, sem déficits cognitivos apreciáveis e sem hemianopsia, mas com certas dificuldades escolares, principalmente na leitura e escrita.

Enzima (umoles/min/gm)	Presente caso	Valores normais
Citocromo C oxidase	1,21	2,80 \pm 0,52; n 71
Succinato-citocromo C redutase	0,562	0,701 \pm 0,228; n 69
NADH-citocromo C redutase	0,804	1,02 \pm 0,377; n 78
Citrato sintetase	12,25	9,88 \pm 2,55; n 73
NADH-desidrogenase	32,25	35,48 \pm 7,07; n 76
Succinato desidrogenase	0,942	1,00 \pm 0,526; n 78

Tabela 1 — Caso LSJr. Dosagens enzimáticas realizadas no tecido muscular. Cortesia do Dr. Salvatore DiMauro, Columbia University, New York. Para os valores normais está indicado (n) o número de casos em que são baseados.

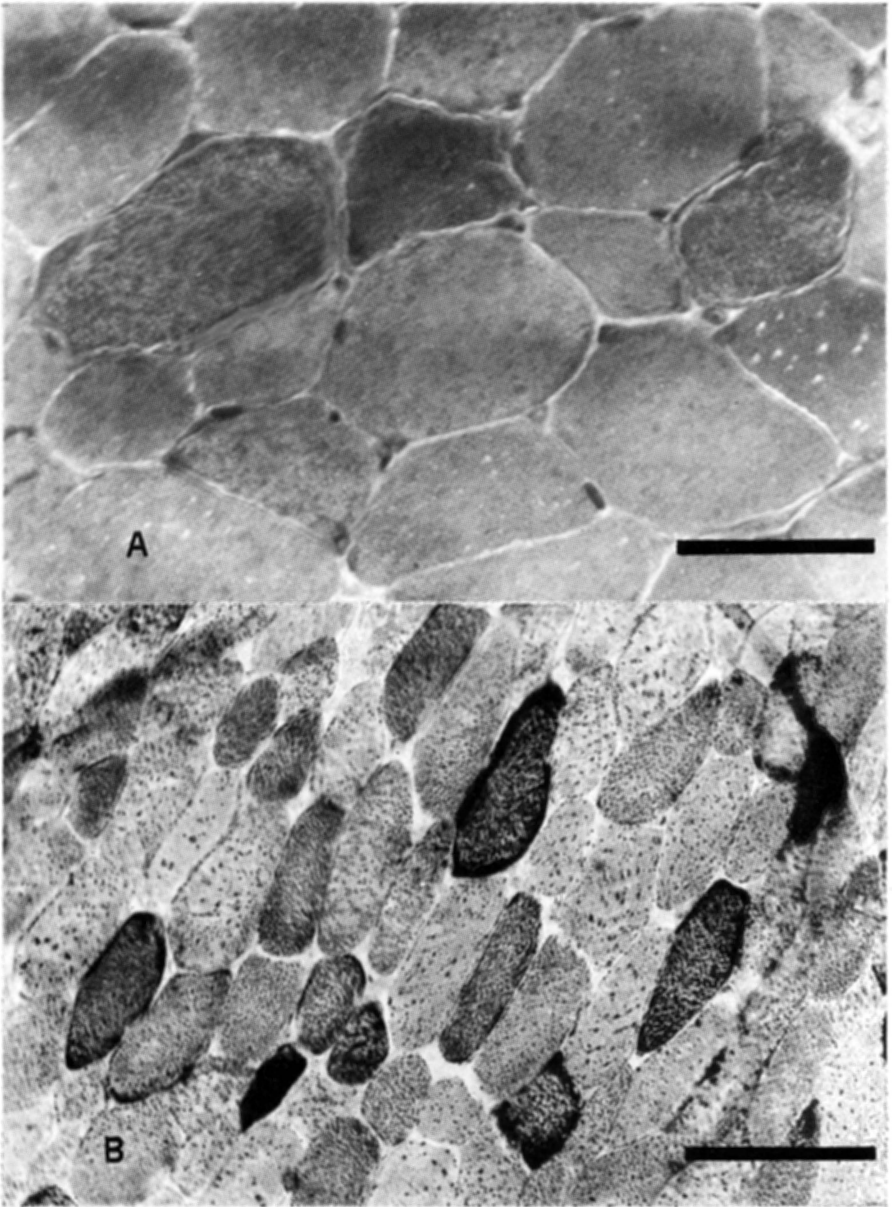


Fig. 2 — Caso LSJr. Biópsia de músculo quadriceps revelando fibras granulares (ragged-reds). A, tricromo de Gomori modificado por Engel & Cunningham (Barra = 50 micra). B, desidrogenase succínica (Barra = 100 micra).

COMENTÁRIOS

Desde a descrição de Luft e col.⁵, introduzindo o conceito de miopatia mitocondrial, diversas desordens musculares envolvendo as mitocôndrias foram relatadas. Os trabalhos pioneiros de Shy e Gonatas¹⁰ e Shy e col.¹¹, demonstrando alterações no número e tamanho das mitocôndrias, e de Engel & Cunningham³, introduzindo modificação no método do tricromo de Gomori que permite detectar facilmente o acúmulo anormal de mitocôndrias nas chamadas fibras granulares (*ragged reds*), abriram novo capítulo no estudo das miopatias. O uso de técnicas histoquímicas (NADH-tetrazolium redutase e desidrogenase succínica) e demonstração de depósito de lipídios em cortes a fresco permitiram a descrição e estudo de diversas miopatias mitocondriais. Como as mitocôndrias participam do metabolismo dos aminoácidos, lipídios, ciclo do ácido cítrico e na cadeia respiratória ajudando a transferência de elétrons^{2,13,14}, a investigação bioquímica dos casos suspeitos permite detectar diversas deficiências enzimáticas até há pouco desconhecidas².

Uma das características das doenças que envolvem o metabolismo das mitocôndrias é a elevação desproporcional do ácido láctico durante os exercícios e durante a recrudescência dos sintomas, que não é específico e pode inclusive faltar. O ácido láctico está elevado devido ao excesso de piruvato que é reduzido pela lactato desidrogenase e pela transaminação da alanina. O piruvato oriundo dos ácidos graxos pela beta-oxidação e, do mesmo modo, os aminoácidos transaminados têm dificuldades para penetrar no ciclo do ácido cítrico, determinando aumento da concentração do piruvato, ácido lático e alanina². Embora o ácido láctico esteja aumentado em diversas doenças de mitocôndrias, não existe padrão clínico típico deste grupo de entidades. No momento são bem conhecidas a síndrome de Kearns-Sayre, MERRF (*Myoclonus epilepsy with ragged-red fibers*, isto é, epilepsia mioclônica com fibras granulares) e a MELAS².

Na MELAS, usualmente os pacientes são normais nos primeiros anos de vida, quando se iniciam episódios de vômitos, convulsões e episódios sugestivos de lesões cerebrais agudas, clínica e tomograficamente semelhantes a acidentes vasculares cerebrais^{2,4,7,15}. A causa da lesão cerebral parece ser isquêmica, possivelmente devida a aumento de volume das células endoteliais e espessamento das membranas basais dos vasos cerebrais, considerando-se observações em músculos de paciente com MELAS². Até o momento, não existe consenso sobre qual seja o defeito enzimático básico da MELAS, podendo ser defeito bioquímico múltiplo ou expressão variada de defeito único. Nos casos estudados da literatura, procurando-se verificar as enzimas da cadeia respiratória das mitocôndrias, os resultados se mostraram normais ou com redução parcial da succinato/citocromo c redutase e citocromo c oxidase, com aumento da citrato sintetase e carnitina acil transferase⁷. A MELAS parece ser progressiva, com episódios de insultos cerebrais contínuos, havendo algumas tentativas de tratamento com metilprednisona e clorpromazina mostrando bom resultado^{8,9}, durante os episódios de exacerbação. No entanto é necessário segurança absoluta sobre o diagnóstico, porque o uso de corticoesteróide em

síndrome de Kearns-Sayre pode desencadear acidose metabólica fatal, hiperglicemia e coma¹. Pelos relatos de bons resultados com o uso de Coenzima Q10 na síndrome de Kearns-Sayre⁶ e pela ação inespecífica da l-carnitina e ácido fólico no metabolismo mitocondrial, estas medicações também podem ser tentadas, tendo em vista que não irão determinar maiores prejuízos aos pacientes.

O presente caso apresenta todas as características da MELAS, ou seja: desenvolvimento normal até certa idade, episódios de vômitos repetitivos, convulsões, episódios semelhantes a acidentes vasculares cerebrais, calcificação de gânglios da base, acidose láctica, biópsia muscular com evidência de miopatia mitocondrial e alterações não específicas das enzimas musculares.

RESUMO

Relato de caso de menino de 12 anos de idade que apresentou diversas crises convulsivas, cefaléia e vômitos de difícil controle, concomitantes a sinais neurológicos focais. Esses episódios eram recorrentes e apresentavam regressão, com permanência de discreto déficit. A investigação revelou aumento do ácido láctico plasmático, lesões semelhantes a infartos cerebrais e calcificações nos gânglios da base. A biópsia muscular mostrou inúmeras fibras granulares (ragged-reds) e diminuição da citocromo c oxidase no tecido muscular. É apresentada revisão sobre as desordens mitocondriais com comprometimento do sistema nervoso central e músculos, enfatizando-se o diagnóstico e reconhecimento desta nova entidade, tendo em vista possível tratamento sintomático.

SUMMARY

MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes): a case report.

The case of 12 years-old boy with seizures, headache, severe vomit and focal neurological signs is reported. These episodes had several recurrences and regression with little neurologic deficits. In the investigation it was found: lactic acidosis; stroke like episodes and calcification in the basal ganglia on computerized axial tomography; ragged red fibers on muscle biopsy and decreased of cytochrome C oxidase in the muscle tissue. A revision about mitochondrial disorders with involvement of the central nervous system and muscle is made, with emphasis on diagnosis and recognition of MELAS.

REFERÊNCIAS

1. CURLESS, R.G.; FLYNN, J.; BACHYNSKI, B.; GREGORIOS, J.B.; BENKE, P. & CULLEN, R. — Fatal metabolic acidosis, hyperglycemia and coma after steroid therapy for Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 36:872, 1986.
2. DIMAURO, S.; BONILLA, E.; ZEVIANI, M.; NAKAGAWA, M. & DeVIVO, D.C. — Mitochondrial myopathies. *Ann. Neurol.* 17:521, 1985.
3. ENGEL, W.K. & CUNNINGHAM, G.G. — Rapid examination of muscle tissue: an improved stain method for fresh-frozen biopsy section. *Neurology* 13:919, 1963.

4. KURIYAMA, M.; UMEZAKI, H.; FUKUDA, Y.; OSAME, M.; KOIKE, K.; TATEISHI, J. & IGATA, A. — Mitochondrial encephalomyopathy with lactate-pyruvate elevation and brain infarctions. *Neurology* 34:72, 1984.
5. LUFT, R.; IKKOS, D.; PALMIERI, G.; ERNSTER, L. & AFZELIUS, B. — A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J. clin. Invest.* 41:1776, 1962.
6. OGASAHARA, S.; NISHIKAWA, Y.; YORIFUJI, S.; SOGA, F.; NAKAMURA, Y.; TAKAHASHI, M.; HASHIMOTO, S.; KONO, N. & TARUI, S. — Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q10. *Neurology* 36:45, 1986.
7. PAVLAKIS, S.G.; PHILLIPS, P.C.; DiMAURO, S.; DeVIVO, D. & ROWLAND, L.P. — Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann. Neurol.* 16:481, 1984.
8. PETERSON, P.L.; MARTENS, M.; LEE C.P.; WOLFE, D.; HATFIELD, J. & GILROY, J. — MELAS: a disorder of mitochondrial metabolism. *Neurology* 36: suppl. 94, 1986.
9. PETERSON, P.L.; MARTENS, M. & LEE, F.L. — The treatment of mitochondrial disease. *Neurology* 36: suppl. 95, 1986.
10. SHY, G.M. & GONATAS, N.K. — Human myopathy with giant abnormal mitochondria. *Science* 145:493, 1964.
11. SHY, G.M.; GONATAS, N.K. & PEREZ, M. — Two childhood myopathies with abnormal mitochondria: I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* 89:133, 1966.
12. WERNECK, L.C. — O valor da biópsia muscular em neurologia: estudo de 290 casos. *Rev. bras. Clin. Terap.* 10 (supl.): 2, 1981.
13. WERNECK, L.C.; BOER, C.A.A.; PAPANIMITRIOU, A. & DiMAURO, S. — Miopatia por deficiência de carnitina-palmitil-transferase: relato de dois casos com dosagens enzimáticas no tecido muscular. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 41:377, 1983.
14. WERNECK, L.C. & DiMAURO, S. — Deficiência muscular de carnitina: relato de 8 casos com estudo clínico, eletromiográfico, histoquímico e bioquímico muscular. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 43:281, 1985.
15. YAMAMOTO, T.; BEPPU, H. & TSUBAKI, T. — Mitochondrial encephalomyopathy: fluctuating symptoms and CT. *Neurology* 34:1456, 1984.

Especialidade de Neurologia, Hospital de Clínicas — Rua General Carneiro 181, 13º andar - 80000 - Curitiba, PR - Brasil.