

## Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas

Miranda Nava Gabriel,\* Ortega Ponce Fabiola Estela E\*\*

\* Neurólogo Adscrito al Servicio de Neurología del Hospital Militar Regional de Puebla.  
Médico Especialista del Centro Estatal de Salud Mental y del Hospital de la Beneficencia Española, Puebla, Pue.

\*\* Médico interno de pregrado del Hospital Militar Regional de Puebla, Servicio de Medicina Interna.  
Universidad Regional del Sureste.

Revista Mexicana de Neurociencias

Mayo-Junio, 2010; 11(3): 243-245

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de alteraciones, resultado de la falla de las mitocondrias por mutaciones en el ADN mitocondrial (ADN-mt).<sup>1</sup> Las mitocondrias son organelos especializadas que están presentes en cada célula del organismo, con excepción de los glóbulos rojos sanguíneos; las mitocondrias están encargadas de producir energía en forma de ATP, mediante la fosforilación oxidativa, en su membrana interna, siendo los principales generadores de especies reactivas de oxígeno en la célula, pudiendo llegar a provocar la muerte celular por necrosis en condiciones de estrés oxidativo. Si este proceso se repite en todo el organismo, los sistemas completos comienzan a fallar y la vida de la persona que lo sufre, está en grave riesgo. Las enfermedades mitocondriales afectan principalmente a los niños, pero cada vez se observa con más frecuencia en adultos. Las enfermedades de las mitocondrias parecen ocasionar el mayor daño a las células del cerebro y músculo esqueléticas, aunque también se pueden afectar corazón, hígado, riñón, así como los sistemas endocrino y respiratorio. Dependiendo de qué células resulten afectadas, los sín-

tomas pueden incluir pérdida de control motor, debilidad muscular y dolor; trastornos gastrointestinales y dificultades para deglutir; crecimiento deficiente, enfermedades cardíacas, hepáticas, diabetes, complicaciones respiratorias, convulsiones, problemas visuales y auditivos, acidosis láctica, retraso en el desarrollo y mayor susceptibilidad a contraer infecciones.

La epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF, por sus siglas en inglés) es un trastorno de múltiples sistemas que comprende mioclonías, epilepsia, encefalomiopatía y fibras rojas rasgadas. El inicio usualmente se manifiesta en la niñez, después de un desarrollo temprano normal. El diagnóstico clínico de MERRF está basado en los siguiente cuatro rasgos típicos: mioclonías, epilepsia generalizada, ataxia y presencia de fibras rojas-rasgadas en la biopsia muscular. El estudio genético molecular para las mutaciones con el ADN-mt asociadas con MERRF están clínicamente disponibles.<sup>2</sup> La mutación más común, presente en más de 80% de los pacientes con manifestaciones típicas, es una transición de U-a-G en el nucleótido-8344 en el gen tARN<sup>Lys</sup> de ADN-mt.<sup>3,4</sup> Las mutaciones están usualmente presentes en todos los tejidos.

### RESUMEN

**Introducción:** La epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF, por sus siglas en inglés) es un trastorno multisistémico caracterizado por mioclonías, que son usualmente el primer síntoma, seguido por epilepsia generalizada, ataxia, debilidad y demencia. El inicio normalmente se manifiesta en la niñez, después de un desarrollo temprano normal. El diagnóstico clínico de MERRF está basado en los siguiente cuatro rasgos típicos: mioclonías, epilepsia generalizada, ataxia y presencia de fibras rojas-rasgadas en la biopsia muscular. **Presentación de caso clínico:** Se trata de paciente femenino de 23 años de edad quien inicia su padecimiento cuatro años antes, estando previamente sana, primero con crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas de difícil control inicial, al

### *Myoclonic epilepsy with ragged red fibers*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) is a multi-system disorder characterized by myoclonus, which is often the first symptom, followed by generalized epilepsy, ataxia, weakness and dementia. The onset is usually manifested in childhood, after a normal early development. The clinical diagnosis of MERRF is based on the following four features "canonical" myoclonus epilepsy, ataxia and ragged-red fibers on muscle biopsy. **Case report:** A female patient, 23 years old who started his condition to be 19 years old previously healthy, first with generalized tonic-clonic seizures are difficult to control early, as it currently is controlled by two medications and the

año siguiente se agrega debilidad generalizada gradualmente progresiva, marcha atáxica, aumento ponderal, disartria y postración en silla de ruedas, con deterioro progresivo e irreversible. Se realiza biopsia muscular que demuestra fibras rojas rasgadas a través de la técnica de tinción tricrómica de Gomori. **Conclusiones:** El síndrome de MERRF debido a sus características clínicas y genéticas heterogéneas, debe diagnosticarse mediante la correlación de ambas y encaminado a mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

**Palabras clave:** Epilepsia mioclónica, fibras rojas rasgadas, biopsia muscular, tinción tricrómica de Gomori, enfermedad mitocondrial.

*following year courses with generalized weakness, ataxia, weight gain, dysarthria, and prostration in a wheelchair, with progressive and irreversible deterioration. Muscle biopsy was performed showing ragged red fibers through the Gomori trichrome technique. Conclusions: MERRF syndrome should be diagnosed by correlation of its heterogeneous clinical and genetic features, in order to improve the quality of life of these patients.*

**Key words:** Myoclonic epilepsy, ragged red fibers, muscle biopsy, gomori trichrome, mitochondrial disease.

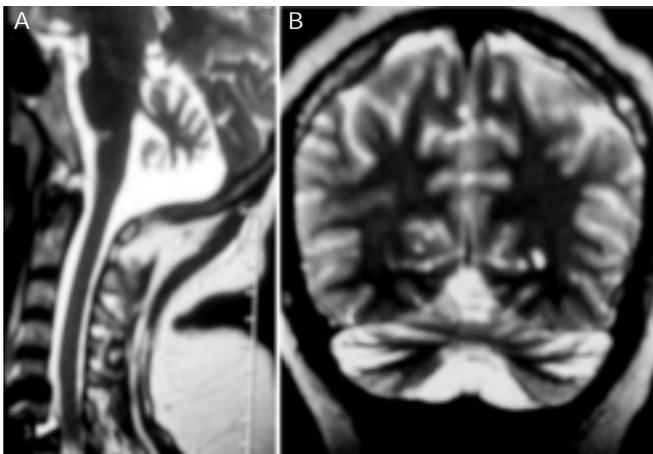
## OBJETIVO

Descripción de caso ilustrativo y revisión breve de las principales características de las enfermedades mitocondriales, con énfasis en el diagnóstico a través del cuadro clínico y la realización de estudios histopatológicos como la biopsia muscular y el conocimiento de su forma de transmisión genética.

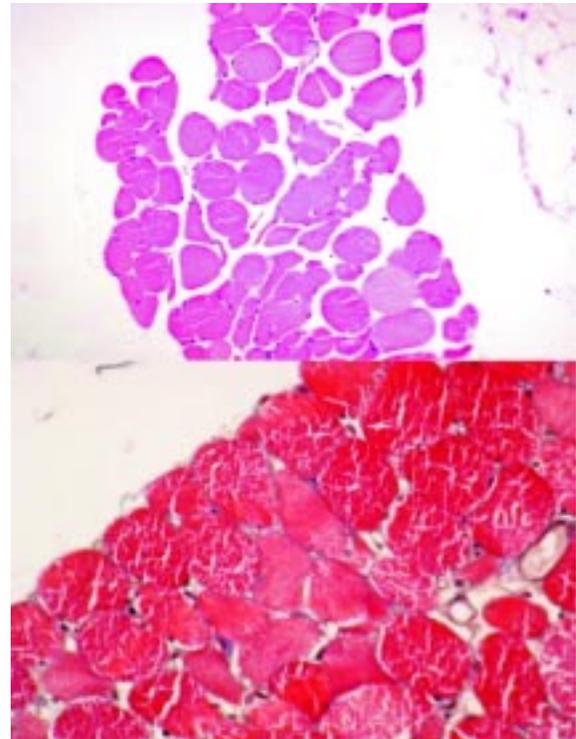
## REPORTE DEL CASO

Paciente femenina de 23 años de edad quien inicia su padecimiento a los 19 años de edad estando previamente sana. Desarrolla crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas de difícil control inicial, requiriendo para su control utilizar dos fármacos antiepilépticos, incluyendo el uso de levetiracetam,<sup>5</sup> al año siguiente se agrega debilidad generalizada gradualmente progresiva, marcha atáxica, aumento

ponderal y disartria, que la llevan a la postración en silla de ruedas, con cuadro clínico caracterizado por deterioro neurológico progresivo e irreversible. La imagen por resonancia magnética en cortes sagital y coronal mostró atrofia olivopontocerebelosa (Figura 1). Se realiza biopsia muscular que demuestra la presencia de fibras rojas rasgadas a través de la técnica de tricrómica de Gomori (Figura 2). El electrocar-



**Figura 1.** Imagen de resonancia magnética cerebral en cortes sagital (A) y coronal (B) que demuestran la presencia de notable atrofia olivopontocerebelosa.



—COLOR—

**Figura 2.** Cortes histológicos de músculo deltoides izquierdo teñidos con técnica tricrómica de Gomori, donde se observa citoplasma y fibras musculares teñidas de rojo y colágeno color azulado, así como la presencia de atrofia de fibras musculares y de las típicas fibras rasgadas propias de la enfermedad mitocondrial.

diograma es normal. Se prescribió tratamiento a base de coenzima Q10 y valproato de magnesio con mejoría.

## DISCUSIÓN

En los pacientes con síndrome de MERRF y en general en las diversas enfermedades mitocondriales, también llamadas encefalomiopatías mitocondriales, se presentan diversas alteraciones características, entre las que destacan:

- El lactato y el piruvato son anormalmente elevados en reposo y aumentan de manera excesiva después de la actividad moderada.
- La concentración de proteínas del LCR puede estar aumentada pero raramente supera los 100 mg/dL;
- El electroencefalograma usualmente muestra descargas generalizadas sobre actividad de fondo lento, pero también puede observarse descargas de actividad epiléptica.
- El electrocardiograma muestra con frecuencia el fenómeno de pre-excitación, pero no sin evidencia de bloqueo cardiaco;
- Los estudios de electromiografía y conducción nerviosa son consistentes con miopatía, que en ocasiones puede coexistir con neuropatía;
- La imagen de resonancia magnética del encéfalo muestra a menudo atrofia del cerebro (Figura 1) y calcificación de los ganglios basales.
- De manera característica la biopsia muscular revela la presencia fibras rojas rasgadas con la técnica de tinción tricrómica de Gomori (Figura 2) y manchas en las fibras hiperactivas al aplicar succinato de 00dehidrogenasa. Algunas fibras rojas no tiñen la reacción histoquímica para el citocromo C oxidasa (COX).
- Los estudios bioquímicos de enzimas de la cadena respiratorias en los extractos musculares suelen evidenciar disminución de las actividades complejas de las cadenas respiratorias que contienen subunidades de ADN-mt dispuestas en el código, sobre todo la deficiencia de COX. Sin embargo, los estudios bioquímicos también pueden llegar a ser normales.

En relación con el caso que presentamos y que corresponde al síndrome de MERRF, caracterizado por mioclonías, epilepsia, encefalomiopatía y fibras rojas rasgadas, es un trastorno poco común

que tiene importantes implicaciones en el conse-jo genético por su forma de transmisión:<sup>6</sup>

Tiene un patrón de herencia materno (a través de un defecto genético mitocondrial) que incluye mutaciones en el ADN-mt, afectando al complejo IV de la cadena respiratoria.

- El padre de un individuo portador de la enfermedad no está en riesgo de tener la mutación del DNA-mt que causa la enfermedad.
- Por lo general, la madre del individuo afectado tiene la mutación del ADN-mt y puede o no puede presentar síntomas.
- Los varones con la mutación del ADN-mt no pueden transmitir la mutación a su descendencia. Por otra parte, una mujer con la mutación (se encuentre o no afectada) transmite la mutación a toda su descendencia.
- El diagnóstico prenatal para MERRF está disponible cuando una mutación de ADN-mt se ha descubierto en la madre. Sin embargo, la carga de la mutación en las muestras de los tejidos prenatales pueden cambiar en el útero o después del nacimiento debido a la segregación mitótica aleatoria, por lo que no es posible la predicción del fenotipo mediante los estudios prenatales, siendo por tanto muy importante la correlación clínica.

## REFERENCIAS

1. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT, Taylor RW, Bindoff LA, Turnbull DM. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol* 2000; 48: 188-93.
2. Chomyn A, Meola G, Bresolin N, Lai ST, Scarlato G, Attardi G. In vitro genetic transfer of protein synthesis and respiration defects to mitochondrial DNA-less cells with myopathy-patient mitochondria. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 2236-44
3. Silvestri G, Moraes CT, Shanske S, Oh SJ, DiMauro S. A new mtDNA mutation in the tRNA(Lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet.* 1992;51:1213-1217.
4. Boulet L, Karpati G, Shoubridge EA. Distribution and threshold expression of the tRNA(Lys) mutation in skeletal muscle of patients with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet.* 1992; 51: 1187-200.
5. Crest C, Dupont S, Leguern E, Adam C, Baulac M. Levetiracetam in progressive myoclonic epilepsy: an exploratory study in 9 patients. *Neurology.* 2004; 62: 640-3.
6. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically affected offspring. *Brain.* 1998;121:1889-94.



**Correspondencia:** Dr. Gabriel Miranda Nava  
Hospital Militar Regional de Puebla,  
Av. la Calera s/n col. Héroes de Puebla, C.P.72380