

A. Verdú Pérez, L. Boyer Mora,
T. Garde Morales, J.L. Orradre Romeo¹,
J.A. Alonso Martín

An Esp Pediatr 1996;45:305-308.

Enfermedad de Leigh en un lactante con déficit del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial

Introducción

La enfermedad de Leigh, o encefalomielopatía necrotizante subaguda, es un trastorno neurodegenerativo infantil caracterizado en la mayor parte de los casos por deterioro psicomotor grave junto con una sintomatología neurológica variada y la afectación neuropatológica de los ganglios basales y otras estructuras subcorticales. Con los medios de estudio bioquímicos y genéticos actuales es posible detectar alteraciones del metabolismo oxidativo a distintos niveles y/o mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) en un porcentaje significativo de casos⁽¹⁾. A continuación se describen el curso clínico y los hallazgos de neuroimagen, neuropatológicos y bioquímicos de un lactante con esta enfermedad, secundaria a un déficit metabólico de la cadena respiratoria mitocondrial.

Caso clínico

Lactante varón de 4 meses, hijo único de padres sanos y no consanguíneos, remitido por llanto/succión débil y escasa ganancia ponderal de 1 mes de evolución. El embarazo, parto y período neonatal cursaron sin incidencias patológicas. Una hermana de la madre, diagnosticada de parálisis cerebral, falleció a los 21 años por estatus epiléptico, y una prima-hermana de la madre padece un trastorno motor aparentemente no progresivo diagnosticado de parálisis cerebral distónica. En el examen se aprecia retraso ponderal, leve hipotonía generalizada con reflejos osteotendinosos presentes, sostén cefálico incompleto con respuesta a la tracción retrasada, fijación ocular por breves instantes pero sin seguimiento y succión/deglución lenta y débil. La analítica rutinaria básica era normal a excepción de una leve elevación de las transaminasas. El nivel basal de lactato en sangre era 1,5 mM/L (rango normal 0,67-1,80), y en LCR 2,60 mM/L (rango normal < 2,30 mM/L). Dos semanas tras el ingreso y coincidiendo con infección respiratoria de vías altas presentó de forma brusca insuficiencia respiratoria aguda no obstructiva (bradipnea), que precisó intubación endotraqueal y ventilación mecánica. En las horas siguientes sufrió episodios distónicos breves que afectaban al cuello y miembros y crisis clónicas de hemicuerpo derecho que cedieron con fenitoína. Los análisis en sangre realizados en

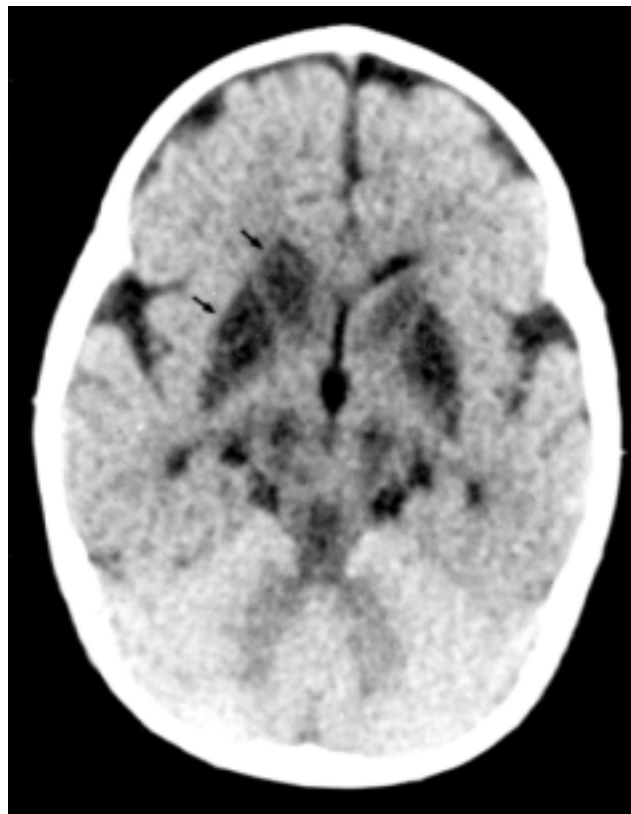


Figura 1. TAC craneal: áreas de hipodensidad que afectan especialmente a núcleos caudados y putámenes de forma bilateral (flechas)

las muestras obtenidas durante esta fase de agudización revelaron: lactato 3,54 mM, piruvato 0,13 mM (rango 0,05-0,19 mM), Beta-OH-butirato 0,66 mM (rango < 0,15), acetoacetato 0,09 (rango < 0,06), con amonio y aminoácidos dentro de la normalidad. La TAC craneal realizada a las 12 horas del inicio del trastorno ventilatorio y un estudio IRM cerebral efectuado 1 semana después mostraron imágenes compatibles con necrosis subcortical y sugestivas de la enfermedad de Leigh (Figs. 1 y 2). Extubado a las 48 horas, se apreció una ausencia total de fijación visual, de respuesta a estímulos táctiles o sonoros, y de succión, pero con mejoría progresiva en los días siguientes, pudiendo reiniciarse alimentación oral. En este momento presentaba frecuentes episodios distónicos y crisis oculogiras de breve duración así como fases de hiperpnea o bradipnea de 30-60 seg. que cedían es-

Unidad de Neuropediatría (Servicio de Pediatría) y Servicio de Anatomía. Patológica¹, Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Correspondencia: Dr. A. Verdú. Unidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Avda. Barber 30. 45004 Toledo.

Recibido: Diciembre 1995

Aceptado: Abril 1996

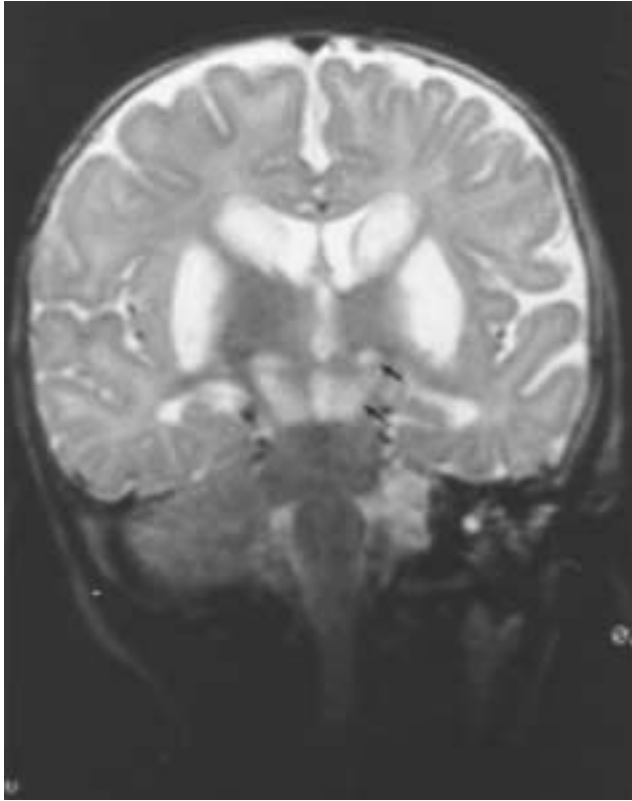


Figura 2. Estudio de imagen cerebral por resonancia magnética (sección coronal, potenciada en T2): lesiones de hiperseñal en ambos núcleos caudados y putámenes; se pueden apreciar lesiones similares en ambos núcleos subtalámicos y sustancia negra (flechas).

pontáneamente. Remitido a su domicilio con monitor de apnea, se deterioró durante los 2 meses siguientes, con pérdida de la succión-deglución, crisis epilépticas y distónicas cada vez más numerosas e intratables y arritmias respiratorias en aumento. A los 6 meses de vida ingresó por estatus epiléptico. Permaneció intubado durante 10 días, falleciendo por bronconeumonía y shock séptico. Una determinación sanguínea durante esta última fase de la enfermedad mostró los siguientes resultados: lactato 7,27 mM, piruvato 0,23 mM, beta-OH-butirato 0,30 mM y acetocetato 0,03 mM.

Hallazgos neuropatológicos

El examen anatomopatológico cerebral reveló una encefalopatía necrotizante bilateral y simétrica que afectaba principalmente a los ganglios basales (caudado y putamen), substancia gris periacueductal, substancia negra y zonas dorsales de la protuberancia y bulbo. La histopatología se caracterizaba por zonas de espongirosis (degeneración vacuolar) y microquistes alternando con zonas de necrosis franca y gliosis reactiva (Fig. 3).

Estudios bioquímicos

El estudio de la cadena respiratoria en músculo cuádriceps (biopsia efectuada a los 21 días del primer ingreso) mostró ac-

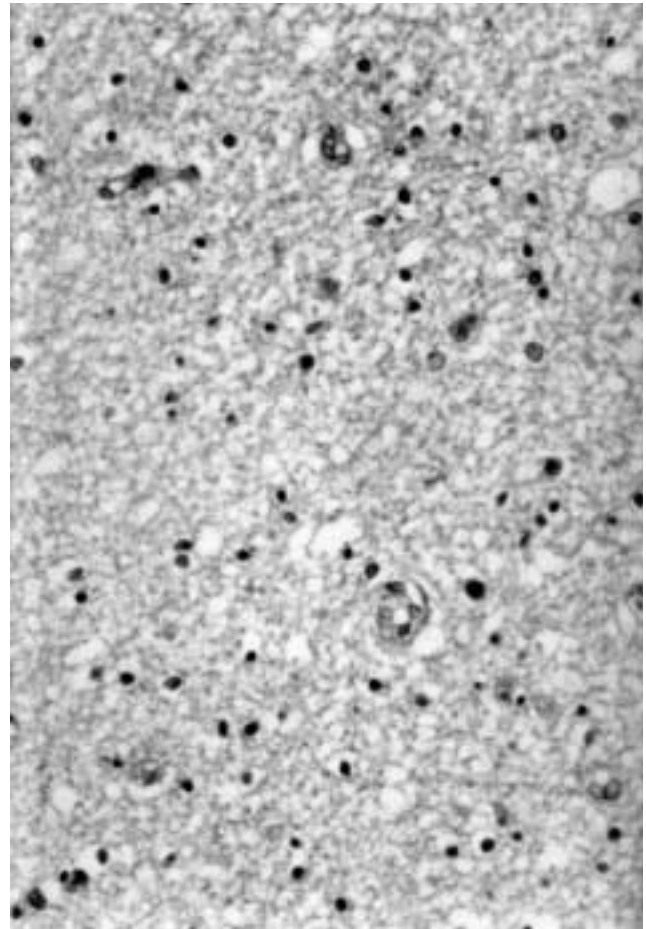


Figura 3. Microfotografía (HE) de una zona de reblandecimiento a nivel del tegmento mesencefálico en la que se aprecia la degeneración vacuolar (espongirosis) junto con gliosis reactiva ligera, características de la enfermedad.

tividades normales para NADH-deshidrogenasa, succinato-deshidrogenasa, succinato-citocromo C reductasa y citocromo C oxidasa, mientras que había un déficit total de la actividad NADH-citocromo C reductasa (8,9 Uds/citrato-sintasa, inferior al 50% del valor inferior del rango), que era indicativo de déficit del complejo I. Diversas actividades enzimáticas estudiadas en fibroblastos cutáneos (piruvato deshidrogenasa, piruvato-carboxilasa y ciclo de Krebs) fueron normales. El ADNmt no presentaba la mutación T > G 8993 descrita en algunos casos de enfermedad de Leigh⁽²⁾. No fue posible estudiar otras mutaciones del ADNmt.

Discusión

La enfermedad de Leigh o encefalomiopatía necrotizante subaguda define a una constelación de hallazgos anatomopatológicos relativamente constantes asociados a manifestaciones clínicas variables, y, por lo que se conoce en un número significativo de casos, debidos a diversos trastornos bioquímicos que afectan al metabolismo energético^(1,3-6). El caso

presentado es un exponente típico de la forma infantil precoz, la más frecuente, caracterizada por una encefalopatía rápidamente progresiva y letal. Son típicas las alteraciones centrales del ritmo respiratorio (hiper/hipoventilación, apneas), los fenómenos distónicos y ciertas alteraciones de la motilidad ocular^(1,3). La alteración neuropatológica, en forma de marcada espongirosis del neuropilo con preservación relativa de las neuronas, afecta de forma bilateral y simétrica al tegmento protuberancial y mesencefálico, la sustancia gris periacueductal, la sustancia negra y otras estructuras troncoencefálicas. También hay afectación de los ganglios basales, pero en éstos hay un gran componente necrótico pudiendo haber cavitación secundaria⁽¹⁾. En muchos de los casos descritos en la literatura no fue posible investigar la etiología. Sin embargo, y cada vez con más frecuencia, se detectan trastornos que afectan al metabolismo energético. Si bien las deficiencias de piruvato carboxilasa y piruvato deshidrogenasa fueron los primeros defectos metabólicos descritos^(7,8), el trastorno que parece encontrarse con mayor frecuencia es la deficiencia del complejo IV (citocromo-oxidasa) de la cadena respiratoria⁽⁹⁾. Con menos frecuencia se han descrito deficiencias de otros complejos de la cadena respiratoria, como sucedió en nuestro caso^(5,10,11). Recientemente, y cada vez con más frecuencia debido a los avances en genética molecular, se han ido comunicando mutaciones del ADNmt en niños con síndrome de Leigh secundario a déficit de la cadena respiratoria, de las cuáles parecen ser las más frecuentes las que afectan a la posición 8993 del genoma mitocondrial^(2,12,13). Indudablemente, a medida que se avance en el conocimiento de la bioquímica del metabolismo oxidativo mitocondrial y en el de la genética molecular se identificará la etiología en un mayor porcentaje de casos. La herencia en la mayoría de las ocasiones es autosómica recesiva, como corresponde a la mayoría de los trastornos bioquímicos descritos. Sin embargo, en otros casos el patrón es compatible con herencia materna (p. ej.: mutaciones del ADN mitocondrial).

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico compatible y en los hallazgos de neuroimagen, que están siempre presentes, y que son un correlato de la neuropatología. Consisten de forma típica en zonas hipodensas (TAC) que pueden afectar en grado variable y de forma bilateral a ganglios basales, y tegmento mesencefálico principalmente⁽¹⁴⁾. En la IRM se aprecian las mismas zonas de afectación con hipersíñal marcada en secuencias potenciadas en T2⁽¹⁵⁾. En plasma se puede detectar hiperlactacidemia (en ocasiones con elevación del piruvato según el déficit bioquímico causal), que puede oscilar de un momento a otro de la enfermedad como sucedió en nuestro paciente. Sin embargo, no es infrecuente, especialmente en los casos idiopáticos o en trastornos de la cadena respiratoria, que el lactato en sangre sea normal. En estos casos el lactato en LCR puede estar claramente elevado, por lo que siempre es aconsejable determinar el lactato intratecal. Los estudios bioquímicos (cadena respiratoria) e inmunohistoquímicos (citocromo-oxidasa) en músculo estriado

y de piruvato deshidrogenasa, piruvato-carboxilasa y cadena respiratoria en fibroblastos cutáneos serán el último eslabón que permita identificar un posible error innato metabólico. La trascendencia de esta identificación tiene una doble vertiente. Por un lado podrá guiar la instauración alguna medida terapéutica (p. ej.: suplementos de coenzimas) si bien con pocas probabilidades de afectar de forma significativa el curso de la enfermedad⁽¹⁶⁾. Por otro lado permitirá, en caso de futuros embarazos, la posibilidad de detección intraútero del trastorno y el consejo genético⁽¹⁷⁾.

Agradecimientos

Los autores agradecen la imprescindible e inestimable colaboración del Dr. J. Arenas y la Dra. Y. Campos, del Centro de Investigación del Hospital 12 de Octubre de Madrid, para el estudio del metabolismo mitocondrial del paciente presentado.

Bibliografía

- 1 Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. London: Mac Keith Press 1992;457-460.
- 2 Santorelli FM, Shaanske S, Macaya A, De Vivo DC, Di Mauro S. "The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome". *Ann Neurol* 1993;**34**:827-834.
- 3 Macaya A, Munell F, Burke RE, De Vivo DC. "Disorders of movement in Leigh's syndrome". *Neuropediatrics* 1993;**24**:60-67.
- 4 Nagai T, Goto Y, Matsuoka T, Sakuta R, Naito E, Nonaka I. "Leigh encephalopathy: histology and biochemical analyses of muscle biopsies". *Pediatr Neurol* 1992;**8**:328-332.
- 5 Burgeois M, Goutieres F, Chretien D, Rustin P, Munnich A, Aicardi J. "Deficiency in complex II of the respiratory chain, presenting as a leukodystrophy in two sisters with Leigh syndrome". *Brain Dev* 1992;**14**:404-408.
- 6 Reichman H, Scheel H, Bier B, Ketelsen UP, Zabransky S. "Cytochrome c oxidase deficiency and long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency with Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy". *Ann Neurol* 1992;**31**:107-109.
- 7 Sander J, Packman S, Berg Bo, Hutchinson HT. "Pyruvate carboxylase activity in subacute necrotizing encephalopathy (Leigh's disease)". *Neurology* 1984;**34**:515-516.
- 8 Kretzschmar HA, Dearmond SJ, Koch TK, Patel MS, Newth CJL, Schmidt KA, Packman S. "Pyruvate dehydrogenase complex deficiency as a cause of subacute necrotizing encephalopathy (Leigh disease)". *Pediatrics* 1987;**79**:370-373.
- 9 Van Coster R, Lombres A, De Vivo DC, Chi TL, Dodson WE, Rothman S, Orrechio EJ, Grover W, Berry GT, Schwartz JF. "Cytochrome c oxidase-associated Leigh syndrome: phenotypic features and pathogenetic speculations". *J Neurol Sci* 1991;**104**:97-111.
- 10 Fujii T, Ito M, Okuno T, Mutoh K, Nishikomori R, Mikawa H. "Complex I (reduced nicotinamide-adenine dinucleotide-coenzyme Q reductase) deficiency in two patients with probable Leigh syndrome". *J Pediatr* 1990;**116**:84-87.
- 11 Van Erven PMM, Ruitenbeek W, Gabreels FJM, Renier O. "Disturbed oxidative metabolism in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome)". *Neuropediatrics* 1986;**17**:28-32.
- 12 Sweeney MG, Hammans SR, Duchon LW, Cooper JM, Schapira AH, Kennedy CR, Jacobs JM, Youl BD, Morgan-Hughes JA, Harding AE. "Mitochondrial DNA mutation underlying Leigh's syndrome: clinical

- cal, pathological, biochemical, and genetic studies of a patient presenting with progressive myoclonic epilepsy". *J Neurol Sci* 1994;**121**:57-65.
- 13 De Vries DD, Van Eengelen BG, Gabreels FJ, Ruitenbeek, Van Ost BA. "A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh's syndrome". *Ann Neurol* 1993;**34**:410-412.
- 14 Hall K, Gardber-Medwin D. "CT scan appearances in Leigh's disease (subacute necrotizing encephalomyelopathy)". *Neuroradiology*, 1978;**16**:48-50.
- 15 Barkovich AJ, Good WV, Kock TK, Berg BO. "Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics". *AJNR* 1993;**14**:1119-1137.
- 16 Castro-Gago M, Novo I, Eiris J. "Tratamiento de las enfermedades mitocondriales". *Rev Neurol (Barcelona)* 1994;**22**:192-197.
- 17 Ruitenbeek W, Albani M, Trijbels F, Van Diggelen O, Bakkeren J. "Prenatal diagnosis of cytochrome c oxidase deficiency by biopsy of chorionic villi". *N Engl J Med* 1988;**319**:1095.