

La enfermedad de Leigh en Asturias, 1996-2011

Leigh disease in Asturias, 1996-2011

M. Margolles Martins (1, 3), L. Paredes Martínez (2), P. Margolles García (2), L. Pruneda González (3), E. García Fernández (1)

1 Servicio de Vigilancia Epidemiológica. DG Salud Pública. Consejería de Sanidad. Gobierno del Principado de Asturias.

2 Universidad de Salamanca

3 SpainRDR. Oficina de Investigación Biosanitaria-Fundación para el Fomento en Asturias de la Investigación Científica aplicada y la Tecnología (OIB-FYCIT)

No existen conflictos de interés.

Antecedentes y objetivos

La **enfermedad de Leigh** (CIE9-MC: 330.8, CIE-10: G31.8) es un síndrome complejo debido a lesiones necrosantes simétricas que van desde la médula espinal, el tronco cerebral, el tálamo y los ganglios de la base hasta la sustancia blanca subcortical y los nervios ópticos. El curso clínico de la enfermedad es variable, desde un solo episodio subagudo mortal, sobre todo en los niños, a episodios repetidos, especialmente en los adultos. Puede ocurrir de manera esporádica o familiar, en relación con diferentes mutaciones mitocondriales y defectos en la producción de energía.

El inicio de los síntomas se produce típicamente antes de los 12 meses de edad pero, en casos raros, puede producirse durante la adolescencia, o incluso el inicio de la edad adulta.

Síntomas iniciales	Síntomas tardíos
Falta de adquisición de las etapas del desarrollo motor	Signos piramidales y extrapiramidales
Hipotonía con pérdida de control cefálico	Nistagmo
Vómitos recurrentes	Trastornos respiratorios
Trastornos del movimiento	Oftalmoplejia

El síndrome de Leigh tiene múltiples causas que implican todo un **defecto en la producción aeróbica de energía**: puede afectar desde el complejo de la piruvato-deshidrogenasa hasta la ruta de la fosforilación oxidativa. La mayoría de las mutaciones se encuentran en el genoma nuclear pero entre el 10 % y el 30 % de las personas con enfermedad de Leigh son portadores de mutaciones del ADN mitocondrial (síndrome de Leigh por transmisión materna).

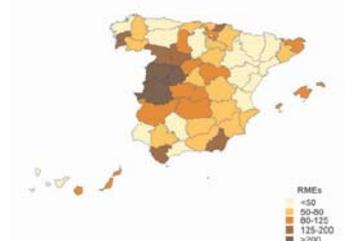
El **diagnóstico** del síndrome se basa en la **resonancia magnética** del cerebro que muestra la topología específica de las **lesiones en los ganglios basales y el tronco cerebral**, a menudo asociadas a leucodistrofia y atrofia cerebral. Las concentraciones de lactato están aumentadas en el líquido cefalorraquídeo y, a menudo, en la sangre.

No hay tratamiento específico para la enfermedad de Leigh. Se han propuesto varias vitaminas o cofactores como la vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), carnitina y el coenzima Q10. Para pacientes con deficiencia en piruvato-deshidrogenasa se ha propuesto una dieta cetogénica.

Uno de los objetivos de la *Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud* aborda la información sobre enfermedades raras (ER). El proyecto **SpainRDR** (Red Española de Registros para la Investigación de ER) facilita el **mantenimiento y desarrollo de registros de ER**.

Estudios previos de la Red de Investigación en Epidemiología de las Enfermedades Raras (REPIER) sitúan a Asturias como una de las comunidades autónomas con menor riesgo de enfermedad para el grupo de degeneraciones cerebrales (entre las que se incluye la enfermedad de Leigh).

Razón de Morbilidad de degeneraciones cerebrales (entre ellas, la enfermedad de Leigh). España. Extraído del *Atlas Nacional de Enfermedades Raras*, RepiER-2006



Nuestro objetivo es intentar estimar la incidencia, mortalidad y los diferentes factores de la enfermedad de Leigh (EL) en Asturias entre los años 1996-2011.

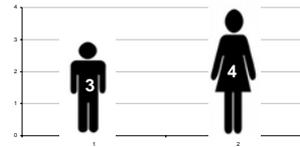
Metodología

Estudio descriptivo de cálculo de presentación clínica, tasas de incidencia en el periodo y medias anuales según el sexo, los grupos etarios y la evolución en el tiempo. La información procede de los registros de actividad hospitalaria de Asturias y de las historias clínicas de cada paciente diagnosticado como caso de EL (CIE-9-MC: 330.8) entre 1996 y 2011, incluidos en el Registro de Enfermedades Raras de Asturias integrado parcialmente en el proyecto SpainRDR.

Resultados

- Una aproximación a nuestra tasa de prevalencia es de **7 casos** (6,3 casos/millón).
- En la mayoría de los casos se transmite de forma autosómica recesiva, aunque hay casos ligados al cromosoma X y un pequeño porcentaje se debe a alteraciones del ADN mitocondrial. Sin embargo, **no tenemos constancia de diagnóstico genético en ningún caso**.
- Son 3 hombres y 4 mujeres (gráfico 1).

Gráfico 1: Enfermedad de Leigh. Distribución por sexo. Asturias, 1996-2011. Número de casos.



➤ Sintomatología

- La edad de los primeros síntomas y del diagnóstico ha sido variable, entre los 4 meses y los 9 años de edad.
- Los primeros síntomas comenzaban con alteraciones del desarrollo psicomotor, hipotonía y trastornos del movimiento.
- Casi todos los casos presentaban cuadros epileptoides (síndrome de West y otros) y llanto continuo.

➤ Diagnóstico

- La mayoría de los diagnósticos definitivos se realizaron por RMN y biopsias musculares.

➤ Evolución

- Todos los casos siguen **vivos**, alguno de ellos con 16 años de evolución clínica. El intervalo de edades actuales está entre 5 y 25 años.
- El curso y la severidad de la enfermedad resultan impredecibles, variando ampliamente de unos enfermos a otros. En todas las pacientes había **retraso psicomotor, retardo mental y alteraciones macrosómicas**. Hay **afectación orgánica** en la mayoría de los casos: problemas respiratorios, oculares, y cardíacos. La **afectación neurológica** está siempre presente, con ataxia y epilepsias como cuadros más frecuentes.

➤ Tratamiento

- La mayoría de los casos fueron tratados con **tiamina** y **dietas restrictivas de carbohidratos** y únicamente sintomáticos con tratamientos empíricos (Boelen et al, 2006)
- Casi todos los casos han sido remitidos a centros de fuera de Asturias (Madrid y Barcelona) para su seguimiento en centros de referencia de encefalopatía mitocondriales (H Ramón y Cajal y H Sant Joan de Deu)

Conclusiones

- 1 Con este estudio se ha logrado una **aproximación hacia el conocimiento** de los patrones de presentación de la morbilidad por una patología altamente invalidante como la **enfermedad de Leigh** que hasta ahora, por su escasa frecuencia, estaba relativamente poco estudiada.
- 2 La profundización en el conocimiento de la enfermedad permite elaborar una **respuesta más adecuada a las necesidades** que se plantean para su abordaje tanto por los pacientes como por el personal sanitario y de servicios sociales que los atiende.
- 3 **El trabajo en red** es fundamental dada la movilidad de los pacientes. Se pone de manifiesto la importancia de la existencia del Registro de Enfermedades Raras para mejorar el conocimiento tanto clínico como epidemiológico de esta patología, así como desde el punto de vista de la planificación sanitaria.
- 4 Se consigue aumentar la **visibilización** y la cuantificación de casos de una enfermedad escasamente estudiada. Con ello se ha propuesto una sensibilización de los profesionales, especialmente pediatría, con objeto de lograr un **diagnóstico más precoz**.