

CASO CLÍNICO

SÍNDROME DE LEIGH: A PROPÓSITO DE UN CASO

Aziz, Samira¹; Rodríguez, Jesús¹; Valladares, Abraham²; Matheus, Astrid³

1 Estudiantes de III Año de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

2 Estudiante de IV Año de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

3 Pediatra Especialista

Autor de contacto: Samira Aziz

e-mail: Samiraaaziz16@gmail.com

Cómo citar este artículo:

Vancouver: Aziz S, Rodríguez J, Valladares A, Matheus A. Síndrome de Leigh: a propósito de un caso. *IDEULA*. 2021;(1):118-127.

APA: Aziz, S., Rodríguez, J., Valladares, A y Matheus, A.. (2021). Síndrome de Leigh: a propósito de un caso. *IDEULA*, (1), 118-127.

Recibido: 06/09/2020

Aceptado: 20/10/2020

RESUMEN

El Síndrome de Leigh o Encefalopatía Necrotizante se caracteriza por una disfunción mitocondrial que lleva a un deterioro de la cadena respiratoria y por consiguiente de la fosforilación oxidativa; además posee una clínica inespecífica y es considerada un padecimiento poco frecuente en edades pediátricas. Se presenta el caso de paciente de 3 años de edad, con crisis convulsivas a los 5 meses de edad a quien se realizó tomografía axial computarizada donde se evidencia hipointensidad en ambos núcleos putaminales, se realizan estudios genéticos que resultan negativos y electroencefalograma donde se evidencia leve desorganización foco de onda aguda en área centro parietal derecha. Actualmente en tratamiento con L-carnitina, coenzima Q10, complejo B y Omega 3, logrando mejoría en el paciente.

Palabras Claves: Enfermedad de Leigh, Encefalomiелitis Necrotizante Subaguda, Errores innatos metabólicos.



LEIGH SYNDROME: A CASE REPORT

ABSTRACT

Leigh's Syndrome or Necrotizing Encephalopathy is characterized by a mitochondrial dysfunction that leads to a deterioration of the respiratory chain and consequently of the oxidative phosphorylation; it also has a non-specific clinic and is considered a rare condition in pediatric ages. We present the case of a 3-year-old patient with convulsive crisis at 5 months of age who underwent a computerized axial tomography where hypointensity is evident in both putaminal nuclei. Genetic studies are carried out which are negative and an electroencephalogram where there is slight disorganization of the acute wave focus in the right parietal center area. Currently in treatment with L-carnitine, coenzyme Q10, B complex and Omega 3, achieving improvement in the patient.

Keywords: Leigh's Disease, Subacute Necrotizing Encephalomyelitis, Inborn metabolic errors.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Leigh se origina por un trastorno mitocondrial genéticamente determinado de aparición esporádica o con herencia variable (autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, herencia materna), que produce una alteración del complejo piruvato-deshidrogenasa y/o déficit de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mitocondrial¹ la deficiencia de coenzima Q10 y la disfunción del complejo piruvato deshidrogenasa confirman su heterogeneidad etiológica². Los casos más reportados han sido identificados por mutaciones en el ADN mitocondrial, cuyo gen codifica para una de las subunidades de la ATPasa, por otro lado, mutaciones en el ADN nuclear que afectan al complejo IV³. Este síndrome afecta a 1 de cada 40.000 nacidos en el mundo⁴ por lo cual se clasifica dentro del grupo heterogéneo de “enfermedades raras”, subgrupo de “errores innatos metabólicos por trastornos mitocondriales”.

Una de las características histopatológicas más comunes en enfermedades mitocondriales es la gliosis, es una de las reacciones de sufrimiento neuronal que, en estados prolongados puede contribuir al desarrollo de las lesiones y a la vacuolización del neuropilo, la hiperlactacidemia es otra consecuencia de la disfunción de la fosforilación oxidativa, particularmente al inducir cambios de pH local, que puede contribuir a la producción de especies reactivas de oxígeno, hipertrofia de los tejidos, y vacuolización del neuropilo. Comparaciones con la encefalopatía isquémica hipóxica sugieren alguna similitud en la citotoxicidad que contribuye a la disfunción neuronal y muerte, así como a estrés oxidativo; aunque la fuente y el tiempo de producción de especies reactivas de oxígeno no son claros⁴.

Desde 1996 se han utilizado los criterios diagnósticos de Rahman para el Síndrome de Leigh, los cuales incluyen enfermedad neurológica progresiva con retardo en el desarrollo motor e intelectual, signos y síntomas de asociados a enfermedad de tallo encefálico y/o núcleos basales, elevados niveles de lactato en sangre y/o en fluido cefalorraquídeo, y las características en neuroimagen y/o cambios neuropatológicos post-mortem⁵.

Clínicamente se describe un cuadro de retardo en el neurodesarrollo o regresión de inicio agudo, con pérdida de habilidades adquiridas, que se acompaña de síntomas de afectación de tallo encefálico (estrabismo, nistagmo o síntomas piramidales, ataxia o falla ventilatoria)⁵. Se pueden presentar otras alteraciones cardíacas (mayormente miocardiopatías hipertróficas, pero también cardiomiopatías dilatadas y arritmias o trastornos de conducción como el Síndrome de Wolff–Parkinson–White), renales (tubulopatía renal o daño difuso por riñón glomerulocítico), hematológicas (en particular, anemia), y gastrointestinales (constipación, diarrea, disfagia, vomito, gastritis, megacolon, parálisis intestinal)⁶.

Las imágenes de resonancia magnética cerebral evidencian lesiones a nivel de núcleos basales (hiperintensidades simétricas en tálamo y/o putamen), en sustancia blanca, cerebelo y tallo (sustancia nigra, núcleo rojo y otras áreas tegmentales) y se encuentra elevación del pico de lactato en estudios de resonancia magnética con espectroscopia⁴; por la relación troncular con los centros cardiorrespiratorios, puede ocurrir un curso fulminante de la enfermedad³. Un patrón de lesiones simétricas e hiperintensas en T2 de putámenes, es característicos de trastornos mitocondriales como Síndrome de Leigh⁵, en sustancia nigra, núcleo rojo y en médula⁷.

El 60% de los niños necesitan ser admitidos en un hospital al menos una vez; uno de cada cuatro de ellos tiene tres episodios de empeoramiento y casi 40% requiere de ingreso a terapia intensiva⁸. Es una enfermedad progresiva. La tasa de sobrevida típicamente es pobre, con una media de sobrevida de 2,4 años⁸, se han identificado más de 60 mutaciones genéticas subyacentes en los genomas mitocondriales y nucleares de pacientes con el Síndrome de Leigh⁹. Actualmente no hay tratamiento específico, se ha utilizado coenzima Q10, Complejo B, tiamina, bicarbonato sódico, dicloroacetato, perfusión de THAM (inyección de trometamina que es un alcalinizador sistémico parenteral y reponedor de fluidos) intravenosa y alopurinol^{1,10}.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente natural del estado Trujillo procedente del municipio Carvajal, producto de primera gesta de madre con embarazo controlado, que debido a una crisis hipertensiva fue obtenido las 37 semanas de gestación por cesárea segmentaria con un peso al nacer de 2,9kg y una talla al nacer de 49cm.

En el primer mes de edad presentó leve tinte icterico e hipotonía, recibió lactancia materna exclusiva, a los 2 meses de edad no tenía sostén cefálico ni sonrisa social, se sugirió estimulación por parte de la madre, a los 3 meses inició intentos de control cervical y de rolado. A los 4 meses tenía sostén cefálico inicial aunque sin mantener la cabeza elevada ni la parte superior del tronco al colocarlo en decúbito ventral, se le indicó rehabilitación.

A los 5 meses fue ingresado por síndrome convulsivo, le realizan punción lumbar para descartar neuroinfección; la tomografía axial computarizada refiere los siguientes hallazgos: áreas hipodensas sin efecto de masa sobre estructuras adyacentes probablemente relacionado con lesión vascular de tipo isquémica. El electroencefalograma reveló leve desorganización de foco de onda aguda en área centro parietal derecha; el examen general: sin sostén cefálico, leve hipertonia del miembro inferior derecho, sonrisa social presente, reflejo fotomotor presente, leve hipertonia miembro inferior derecho y manos empuñadas. Estudios genéticos y bioquímicos (botinidasa cualitativa, aminoácidos, cistina homocistina, ácidos orgánicos en orina) son solicitados y su resultado entra dentro de los valores normales; se diagnosticó trastorno global de neurodesarrollo, anemia leve y Síndrome de Leigh. Es tratado por Fisiatría, Neuropediatría y Genética; recibe Clonazepam.

A los 6 meses: mismos hallazgos. A los 7 meses luce más activo; al colocarlo en decúbito ventral hay movimiento y hace intento de elevar la cabeza, fija la mirada al llamarlo, no luce irritado y hace el intento de prensión de objetos. Persistió la hipotonía y falla de control cervical al octavo mes, tos húmeda, con pulgar incluido, hipertonia de extremidades y resto estacionario.

Desde el noveno mes se añadió L-carnitina 3,5cc, con mejora de sostén cefálico, gira sobre sí mismo y eleva la cabeza en decúbito ventral; la madre refiere dificultad para deglución de sólidos. Al año de edad

no han tenido resultados de las pruebas genéticas y bioquímicas, se mantiene en fisioterapia, apoyo en cuatro puntos, come sólidos, recibe lactancia materna, gira sobre su eje a ambos lados, hay mejor sostén cefálico, gateo a los 16 meses y marcha con apoyo a los 20 meses.

A los 2 años se manejó con sesiones de fisioterapia semanales, con evolución lenta de desarrollo neuromotor, se mantiene de pie con buen sostén cefálico y de la cintura escapular. A la edad de 2 años 2 meses la hipertonía persiste en todas las extremidades y cuello con ligeras mejoras. Coenzima Q10 100mg diarios; 4 meses después ocurre aumento de hipertonía en miembros inferiores. Continúa Levetiracetam, pruebas bioquímicas normales sin embargo no descartan patología, se mantiene diagnóstico de enfermedad mitocondrial.

A los 2 años y 8 meses se realizó resonancia magnética cerebral obteniendo como conclusión una sutil señal hiperintensa en T2 y Flair simétrica en núcleos basales (Putamen). Con ligera disminución en la hipertonía de miembros inferiores.



Figura 1: RNM cerebral de paciente masculino de 2 años + 9 meses de edad

Figura 2: Hipotonía en paciente de 2 años + 9 meses de edad con síndrome de Leigh

A los 3 años controla esfínteres, se mantiene sedeste, arrastre sentado, aunque con hipertonía aumentada en miembros inferiores, pronuncia algunas palabras y conoce las vocales. A los 3 años con 9 meses hay un mejor sostén cefálico, mayor precisión en los movimientos motores, bipedesta con apoyo, camina con ayuda materna, ha mejorado lenguaje, obedece órdenes, controla esfínteres.

DISCUSIÓN

El síndrome de Leigh posee un amplio espectro clínico, siendo difícil su diagnóstico solo por la sintomatología presentada en los pacientes, por lo que se adiciona la información bioquímica ya que los cambios en densidad de núcleos basales en resonancias están presentes en muchos otros errores innatos metabólicos.

En el presente caso se evidencian áreas hiperintensas a nivel de los núcleos grises de la base bilateral y simétrica, acompañado de una hipertonía de miembros inferiores, presentando además cuadros respiratorios leves y con escaso control cervical en paciente de 3 años de edad.

Se han definido algunos factores de mal pronóstico entre los que se encuentran el inicio temprano en menores de 6 meses, baja talla, epilepsia farmacorresistente, niveles elevados de lactato, identificación de causa genética e ingreso a unidad de cuidados intensivos³. En este paciente se presentaron las manifestaciones clínicas antes de los 6 meses de edad acompañado de una crisis convulsiva y déficit en el sostén cefálico lo que representa signos de alarma para su sobrevida.

El diagnóstico diferencial entre el síndrome de Leigh y la encefalopatía necrotizante aguda de la infancia (ANEC), se basa en la paraclínica y las imágenes por resonancia magnética: en la ANEC las lesiones son simétricas y como sitio de predilección el tálamo; en el síndrome de Leigh no siempre son simétricas y su predilección es en núcleos basales y tegmento mesencefálico. En las pruebas bioquímicas la hiperamonemia e hipoglicemia y acidosis láctica típicas de Leigh no están presentes en la ANEC¹².

Actualmente no se cuenta con tratamiento curativo; sin embargo, pueden utilizarse algunas estrategias para mejorar la calidad de vida y disminuir los síntomas de la enfermedad¹²; tal como se puede observar en este paciente la fisioterapia ha sido de gran ayuda para el desarrollo de algunas de las funciones normales de acuerdo a su grupo etario, así como la administración de vitaminas del complejo B para un aumento del desarrollo cognitivo. Es importante destacar que es el primer caso reportado del Síndrome de Leigh en el estado Trujillo.

CONCLUSIONES

El inicio de la sintomatología puede abarcar desde el período neonatal, pero con mayor frecuencia ocurre entre los 3 a 12 meses de edad, por lo tanto, en el presente caso podemos decir que ocurrió en el periodo comúnmente establecido. El síndrome de Leigh, es un desorden neurodegenerativo progresivo, que afecta las funciones cognitivas con posteriores secuelas neurológicas que no pueden ser revertidas.

Como se observa en la resonancia magnética de este paciente las lesiones generalmente afectan a los núcleos basales y son simétricas, es típicamente asociada con retardo psicomotor o regresión. Los rasgos neurológicos incluyen hipertonía, espasticidad, distonía, debilidad muscular, hipo o hiper reflejos, convulsiones (mioclonías o clónicos tónicos generalizados), de los cuales el paciente presenta todos.

Es importante destacar el hecho de que la impresión diagnóstica se realizó utilizando principalmente la clínica, y posteriormente estudios de imagen, ya que los hallazgos de laboratorio no fueron concluyentes.

Anexos

Examen	Resultado	Valores normales
Aminoácidos	Normal	***
Biotinidasa cualitativa	Normal	***
Cistina Homocistina	Normal	***

Figura 3. Informe de resultados de aminoácidos, biotinidasa cualitativa y cistina homocistina.

Examen	Resultado	Valores normales
Ácidos Orgánicos en orina	Normal	***

Figura 4. Informe de resultados de ácidos orgánicos en orina.

REFERENCIAS

1. Mallo Castaño J, Castañón López L, Herrero Mendoza B, Robles García B, Goded Rambaud F. Síndrome de Leigh con déficit de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. *An Pediatr.* 2005;2(62):161 - 165.
2. Hayhurst H, de Coo I, Piekutowska-Abramczuk D, Alston C, Sharma S. Leigh syndrome caused by mutations in MTFMT is associated with a better prognosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2019;6(4):821-821.
3. Camacho-Camacho J. Síndrome de Leigh; La vida en una cadena. *Medicina e Investigación.* 2015;3(1):96-99.
4. Lake N, Bird M, Isohanni P, Paetau A. Leigh Syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2015;74(6):482-492.
5. Chourasia N, Adejumo R, Patel R, Koenig M. Involvement of Cerebellum in Leigh Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Neurology.* 2017; 74:97-99.
6. Bonfante E, Koenig M, Adejumo R, Perinjelil V, Riascos R. The neuroimaging of Leigh syndrome: case series and review of the literature. *Pediatric Radiology.* 2016;46(4):443-451.
7. Gerards M, Sallevelt S, Smeets H. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2016;117(3):300-312.
8. Thomas L. Pronóstico del síndrome de Leigh [Internet]. *News-Medical.net.* 2019 [cited 9 December 2019]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Leighs-Syndrome-Prognosis-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Leighs-Syndrome-Prognosis-(Spanish).aspx)
9. Herrera M, Espinosa García E, Guevara Morales J, Echeverri Peña O. Diagnóstico clínico y bioquímico del síndrome de Leigh en cinco pacientes colombianos. *Revista Med.* 2019;26(1):26-3.

10. C Wali S, Shah M, Sheikh C, Parihar A, MS Ganachari G. A Rare Case Report: Leigh Syndrome. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2019;12 (4):280-282.
11. Saab S, Torres J, Serrano S, Rodriguez N. Encefalopatía Necrotizante Aguda de la Infancia. Diagnóstico por imagen: Presentación de un caso. *Revista Colombiana de Radiología*. 2015;2(26):4223 - 4227.
12. Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Thorburn D, Chinnery PF. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane database Syst Rev*. 2012; CD004426.