

J. Soria Aznar, A.J. Valle Traid,
C. Campos Calleja, J.A. Jiménez Más¹,
A. Baldellou Vázquez², J. López-Pisón

An Esp Pediatr 1996;45:286-288.

Introducción

Las citopatías mitocondriales engloban a un grupo de enfermedades heterogéneas y de muy variable expresividad clínica que se asocian a anomalías estructurales y funcionales de las mitocondrias.

Etiopatogénicamente están causadas por un defecto genético específico ya sea del ADN mitocondrial o nuclear⁽¹⁾. Producen un déficit energético que será más evidente en aquellos tejidos y órganos que mayores umbrales energéticos tengan, así como de la proporción de ADN mitocondrial mutado en cada uno de ellos⁽²⁻⁴⁾. Se encuentran grados diversos de afectación del músculo, sistema nervioso central o multisistémica: tubulopatías, miocardiopatías, hepatopatías y alteraciones endocrinas entre otras⁽⁵⁾.

Según el defecto bioquímico encontrado en los tejidos deficientes se reconocen cinco tipos de anomalías: defectos de transporte a través de la membrana mitocondrial, de la utilización de los sustratos, del ciclo de Krebs, de la fosforilación oxidativa y de los diferentes complejos de la cadena respiratoria. Estas últimas son las más numerosas dentro de las enfermedades mitocondriales. La alteración enzimática es todavía desconocida en muchas enfermedades mitocondriales⁽⁶⁾.

Para su diferenciación y atendiendo a los hallazgos clínicos se han diferenciado, por una parte, los síndromes definidos por las manifestaciones clínicas y la miopatía mitocondrial (fibras rojas rasgadas), y por otra, aquellos otros síndromes basándose en los hallazgos clínicos junto a cambios histopatológicos cerebrales. Los primeros incluyen el síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía, degeneración retiniana y demencia), MELAS (miopatía mitocondrial con encefalopatía, acidosis láctica y episodios isquémicos) y MERF (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas). Entre los segundos están el síndrome de Alpers o polidistrofia progresiva infantil, y el síndrome de Leigh o encefalomiopatía necrotizante subaguda⁽⁷⁾.

El diagnóstico no es fácil por la variabilidad tanto del cuadro clínico como de las alteraciones patológicas y defectos enzimáticos. Manifestaciones clínicas diferentes pueden acompañar al mismo defecto bioquímico y el mismo fenotipo clínico puede resultar de diferentes alteraciones bioquímicas^(2,8).

Unidad de Neuropediatría, ¹Servicio de Anatomía Patológica,

²Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital «Miguel Servet». Zaragoza.

Correspondencia: J. Soria Aznar. Unidad de Neuropediatría. Hospital «Miguel Servet». C/ Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza.

Recibido: Agosto 1995

Aceptado: Febrero 1996

Síndrome de Leigh por déficit de citocromo C oxidasa: Caso clínico

Los hallazgos morfológicos tampoco definen por sí mismos ninguna citopatía mitocondrial: cambios morfológicos similares pueden corresponder a diferentes defectos bioquímicos. Además los cambios ultraestructurales mitocondriales pueden encontrarse en otras patologías como la distrofia miotónica, la distrofia muscular de Duchenne, la polimiositis, o la dermatomiositis⁽⁹⁾.

Se presenta un caso clínico en el que los datos de la exploración y la neuroimagen, junto al estudio histológico, bioquímico y genético permitieron el diagnóstico del síndrome de Leigh por déficit de citocromo C oxidasa.

Caso clínico

Niño de 11 años de edad que consulta por torpeza motriz, dificultad en la coordinación de los movimientos y lentitud en su ejecución, retraso escolar y pie cavo derecho. Presenta tics de cierre palpebral de un mes de evolución.

Antecedentes familiares: Dos abortos de causa desconocida. Embarazo: amenaza de parto al quinto mes de gestación tratado con cerclaje, reposo y tratamiento médico. Parto a los 8 meses de gestación; peso: 2.040 g y talla, 50 cm. Apgar 8/9. Desarrollo psicomotor normal.

En el calendario escolar, repitió 5º de EGB.

Exploración física: Peso en percentil (Pc) 25-50; talla Pc 90-97; perímetro craneal + 2 desviaciones estándar (DS). Normoconstituido, no estigmas cutáneos. Llamaba la atención una hipomimia facial y lentitud en todas las acciones: el habla, la marcha, los movimientos alternantes de pronosupinación, el seguimiento visual... Estrabismo convergente del ojo derecho. Discreto aumento del tono muscular en el lado derecho; reflejos osteotendinosos normales y reflejos plantares indiferentes. Pie cavo derecho y marcha con arrastre discreto del mismo pie. Resto de la exploración neurológica normal.

Exámenes complementarios: Hemograma con fórmula leucocitaria, bioquímica general, ácido úrico, CPK, GOT, GPT, aminoácidos en sangre, carnitina total y libre, acilcarnitina total y libre, cobre y ceruloplasmina: normal. Amonio, láctico, pirúvico, ác. grasos y cuerpos cetónicos pre y posprandiales: normal. Ácidos orgánicos en orina: normal.

Fondo de ojo normal. Líquido cefalorraquídeo (LCR): citocuidemia, ácido láctico y glicina: normal. Estudio cardiológico: estenosis subaórtica fibromuscular.

Tomografía axial computarizada (TAC) craneal: Hipodensidad bilateral a nivel de los núcleos caudado y puta-

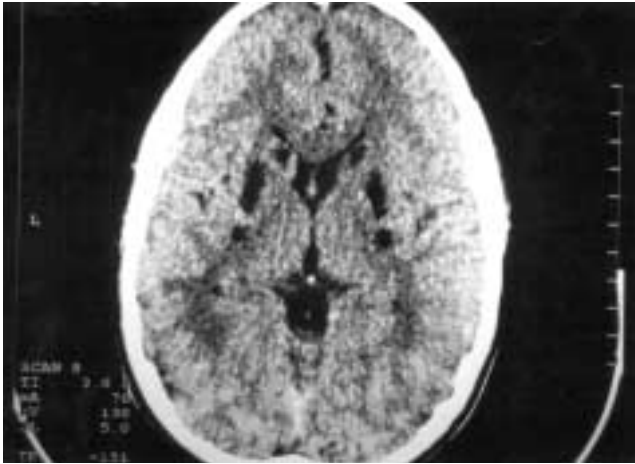


Figura 1. TC axial craneal: Hipodensidad simétrica de los núcleos caudado y putamen.

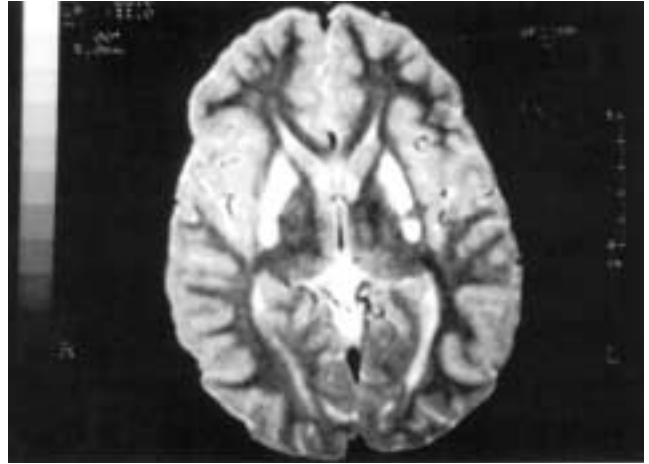


Figura 2. RNM axial craneal, T2: Areas hiperintensas en el núcleo estriado.

men bilateral y simétrica (Fig. 1). Resonancia nuclear magnética (RNM) craneal: Hiperintensidad bilateral a nivel del caudado y putamen en secuencias T₂, sin otros hallazgos (Fig. 2).

Biopsia muscular: Microscopía óptica que no demostró alteraciones relevantes. Microscopía electrónica (Fig. 3): fibras musculares que muestran frecuentes acúmulos de mitocondrias subsarcolémicas e intermiofibrillarmente localizadas. Las mitocondrias se encuentran aumentadas en número y tamaño, apareciendo tumefactas y con desestructuración de las crestas. En ocasiones alternan con lisosomas secundarios y algunas vacuolas lipídicas. En algunas áreas se observa desestructuración de filamentos y focos desprovistos de material contráctil.

Análisis genético del ADN mitocondrial: No se encontraron deleciones ni mutaciones puntuales (Dr. Montoya, Departamento de Bioquímica y Biología celular y molecular. Facultad de Veterinaria de Zaragoza).

Estudio molecular de la cadena respiratoria: Actividad de la citocromo C oxidasa (complejo IV) de 16,2 u/cs, en los límites inferiores de la normalidad (< 20) (Dr. Arenas Centro de Investigación Hospital «Doce de Octubre»).

Diagnóstico: Enfermedad mitocondrial por déficit de citocromo C oxidada.

Se ensayó tratamiento con levodopa y posteriormente con coenzima Q 10 y carnitina asociados, sin evidenciar mejoría clínica.

Comentarios

A pesar de que el cuadro clínico es muy inespecífico, la identificación por neuroimagen de lesiones simétricas a nivel de caudado y putamen, delimitó mucho las posibilidades diagnósticas⁽¹⁰⁻¹²⁾. La ausencia de antecedentes hipóxicos, infecciosos, tóxicos y traumáticos junto con la normalidad de las determinaciones bioquímicas incluido cobre, ceruloplasmina y ácidos orgánicos, orientó a una citopatía mitocondrial.

Se acepta que para el diagnóstico de las citopatías mito-

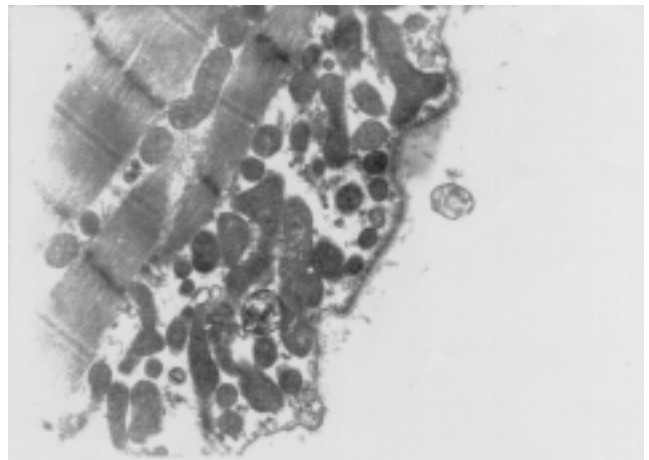


Figura 3. Biopsia muscular: Acúmulos subsarcolémicos de mitocondrias aumentadas en número y tamaño, tumefactas y con desestructuración de las crestas. Microscopía electrónica 10.000 x.

condriales han de cumplirse al menos dos criterios de los cinco propuestos (Tabla I), basándose uno en las alteraciones morfológicas mitocondriales, otro en los defectos genéticos (ADN mitocondrial) y el resto en la demostración del defecto bioquímico específico⁽¹³⁾. Nuestro caso reúne, por tanto, dos criterios: la alteración ultraestructural mitocondrial y el defecto de la actividad enzimática de la COX. Clínicamente se corresponde con un síndrome de Leigh^(1,2,6,14).

Macaya y cols, revisaron el trastorno del movimiento de 34 pacientes afectados de síndrome de Leigh. El más frecuente fue la distonía en 19 casos; encontraron hipocinesia en dos de ellos y tics en uno. En nuestro caso el rasgo clínico predominante fue la hipocinesia, hallazgo poco habitual en edades pediátricas, acompañadas de tics⁽¹⁵⁾.

El síndrome de Leigh se ha asociado con frecuencia, entre otros déficit enzimáticos, al déficit parcial de COX^(14,16-18). Ha

Tabla I Criterios diagnósticos de las encefalomiopatías mitocondriales (presencia de al menos dos de los cinco criterios propuestos)

1. Demostración por oximetría de uno de los siguientes defectos:
 - Déficit del complejo I (NADH-Co Q reductasa)
 - Déficit del complejo III (Co Q-citocromo C reductasa)
 - Déficit del complejo IV (Citocromo C oxidasa).
2. Demostración por espectrofotometría de alguna de las siguientes alteraciones:
 - Complejo I
 - Complejo II y/o III
 - Complejo IV
3. Evidencia histoquímica enzimática de déficit de citocromo C oxidasa.
4. Deleciones o mutaciones de ADN mitocondrial.
5. Anormalidades ultraestructurales mitocondriales.

Tulinus y cols.⁽¹³⁾

sido señalada, como sucede en nuestro caso, la ausencia de «ragged red fibers» y la ausencia de alteraciones del ADN mitocondrial^(15,19,20). Esto hace sospechar que, al menos algunos síndromes de Leigh con deficiencia de COX, estarían determinados por alteraciones a nivel del ADN nuclear, siguiendo una herencia autosómico-recesiva^(4,20).

Administramos levodopa buscando una mejoría de la hipocinesia, sin apreciar respuesta favorable. Como señalan otros autores, nosotros tampoco evidenciamos beneficio con el tratamiento con coenzima Q^(21,22).

Bibliografía

- 1 Di Mauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993;**50**:1197-1208.
- 2 Lombes A, Bonilla E, Di Mauro S. Mitochondrial encephalomyopathies. *Rev Neurol* 1989;**145**:671-689.
- 3 Matthews PM, Phil D, Allaire C, Shoubridge EA, Karpati G, Carpenter S, Arnold DL. In vivo muscle magnetic resonance spectroscopy in the clinical investigation of mitochondrial disease. *Neurology* 1991;**41**:114-120.
- 4 Arenas J, Cabello A, Campos Y. Aspectos bioquímicos e histoquímicos de las miopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 1994;**22**:189-191.
- 5 Egger, J, Lake BD, Wilson J. Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged red fibers on muscle biopsy. *Arch Dis Child* 1981;**54**:741-752.
- 6 Di Mauro S, Bonilla E, Zeviani E, Zeviani M, Serdevei S, De Vivo DC. Mitochondrial myopathies. *J Inher Metab Dis* 1987;**10**(Suppl 1):113-128.
- 7 Tulinus MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson N, Oldfors. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. II. Clinical manifestations and syndromes. *J Pediatr* 1991;251-159.
- 8 Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): Current concepts. *J Child Neurol* 1994;**9**:4-13.
- 9 García Silva MT, Bonnefont JP, Rotig A, Roemro N, Vassault A, Colonna M, Coude M, Rabier D, Munnich A, Fardeau M, Saudubray JM. Las enfermedades de la cadena respiratoria en la infancia. Presentación clínica y diagnóstico. *An Esp Pediatr* 1989;**31**:421-430.
- 10 Campistol J, Fernández-Alvarez E, Ruscalleda J. CT appearance of low attenuation areas in basal ganglia in childhood: Report of 23 cases. *Computerized Radiol* 1987; vol 11, núms. 5/6: 229-235.
- 11 Fujita K, Takeuchi Y, Nishimura A, Takada H, Sawada T. Serial MRI in infantile bilateral striatal necrosis. *Pediatr Neurol* 1994;**10**: 157-160.
- 12 Roig M, Calopa M, Rovira A, Macaya A, Riudor E, Losada M. Bilateral Striatal Lesions in Childhood. *Pediatr Neurol* 1993;**9**:349-358.
- 13 Tulinus MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. I. Biochemical and morphologic investigations. *J Pediatr* 1991;**119**:242-250.
- 14 Keppler K, Cunniff CH. Variable presentation of cytochrome C oxidase deficiency. *AJDC* 1992;**146**:1349-1352.
- 15 Macaya A, Munell F, Burke RE, De Vivo DC. Disorders of movement in Leigh Syndrome. *Neuropediatrics* 1993;**24**:60-67.
- 16 Di Mauro S, Lombes A, Nakase H. Cytochrome C oxidase deficiency. *Pediatr Res* 1992;**8**:536-541.
- 17 Campistol J, Vaquerizo J, Pineda M, López J, Vilaseca MA. Variable expresión del déficit de citocromo C oxidasa. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:320-324.
- 18 Haginoya K, Miyabayashi S, Linuma K. Cytochrome C oxidase-deficient mitochondria in mitochondrial myopathy. *Pediatr Neurol* 1992;**8**:13-18.
- 19 Medina L, Chi TL, De Vivo DC, Hilal SK. MR findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh Syndrome): Correlation with biochemical defect. *AJNR* 1990;**154**:1269-1274.
- 20 Nagai T, Goto Y, Matsuoka T, Sakuta R, Naito E, Kuroda Y, Nonaka I. Leigh encephalopathy: Histologic and biochemical analyses of muscle biopsies. *Pediatr Neurol* 1992;**8**:328-332.
- 21 Matthews PM, Phil D, Ford B, Dandurand RJ, Eidelman DH, O'Connor D, Sherwin A, Karpati G, Andermann F, Arnold DL. Coenzyme Q10 with multiple vitamins is generally ineffective in treatment of mitochondrial disease. *Neurology* 1993;**43**:884-890.
- 22 Castro-Gago M, Novo Y, Eirís J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1994;**22**:192-197.