

B. Aguirrezabalaga González,
C. Rey Galán, A. Alcaraz Romero,
A. Concha Torre, M. Bueno Campaña

An Esp Pediatr 1998;49:409-411.

Introducción

Las miopatías mitocondriales son un grupo de enfermedades que están siendo diagnosticadas con creciente frecuencia en los últimos años. Constituyen un conjunto heterogéneo de alteraciones que dependen de defectos en la producción de ATP por parte de la mitocondria⁽¹⁾.

Su expresividad clínica es muy variable, ya que dependen de trastornos en el ADN mitocondrial y/o nuclear⁽²⁾. En ocasiones se manifiestan de forma aguda poniendo en peligro la vida del paciente y haciendo necesario la utilización de medidas de soporte vital avanzado. El diagnóstico exige investigación especializada que incluye biopsia muscular con análisis enzimático mitocondrial.

Presentamos el caso de un varón de 13 años que debuta con clínica similar a enfermedad de Guillain-Barré, siendo diagnosticado posteriormente por biopsia muscular de una miopatía mitocondrial poco frecuente: oftalmoplejía externa progresiva por delección de ADN mitocondrial.

Observación clínica

Paciente de 13 años de edad que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) trasladado desde otro hospital por sospecha de enfermedad de Guillain-Barré. El proceso se había iniciado 5 días antes con fiebre y escalofríos. El cuadro evolucionó desfavorablemente apareciendo debilidad muscular en miembros inferiores, con progresión ascendente y dificultad para la deglución de líquidos. Posteriormente había presentado dificultad respiratoria, por lo que acudió a su hospital de referencia en donde, ante la situación de insuficiencia respiratoria grave, se procedió a intubación endotraqueal, estabilización del paciente y traslado urgente.

Entre los antecedentes familiares destacaba la presencia de una hermana sordomuda con retraso psicomotor fallecida a los 11 años por estatus mioclónico criptogenético. Como antecedentes personales se constató cierto grado de ptosis palpebral y tendencia al cansancio ante esfuerzos moderados, hechos a los

Miopatía mitocondrial con debut clínico similar a enfermedad de Guillain-Barré

que la familia no daba importancia por haberlos presentado siempre sin impedir al niño realizar vida normal.

En la exploración al ingreso en nuestra unidad, el paciente estaba sedado y bien adaptado a la ventilación mecánica. Presentaba ausencia total de reflejos osteotendinosos (ROTS), con persistencia de reflejos musculocutáneos y pupilas simétricas, con paresia de músculos extrínsecos oculares. Se realizó una tomografía computarizada craneal urgente que fue normal. Exámenes complementarios realizados al ingreso: hemograma: 8.300 leucocitos (79 segmentados/ 14 cayados/ 4 linfocitos/ 3 monocitos); hemoglobina: 13,5 g/dl; hematócrito: 39%; plaquetas: 253.000/mm³. VSG: 45 mm/1^a hora. Estudio de coagulación: normal. Equilibrio ácido-base: normal. TGO, fosfatasa alcalina, creatinina, aldolasa y amonio: en límites normales. Alteraciones bioquímicas encontradas: CPK: 1.338 U/L; TGP: 72 U/L; LDH: 2.049 U/L. Acido pirúvico: 0,12 mg/dl (valores normales: 0,36-0,59). Acido láctico: 26,6 mg/dl (valores normales: 5,7-22). Serología de virus, Lyme y Lúes: negativas. Seroconversión para virus parainfluenzae. Líquido cefalorraquídeo (LCR): celularidad y bioquímica normales; serología para virus, Lyme, Lúes y Brucela en LCR: negativa. Orina: sistemático y sedimento: normales; aminoácidos: normales. No presentó coluria. Fondo de ojo: normal.

El paciente precisó ventilación mecánica durante 10 días por debilidad de los músculos respiratorios. Neurológicamente se produjo una recuperación progresiva de fuerza muscular, aunque sin llegar a la normalidad, constatándose cierto grado de ptosis palpebral. Se practicó nuevo control de líquido cefalorraquídeo, resultando la celularidad, cultivo y bioquímica normal. La resonancia magnética craneal, así como el electroencefalograma fueron normales. El electromiograma fue sugerente de proceso miopático. La ecocardiografía no mostró alteraciones. En la biopsia muscular se constató la presencia de fibras rojorotas, compatibles con el diagnóstico de miopatía mitocondrial. La técnica para citocromo oxidasa fue negativa en todas las fibras realizándose directamente estudio genético molecular que demostró delección de ADN mitocondrial.

En la exploración neurológica al alta de la UCIP presentaba pupilas isocóricas normorreactivas, ausencia de ROTs aquileo y bicipital, reflejo plantar extensor débil, persistencia de reflejos musculocutáneos, tono disminuido con hipotonía cervical marcada, fuerza muscular conservada aunque algo menor en miembros inferiores, paraparesia de músculos extrínsecos ocu-

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Central de Asturias, C/ Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo.

Correspondencia: Corsino Rey Galán. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Central de Asturias, C/ Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo.

Recibido: Enero 1998

Aceptado: Junio 1998

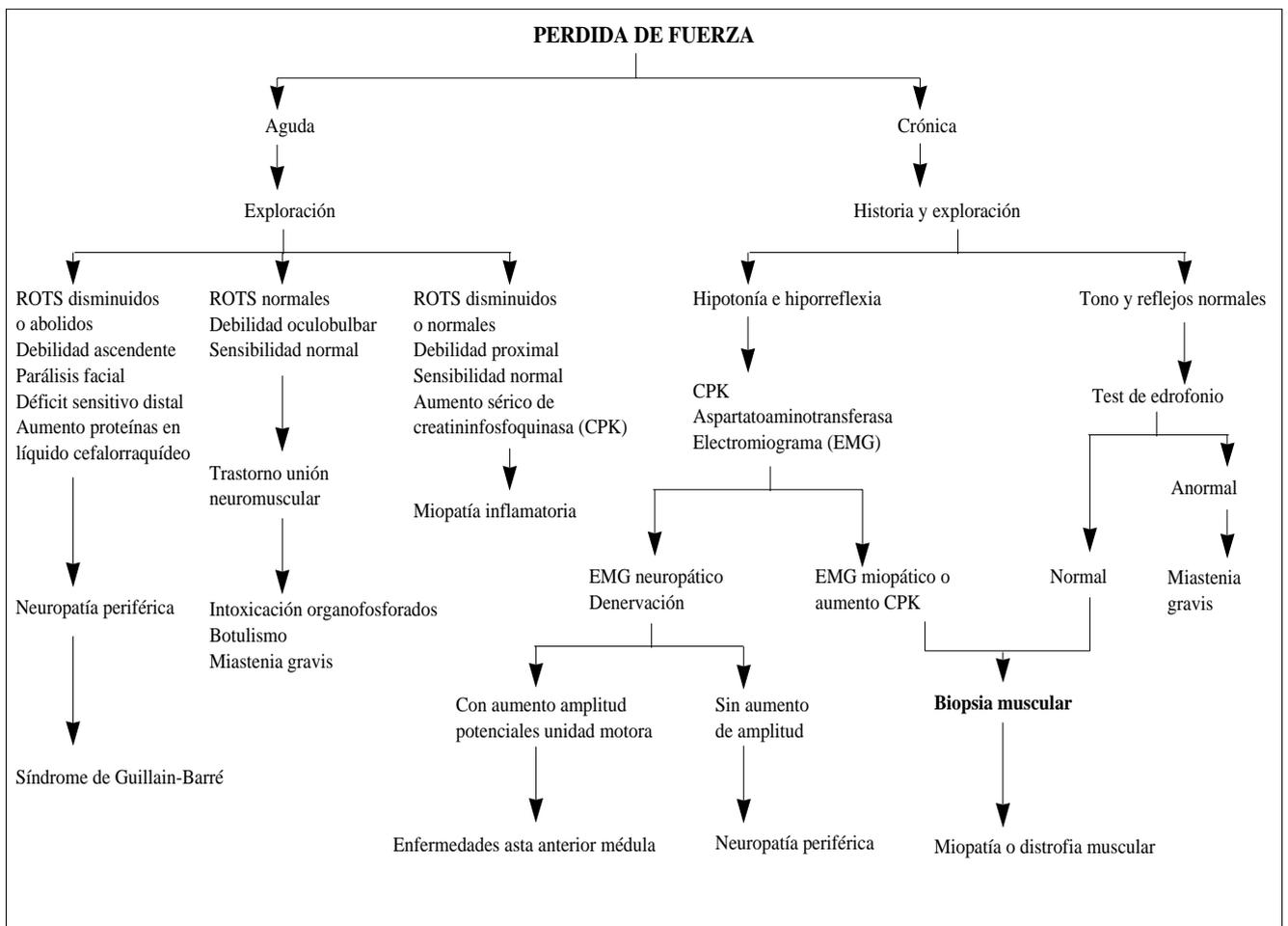


Figura 1. Diagnóstico diferencial de la pérdida de fuerza. Modificado de la referencia 7.

lares con dificultad para realizar movimientos con ptosis palpebral y dificultad para la deglución. A las 72 horas del ingreso se inició, de forma empírica, tratamiento con carnitina que se mantenía al alta.

Discusión

Una de las características principales de las enfermedades mitocondriales radica en la variabilidad de su expresión clínica. En ello influyen diversos factores, como la especificidad tisular de las proteínas mitocondriales, la naturaleza del trastorno genético o la dependencia de la fosforilación oxidativa por parte del tejido afecto⁽¹⁾.

La sintomatología se puede iniciar en los primeros meses de vida o pasar desapercibida hasta la adolescencia. En estos últimos casos suelen existir factores desencadenantes que actúan desfavorablemente sobre el equilibrio metabólico, poniendo de manifiesto la enfermedad. En nuestro paciente la infección viral por virus *Parainfluenzae* y el ayuno contribuyeron a precipitar el cuadro clínico.

Siempre hay que tener presente la naturaleza multisistémica de estas enfermedades. La afectación puede incluir músculo,

sistema nervioso central, riñones, hígado, médula ósea e incluso sistema endocrino⁽¹⁾. Se han descrito varios síndromes con inicio entre los 10 y 20 años identificados como enfermedades mitocondriales⁽²⁾: neuropatía óptica hereditaria de Leber, síndrome de Kearns Sayre (miopatía proximal, retinopatía y oftalmoplejía crónica externa progresiva), epilepsia mioclónica de fibras rojo-rotas⁽³⁾, o la oftalmoplejía externa progresiva asociada a delección de ADN mitocondrial^(4,5).

El diagnóstico de estos procesos se dificulta por la necesidad de técnicas específicas, como el análisis enzimático mitocondrial o el estudio del ADN. Los estudios bioquímicos incluyendo análisis de ácido láctico, pirúvico y alanina pueden ser de gran ayuda para orientar estudios diagnósticos posteriores. En nuestro caso llamaba la atención las cifras elevadas de CPK. La electromiografía no es una prueba diagnóstica definitiva, pero permite orientar el cuadro hacia una neuropatía periférica con patrón típico de denervación como el Guillain-Barré. Por ello, aunque clínicamente el cuadro se podía confundir con una enfermedad de Guillain-Barré, la elevación de la CPK, la normalidad de proteínas en LCR y de las velocidades de conducción nerviosa iban en contra de esta entidad.

Sin duda, la biopsia muscular es el arma definitiva para el diagnóstico de estos trastornos⁽¹⁾. La presencia de fibras rojo-rojas en microscopio óptico es sugerente de trastorno de la membrana mitocondrial interna. La ausencia de este hallazgo no excluye el diagnóstico, ya que algunos trastornos, como el déficit de palmitoil transferasa de la carnitina, cursan con morfología muscular normal⁽⁶⁾. El análisis histoquímico, la microscopía electrónica y el análisis del ADN serán el método de elección para confirmar el diagnóstico. En la figura 1 se muestra un algoritmo diagnóstico ante una situación de debilidad muscular⁽⁷⁾.

Los intentos de tratamiento de las miopatías mitocondriales, en general, no han tenido mucho éxito. La corrección de la acidosis con dicloroacetato se ha intentado con diversos resultados⁽⁸⁾. Se ha sugerido que el uso de precursores de coenzimas en forma de vitaminas puede resultar beneficioso al estimular la actividad enzimática⁽⁹⁾. La utilización de riboflavina se demostró eficaz en varios pacientes con deficiencia del complejo I de la cadena respiratoria⁽¹⁰⁾. También se ha ensayado la utilización de carnitina en algunos casos, con resultados variables. Todas estas medidas han sido criticadas, ya que la historia natural de estas enfermedades es poco conocida, y la mejoría de la sintomatología no necesariamente se puede atribuir a las medidas terapéuticas⁽¹⁰⁾.

La peculiaridad de nuestro caso radica en la forma clínica de debut de la miopatía mitocondrial, simulando clínicamente un Guillain-Barré. Por ello es muy importante la sospecha clínica de miopatía mitocondrial en aquellos procesos que cursen con debilidad muscular. Los antecedentes familiares y personales

pueden aportar datos significativos. En nuestro caso una hermana fallecida (con retraso psicomotor y sordera) y la presencia previa de ptosis palpebral en el paciente, fueron datos clave para la sospecha diagnóstica.

Bibliografía

- 1 Lorne A. Clarke. Alteraciones de la mitocondria en niños. *Clin Ped Nort Am* (Ed Esp) 1992; **2**:315-329.
- 2 MT García Silva: Clasificación y aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. *An Esp Pediatr* 1996. Libro de Actas II:285-289.
- 3 Poulton J, Brown GK. Investigation of mitochondrial disease. *Arch Dis Child* 1995; **73**:94-97
- 4 Suomalainen A, Majander A, Wallin M et al. Autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple deletions of mtDNA. *Neurology* 1997; **48**:1244-1253.
- 5 Bohlega S, Tanji K, Santorelli FM, Hirano M, al-Jishi A, DiMauro S. Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology* 1996; **46**:1329-1334.
- 6 Brumback R A, Feeback DL, Leech RW. Rabdomiólisis durante la infancia. *Clin Ped Nort Am* (Ed Esp) 1992; **4**:907-951.
- 7 Dunn DW, Epstein LG: Tomando decisiones en Neurología Infantil. Ediciones Médicas Temis SA. Barcelona, 1990.
- 8 De Stefano N, Matthews PM, Ford B, Genge A, Karpati G, Arnold DL. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995; **45**:1193-1198.
- 9 Bakker HD, Scholte HR, Jeneson JA. Vitamin E in a mitochondrial myopathy with proliferating mitochondria. *Lancet* 1993; **342**:175-176.
- 10 Ogle RF, Christodoulou J, Fagan E, Blok RB, Kirby DM, Seller KL. Mitochondrial myopathy with tRNA mutation and complex I deficiency responsive to riboflavin. *J Pediatr* 1997; **130**:138-145.