
Encefalopatía de Leigh (Encefalopatía necrotizante subaguda). Documentación de su evolución por neuroimagen.

Joaquín A. Peña¹, Sandra González-Ferrer², Caridad Martínez²,
Mtnolfa Prieto-Carrasquero², Wilmer Delgado² y Eduardo Mora La Cruz³.

¹Cátedra de Clínica Pediátrica, ²Unidad de Genética Médica,

³Cátedra de Radiología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia,
Apartado Postal 15066, Maracaibo 4001, Venezuela.

Palabras claves: Enfermedad de Leigh, Encefalomielopatía necrotizante subaguda, movimientos anormales, enfermedad metabólica, neuroimagen.

Resumen. Un niño de 30 meses presentó nistagmos bilateral, temblor de los miembros, trastorno de la marcha, hipotonía y disartria. Basado en las manifestaciones clínicas, los exámenes de laboratorio y los hallazgos de neuroimagen se planteó el diagnóstico de Encefalopatía de Leigh. Durante la fase inicial de la enfermedad se practicaron estudios de neuroimagen demostrando lesiones simétricas en el putamen que aparecían en la resonancia magnética cerebral como señales hiperintensas en las secuencias de T2. Un nuevo estudio de resonancia magnética practicada 12 meses más tarde, reveló un área hiperintensa en la porción posterior del tallo cerebral. Durante esta etapa, el paciente presentó deterioro en sus manifestaciones clínicas, movimientos distónicos, rigidez y anomalías respiratorias. Murió 6 meses más tarde por paro respiratorio durante infección bronconeumónica. Nuestros hallazgos sugieren que la resonancia magnética es una técnica útil para evaluar la evolución de este trastorno.

Leigh Encephalopathy (Subacute necrotising encephalomyelopathy): demonstration of evolution by neuroimaging.

Invest Clin 37(3): 183- 189, 1996.

Key words: Leigh disease, subacute necrotising encephalomyelopathy, abnormal movements, metabolic disease, neuroimagen.

A 30 months-old boy developed bilateral nistagmus, tremor, gait disturbance, hypotonia and disartria. The diagnose of Leigh encephalopathy was suggested on the basis of clinical, neuroimaging and laboratory findings. Computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) at an early stage revealed bilateral and symmetric lesions in the putamen, appearing as hyperintense signal on T2-weighted images. Twelve months later a relatively large hypertense area in the posterior brainstem was observed. At this stage, the patient exhibited marked deterioration, dystonic manifestations, rigidity and respiratory disturbances. He died 6 months later for respiratory arrest during bronconeumonic infection. We believe MRI is a valuable means to allow assesment of the evolution of the disease.

Recibido: 30-10-95. Aceptado: 2-2-96.

INTRODUCCION

La encefalopatía de Leigh o encefalomielopatía necrotizante subaguda (ENS), es una afección hereditaria autosómica recesiva caracterizada por múltiples focos de necrosis en los ganglios basales, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal (5, 9, 10). Se inicia frecuentemente en la infancia o niñez temprana y se caracteriza clínicamente por un cuadro de regresión psicomotriz que consiste en hipotonía, trastorno del movimiento, parálisis de nervios craneales, nistagmos, dificultades de la deglución y anomalías respiratorias (3, 18, 22).

El aumento de las cifras de lactato y piruvato en sangre y/o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la mayoría de los pacientes sugiere que defectos mitocondriales son los responsables de este trastorno (5, 14). Se han reportado deficiencias en alguna de las enzimas mitocondriales: citocromo C oxidasa, piruvato decarboxilasa, complejo piruvato-deshidrogenasa y complejo I (6,

7, 13). El diagnóstico probable de ENS, puede establecerse con la demostración de las alteraciones características en las estructuras subcorticales, incluyendo los ganglios basales y el tallo cerebral, mediante el empleo de la tomografía computada cerebral (TAC) y la resonancia magnética (RMC) (4, 9, 12, 19, 20). Esta última es el método más sensible para establecer el diagnóstico en vivo de este trastorno y su aplicación seriada permite objetivar su evolución.

Presentamos el caso de un paciente en quien el diagnóstico de ENS fue sospechado sobre la base de las manifestaciones clínicas, bioquímicas y los estudios de neuroimagen. La variabilidad de las lesiones en el estudio secuencial de RMC documentan la evolución clínica del trastorno.

REPORTE DEL CASO

Varón de 2 1/2 años, primer producto de matrimonio no consanguíneo nacido por cesárea de una

madre de 19 años con embarazo complicado por preclampsia severa. Su periodo neonatal y desarrollo psicomotor fueron normales hasta los 16 meses cuando comenzó a presentar inestabilidad de la marcha, temblor de los miembros superiores y movimientos oculares irregulares. A los 2 años de edad, presentaba dificultad para caminar sin ayuda y caídas frecuentes. El examen neurológico a los 2 1/2 años reveló nistagmos horizontal bilateral, ataxia, temblor de manos, hipotonía generalizada, debilidad muscular ligera a predominio proximal, reflejos osteotendinosos normales y sensibilidad conservada.

Exámenes complementarios: Hemograma, química sanguínea, pH, gases, electrolitos, amonio, cobre sérico, estudio citoquímico y

bacteriológico de LCR, y aminoácidos en orina, normales. EEG normal. Acido láctico 21,53 mg/dl (normal: 3-12 mg/dl) y ácido pirúvico 1,59 mg/dl (normal: 0,5-0,7 mg/dl). La TAC cerebral practicada a los 9 días de su ingreso reveló hipodensidad bilateral de los ganglios basales. Una RMC practicada al mes evidenció lesión simétrica bilateral de alta intensidad a nivel del putamen en las imágenes de T2. (Fig 1).

Evolución: Se apreció un importante deterioro neurológico a partir de los 2 1/2 años, con pérdida de la marcha espontánea, hipotonía y trastorno del habla a los 3 años. Por la sospecha clínica de ENS, se comenzó tratamiento con tiamina oral (300 mg c/8hs) observándose mejoría en el lenguaje y en el tono muscular, pero sin modifica-

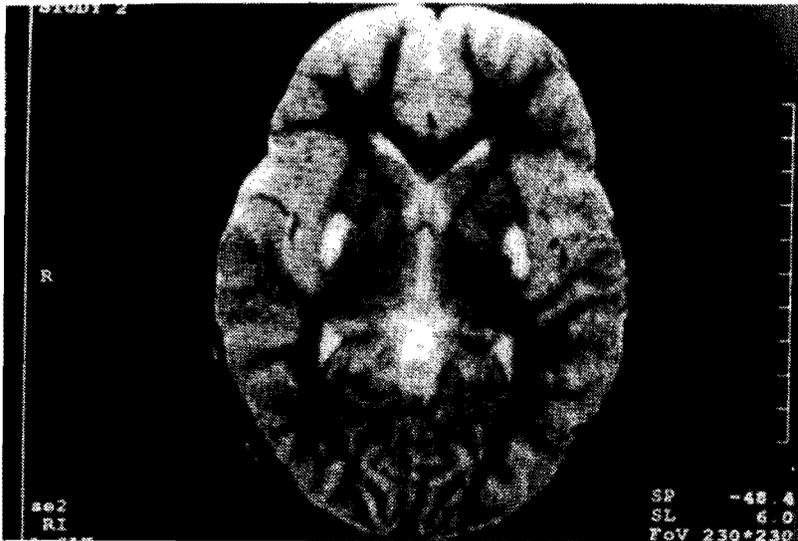


Fig. 1. RM cerebral, corte axial de secuencia T2. Imagen de alta señal bilateral y simétrica en el putamen.

ciones en la debilidad motora y la marcha. Posteriormente se añadieron movimientos distónicos en miembros superiores, hipotonía axial y leve hipertonia de miembros inferiores a predominio distal, crisis de hiperventilación, hiporexia y déficit ponderoestatural. Una nueva RMC a los 42 meses reveló persistencia de áreas hiperintensas bilaterales en ambos núcleos del putamen e hiperseñal en la porción posterior del tallo cerebral (Fig. 2). Falleció a los 4 años por paro cardiorrespiratorio durante una infección bronconeumónica. No fue autorizada la práctica de la necropsia.

DISCUSION

A partir de la primera descripción de este trastorno por Denis

Leigh en 1951, numerosos casos han sido publicados en la literatura (1, 12, 13, 14, 22). La variabilidad en el cuadro clínico de la ENS ha sido señalada desde las primeras observaciones y por esta variabilidad en la sintomatología y la forma de comienzo, es difícil establecer con certeza el diagnóstico antemortem. Un diagnóstico definitivo sólo es posible mediante el examen neuropatológico (4, 22).

En la actualidad, la correlación de signos y síntomas clínicos, herencia autosómica recesiva, hallazgos de laboratorio sugestivos de un defecto del metabolismo energético y los resultados de neuroimagen, pueden sugerir el diagnóstico "in vivo" de la ENS (2-6).

La típica presentación consiste en, regresión del desarrollo, hipoto-

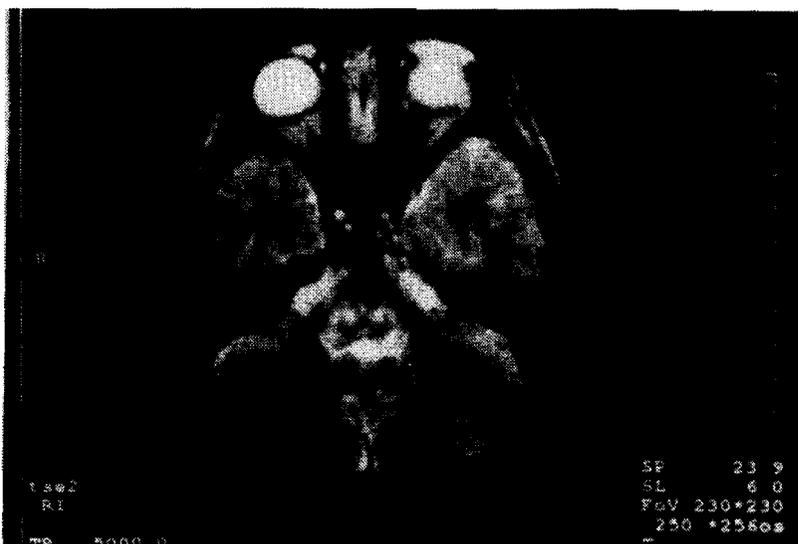


Fig. 2. Corte axial de RM (T2): imagen hiperintensa en la porción posterior del tallo cerebral.

nía, disfunción de ganglios basales y del tallo cerebral que suele manifestarse con incoordinación motora, oftalmoplejía, ptosis, dificultades de la deglución e irregularidades respiratorias. Estas manifestaciones varían según la edad de comienzo que suele ser antes de los 2 años, como ha sido observado en nuestra pequeña serie de ENS infantil (3 casos), si bien existe una forma juvenil y otra del adulto (3, 22).

En algunos niños, se inicia con un trastorno de la marcha, ataxia, movimientos anormales, trastornos óculomotores y regresión del desarrollo. En nuestro caso, la alteración de la marcha y las manifestaciones oculares fueron los síntomas iniciales, seguidos de temblor y cambios en el ritmo respiratorio.

Como hemos señalado, varias alteraciones del metabolismo energético mitocondrial se han implicado en el ENS y se traducen por un incremento del lactato y piruvato en sangre, si bien su normalidad no excluye el diagnóstico. En nuestro paciente no fue practicado el estudio histológico de músculo. La transitoria respuesta a la tiamina y las cifras elevadas de lactato y piruvato indirectamente señalan un trastorno del metabolismo mitocondrial posiblemente relacionado con el complejo piruvato-deshidrogenasa (5, 12, 14).

Diversas publicaciones han discutido los hallazgos de neuroimagen en el ENS (2-4, 9, 12, 19, 20). Las lesiones se detectan en la TAC como áreas hipodensas y en la RMC como zonas hipointensas en T1 e hi-

perintensas en T2 localizadas principalmente en el putamen, globo pálido, núcleo caudado, región periaqueductal y pedúnculos cerebrales, con afectación ocasional de la corteza cerebral, núcleo subtalámico, pedúnculos cerebelosos superiores y sustancia blanca cerebral (2, 3).

La localización estriatal especialmente en el putamen, como fue observada en nuestro paciente, ha sido señalada como un rasgo característico de la ENS (12, 19). Medina y col (12) asumen que la ausencia de lesiones en el putamen en los casos típicos harían dudar del diagnóstico. Sus 7 pacientes estudiados compartían lesiones a nivel del putamen. Otros autores (3, 9) señalan la variabilidad de las lesiones argumentando que el compromiso del putamen no es un hallazgo patognomónico, pues las lesiones son dinámicas y varían con el tiempo. En el estudio realizado por DiMauro y col (6) no reportan dichas lesiones en 5 casos de ENS debidos a deficiencia de citocromo oxidasa confirmados patológicamente. Otros estudios neuropatológicos revelan compromiso de los ganglios basales en el 67% de los casos y del tallo cerebral en el 98% (19). Con estudios seriados de RMC es posible actualmente apreciar la evolución de este trastorno. Un reporte reciente (3) señala que, independientemente de la duración de este trastorno, las lesiones hiperintensas del tallo cerebral constituyen el hallazgo más característico. En nuestro paciente la RMC reveló lesiones simétricas en el putamen y en el segundo estudio, ade-

más de estos hallazgos, pudo observarse áreas hiperintensas a nivel del tallo cerebral que se correspondían con los síntomas neurológicos apreciados en la fase terminal de la enfermedad.

Para el clínico es útil considerar otras entidades que pueden acompañarse de lesiones bilaterales en los ganglios basales, como las intoxicaciones por monóxido de carbono, metanol, etc; procesos infecciosos (meningitis, encefalitis); otras enfermedades mitocondriales (MELAS, etc); enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, encefalopatía hipóxico-isquémica y necrosis aguda de los ganglios basales (8, 11, 15, 16, 17, 21). Todas fueron descartadas en nuestro paciente por la evolución clínica y los resultados de laboratorio.

Los hallazgos clínicos, los datos de laboratorio y los resultados de los estudios de neuroimagen apoyaron el diagnóstico de ENS en nuestro caso. Destacamos el gran valor de la RMC para la identificación de los trastornos degenerativos del SNC, especialmente la ENS.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AICARDI J., GORDON N., HAGBERG B.: Holes in the Brain. *Dev Med Child Neurol* 27:249-260, 1985.
- 2- BARKOVICH A.: Metabolic and destructive brain disorders en: *Pediatric Neuroimagen*. p. 35-76. Butterworth, Boston, 1992.
- 3- BARKOVICH J., GOOD W., KOCH T.K., BERG B.O.: Mitochondrial Disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *Am J Neuroradiol* 14:1119-1137, 1993.
- 4- CAMPISTOL J., FERNANDEZ-ALVAREZ E., CUSI V.: CT Scan appearance in Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy. *Dev Med Child Neurol* 26:519-522, 1984.
- 5- DEVIVO D.C., DIMAURO S., RAPIN R.: Mitochondrial disorders. en: *Pediatrics*. p. 1736-1738. Appleton & Lange, Norwalk, 1987.
- 6- DIMAURO S., SERVIDEI S., ZEVIANI M.: Cytochrome c oxidase deficiency in Leigh syndrome. *Ann Neurol* 22:498-506, 1987.
- 7- FUJI T., ITO M., OKUNO T., MUTOH K., NOSHIKOMORI M., MIKAWA H.: Complex I (reduced nitotinamide-adenine dinucleotide-coenzyme Q reductase) deficiency in two patients with probable Leigh syndrome. *J Pediatr* 116:84-87, 1990.
- 8- GOUTIERES F., AICARDI J.: Acute neurological dysfunction associated with destructive lesions of the basal ganglia in children. *Ann Neurol* 12:328-332, 1982.
- 9- KOCH T., YEE M., HUTCHINSON H., BERG B.: Magnetic resonance imaging in subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh disease). *Ann Neurol* 19:605-607, 1986.
- 10- LEIGH D.: Subacute necrotizing encephalomyelopathy in

- an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 14:216-221, 1951.
- 11- LEUZZI V., FAVATA I., SERI S.: Bilateral Striatal Lesions. *Dev Med Child Neurol* 30:252-265, 1988.
 - 12- MEDINA L., CHI T., DEVIVO D., HILAL S.: MR findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome): correlation with biochemical defect. *Am J Neuroradiol* 11:379-384, 1990.
 - 13- MIYABAYASHI S., NARISAWA K., TADA K.: Two siblings with cytochrome c oxidase deficiency. *J Inherited Metab Dis* 6:121-122, 1983.
 - 14- NAGAI T., GOTO Y., MATSUKA T., SAKUTA R., NAITO E., KOUUDA Y., NONAKA I.: Leigh Encephalopathy: Histologic and Biochemical Analyses of Muscle Biopsies. *Pediatr Neurol* 8:328-332, 1992.
 - 15- PAVLAKIS S.G., PHILLIPS P.C., DIMAURO S., DEVIVO D., ROWLAND L.P.: Mitochondrial myopathy, Encephalopathy Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes: A Distinctive Clinical Syndrome. *Ann Neurol* 16:481-488, 1984.
 - 16- PEÑA J., MORA E., MEDRANO E.: Bilateral Striatal Lesions. (Abstract). *Pediatr Neurol* 11:118, 1994.
 - 17- PEÑA J., PRIETO-CARRASQUERO M., GONZALEZ-FERRER S.: Síndrome de Hallervorden Spatz en dos pacientes venezolanos. *Invest Clín* 35(2):105-114, 1994.
 - 18- PEÑA J.: Enfermedad de Leigh. en: *Manual Básico de Neurología Pediátrica*. p. 367-368. Editorial Multicolor, Valencia, Venezuela, 1989.
 - 19- SAVOJARDO M., UZIEL G., STRADA L., VISCIANI A., GRISOLI M., WANG G.: MRI findings in Leigh's disease with cytochrome c oxidase deficiency. *Neuroradiology* 33 (suppl):507-508, 1991.
 - 20- SCHWARTZ W.J., HUTCHINSON H.T., BERG B.O.: Computerized Tomography in Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (Leigh Disease). *Ann Neurol* 10:268-271, 1981.
 - 21- STAROSTA-RUBINSTEIN S., YOUNG A.B., KUIN K., HILL G., AISEN A.M., GABRIELSEN T., BREWER G.J.: Clinical Assessment of 31 Patients With Wilson's Disease. Correlations With Structural Changes on Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol* 14:365-370, 1987.
 - 22- TANG T.T., GOOD T.A., DYKEN P.R.: Pathogenesis of Leigh's Disease encephalomyelopathy. *J Pediatr* 81:189-190, 1972.