

Síndrome de Leigh: um relato de caso atípico

Matheus Hernandes Vieira Vaz¹; Alessandra Jaime¹; Anna Laura Silva Oliveira¹; Pablo Ricardo França¹,
Thays Oliveira Monteiro De Paula¹; Marcela Andrade Silvestre²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A Síndrome de Leigh, também conhecida como encefalomielopatia necrosante subaguda, é uma doença neurometabólica hereditária rara, severa e progressiva que faz parte do grupo de encefalopatias mitocondriais. Os tecidos com necessidades maiores de oxigênio, como o músculo esquelético, o coração e o sistema nervoso, são habitualmente os mais afetados. Este relato de caso foi proposto com o objetivo de descrever um caso clínico da síndrome rara supracitada em um adolescente de 14 anos. O paciente em questão foi referenciado à consulta neurológica, aos 5 anos de idade, por apresentar sinais sugestivos de comprometimento do desenvolvimento infanto-juvenil como: dificuldade de aprendizagem, atraso no desenvolvimento da linguagem e comportamento agressivo; além de transtorno do sono, ataxia e estrabismo. Após análise neurológica, o paciente, que apresentava, juntamente aos transtornos psíquicos, morosidades motoras, foi enquadrado no diagnóstico clínico compatível com doença rara - Síndrome de Leigh por deficiência de complexo IV. Atualmente o paciente demonstrou manutenção do acompanhamento profissional e continuidade das dificuldades apresentadas anteriormente. Diante disso, o caso relatado e publicações levantadas trazem à luz a discussão acerca da epidemiologia, fisiopatologia, particularidades e prognóstico da doença. Tendo em vista que não há cura para a condição, tampouco tratamento específico, a abordagem clínica consistiu no acompanhamento multidisciplinar paliativo. Para melhora dos sintomas cognitivos optou-se pelo uso de ritalina e depakote, com alívio positivo das manifestações.

Palavras-chave:

Doença de Leigh.
Encefalopatia subaguda necrosante.
Doenças mitocondriais.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Leigh, também conhecida como encefalomielopatia necrosante subaguda, é uma doença neurometabólica hereditária rara, severa e progressiva que faz parte do grupo de encefalopatias mitocondriais. Foi descrita pelo neuropatologista e psiquiatra britânico Denis Leigh, em 1951, na cidade de Londres. Consiste em uma doença neurodegenerativa com múltiplos sintomas, cuja alteração ocorre no metabolismo energético, sendo a principal causa o defeito na fosforilação oxidativa e geração de ATP celular (ROMA; PEREIRA; DANTAS, 2008).

Apesar de ser uma doença rara, com incidência aproximada de 1:40.000 nascidos vivos, é a doença mitocondrial mais frequente do primeiro ano de vida (LOPES *et al.*, 2018). A idade de início desta doença é variada e ocorre em geral nos primeiros dois anos de vida, podendo ocorrer manifestações no adulto jovem. O início dos sinais e sintomas ocorre de forma subaguda ou abrupta, podendo em alguns casos ser precipitado por episódios febris e por procedimentos cirúrgicos (TORMEN; NUNES; DALBÓ, 2016).

O quadro clínico depende da faixa etária, em geral, manifesta-se com perda do controle da cabeça, hipotonia, anorexia, vômitos, convulsões, em menores de um ano de idade. Após o primeiro ano a doença cursa com dificuldade na marcha, ataxia, disartria, regressão intelectual, distúrbios da respiração, nistagmo, atrofia óptica e estrabismo. Embora a maioria da sintomatologia seja neurológica, alguns doentes podem apresentar manifestações não neurológicas ou mesmo envolvimento multissistêmico. As manifestações não neurológicas mais frequentes incluem: dismorfias e anormalidades endócrinas (baixa estatura, hipertricrose, diabetes), cardíacas (cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica) ou gastrointestinais (LOPES *et al.*, 2018).

Para compreender a fisiopatologia dessa síndrome, é necessário analisar, de forma geral, as funções e características da mitocôndria. A mitocôndria é uma organela encontrada em todas as células eucarióticas, que possui seu próprio material genético, sendo responsável pela produção de energia celular, na forma de ATP, usando açúcares, proteínas e gorduras. Dessa forma, qualquer órgão pode ser afetado, entretanto, os tecidos com necessidades maiores de oxigênio, como o músculo esquelético, o coração e o sistema nervoso, são habitualmente os mais afetados.

Logo, tendo em vista que a Síndrome de Leigh não possui tratamento específico, apenas medidas multidisciplinares paliativas e terapêuticas experimentais, torna-se necessário contribuir de modo significativo com avanços e atualizações teóricas dentro desse tema, bem como com a documentação das apresentações clínicas na população. Este relato de caso foi proposto com o objetivo de descrever um caso clínico da síndrome rara supracitada em um adolescente de 14 anos.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 14 anos, morador da cidade de Anápolis - Goiás, referenciado à consulta neurológica, aos 5 anos de idade, por apresentar sinais sugestivos de comprometimento do desenvolvimento infantojuvenil, como: dificuldade de aprendizagem, atraso no desenvolvimento da linguagem, baixo raciocínio lógico para sua faixa etária e comportamento agressivo; além de transtorno do sono, ataxia e estrabismo. A criança, de cariótipo 46 XY, 3º filho de um casal jovem, saudável e não consanguíneo, nascido por parto vaginal a termo, de peso: 3120g, comprimento: 51cm e PC 35,5cm, não apresentou antecedentes perinatais inadequados. Mãe nega o uso de teratógenos. No entanto, iniciou o desenvolvimento da fala aos 2 anos, e apresentou, até os 4 anos, dificuldades nessa área, com relevante comprometimento cognitivo.

À vista psicológica, realizada em 2015, aos 7 anos de idade, apresentou dados que classificavam a idade mental do menor compatível com a de uma criança de 3 anos e, juntamente à escola, o encaminhou para o AEE – Atendimento Educacional Especializado, e ao CEMAD – Centro Municipal de Apoio à Diversidade. Após análise neurológica, o paciente, que apresentava, juntamente aos transtornos psíquicos, morosidades motoras (de marcha e equilíbrio), passou a fazer uso de Ritalina e Depakote, utilizado no tratamento de crises de epilepsia. O uso dos medicamentos, por sua vez, auxiliou positivamente no desenvolvimento pedagógico e social da criança, especialmente em sala de aula, com redução da agressividade, conforme relatado pela associação educativa. Entretanto, o laudo apresentado à escola, em setembro de 2016, informou interrupção das medicações, que evoluíram com piora do quadro, regressão pedagógica e social do educando e término do atendimento no CEMAD.

Os dados, coletados na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - APAE, em Anápolis - Goiás, apresentaram as alterações encontradas nos demais sistemas corpóreos, que enquadraram o paciente em um diagnóstico clínico de deficiência intelectual (CID-10: F.70), com quadro clínico compatível com doença rara - Síndrome de Leigh por deficiência de complexo IV, relacionada a uma mitocondriopatia. A síndrome em questão é, normalmente, associada a mutação 8993T>G (MT-ATP6) no DNA mitocondrial, o que não foi observado no paciente, uma vez que os exames indicaram que não haviam mutações nesses genes. Todavia, nesse caso, o paciente apresentou todas as alterações neurodegenerativas provocadas pela síndrome, o que indicou mutações pontuais menos frequentes e em genes nucleares.

Diante do quadro, o diagnóstico realizado, converge, juntamente às necessidades apresentadas pelo paciente, para uma cuidadosa monitorização do desenvolvimento neuropsicomotor. Sua última consulta realizada na APAE, em 04 de janeiro de 2022, demonstrou manutenção do acompanhamento profissional e continuidade das dificuldades apresentadas anteriormente.

DISCUSSÃO

As doenças mitocondriais abrangem um grupo amplo e heterogêneo de afecções cuja expressão clínica pode estar reservada à musculatura esquelética (miopatias mitocondriais); à musculatura esquelética e a outros sistemas, em especial o sistema nervoso (encefalomiopatias mitocondriais) ou apenas ao sistema nervoso (encefalopatias mitocondriais) (FILHO, 2013). A fisiopatologia da SL é explicada pelo déficit na produção de energia, a partir de mutações nos genes que codificam algum dos complexos mitocondriais. É válido ressaltar que a fosforilação acontece na membrana interna da mitocôndria e conta com a participação de 5 complexos multiproteicos numerados de I a V, além da coenzima Q (CoQ10) e o citocromo c (Cyt c). Tais complexos de I a IV fazem parte da cadeia respiratória e são responsáveis por direcionar o fluxo de elétrons resultantes do ciclo aeróbico. Sabe-se que tais processos metabólicos mitocondriais são extremamente complexos, uma vez que suas proteínas são codificadas por dois genomas (DNA nuclear e DNA mitocondrial). Sendo assim, as mutações podem ocorrer tanto em nível de DNA nuclear como mitocondrial (HERREIRA *et al.*, 2018).

É conhecido que as mutações de origem mitocondrial são as mais frequentes; sendo que um dos genes mitocondriais mais frequentemente acometidos é o gene da ATPase6 (MT-ATP6), que codifica uma subunidade do complexo V da cadeia respiratória, (a mutação mais descrita é a transversoão 8993T>G) (LOPES *et al.*, 2018). No entanto, de forma incomum, o presente caso trata-se de uma síndrome de Leigh relacionada por deficiência do complexo IV. Além disso, o paciente também não apresenta nenhuma alteração nos genes mitocondriais. Pelo fato de, clinicamente, manifestar todas as alterações neurodegenerativas provocadas pela síndrome, inferiu-se que o paciente apresentava mutações pontuais em genes nucleares.

A idade de início das manifestações clínicas ocorre, geralmente, nos dois primeiros anos de vida. Além disso, todo o curso da doença, desde o início até a eventual morte do paciente, nos casos infantis, é em média de um a dois anos e nos casos tardios ou juvenis pode prolongar-se por anos (ROMA; PEREIRA; DANTAS, 2008). De forma atípica, este paciente foi referenciado à consulta neurológica já aos 5 anos de idade, e, atualmente, aos 14 anos, tem superado as expectativas de vida para os portadores dessa rara síndrome.

Os achados clínicos mais comuns são a distonia e coreoatetose. Outras manifestações incluem: hipotonia, ataxia e descoordenação motora, acidúria orgânica – inclusive podendo evoluir com episódios de acidose láctica que cursa com insuficiência renal e respiratória-, atraso mental e psicomotor. Achados clínicos menos comuns são: hemiplegia, hemiparesia, convulsões e epilepsias. A síndrome pode desencadear, inclusive, alterações cardíacas (ROMA; PEREIRA; DANTAS, 2008). Este paciente apresenta comprometimento do desenvolvimento infantojuvenil (dificuldade na linguagem; de aprendizado; baixo raciocínio lógico; comportamento agressivo) – encaixa-se, pois, no diagnóstico clínico de deficiência intelectual. Também possui distúrbio do sono; ataxia; e, de forma não usual aos portadores da síndrome, estrabismo (devido a alterações no sistema oftálmico).

No que tange ao diagnóstico, sabe-se que molecularmente é difícil realizá-lo em virtude do pleomorfismo da apresentação dessa síndrome (ROMA; PEREIRA; DANTAS, 2008). Sendo assim, tal diagnóstico é baseado no histórico familiar; exames laboratoriais; tomografia computadorizada e ressonância magnética. No pré-natal, é possível, embora difícil, diagnosticar a síndrome se a mutação estiver no DNA nuclear. Caso a mutação seja em genes do DNA mitocondrial, esse achado não é possível, em virtude da heteroplasmia, isto é, a existência de mitocôndrias normais e alteradas – presença de duas populações diferentes de mitocôndrias. No caso supracitado, o paciente não apresentou nenhuma alteração do DNA mitocondrial; a mutação está em genes pontuais do DNA nuclear.

Em relação aos exames de imagem, diante de uma suspeita clínica e laboratorial de SL, deve ser realizada a ressonância magnética cranioencefálica. As áreas afetadas são tálamo, substância nigra, núcleo rubro, tronco cerebral, cerebelo, substância branca cerebral ou medula espinhal (LOPES *et al.*, 2018). No exame de ressonância magnética do crânio do paciente foram notadas áreas focais de alteração de sinal comprometendo as cabeças dos núcleos caudados, as porções mediais dos tálamos, o mesencéfalo e a porção dorsal da ponte.

Ainda não existe tratamento específico, deve ser, portanto, executado o acompanhamento multidisciplinar paliativo (LOPES *et al.*, 2018). Esse acompanhamento deve envolver a pediatria, neurologia, cardiologia, fisioterapia, oftalmologia e outras áreas, a fim de se realizar a avaliação da gravidade das alterações e a evolução da doença (ressaltando-se, aqui, o caráter progressivo da síndrome). O uso de algumas substâncias tem sido proposto para o tratamento paliativo da SL, como coenzima Q10, carnitina, ácido lipoico, biotina, riboflavina (LAKE *et al.*, 2015). Este paciente, por sua vez, fez durante certo período de tempo o uso de ritalina e depakote, com melhora dos sintomas.

Dessa forma, é válido ressaltar que o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal são fatores cruciais nesse tipo de desordem. A partir de um diagnóstico precoce é possível estabelecer uma linha propedêutica e paliativa mais adequada para que cada paciente possa viver uma vida mais digna.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise dos dados e resultados obtidos, o caso relatado apontou para o diagnóstico de Síndrome de Leigh, por deficiência do complexo IV, mediante exame clínico (anamnese e exame físico), avaliação psicológica e alterações de imagem na ressonância magnética.

O paciente traz uma nova perspectiva à condição apresentada, uma vez que, segundo a literatura, casos infantis tem prognóstico de sobrevivência de 2 anos, e o mesmo foi diagnosticado já aos 5 anos e, hoje aos 14 anos, tem superado a expectativa de vida. Outrossim, apresenta um padrão de mutação incomum e pontual em genes nucleares das mitocôndrias, que dificultou a investigação e precisão diagnóstica.

Tendo em vista que não há cura para a doença, tampouco tratamento específico, a abordagem clínica consistiu no acompanhamento multidisciplinar paliativo com neuropediatra, oftalmologista, fisioterapeuta e psicólogo. Para melhora dos sintomas cognitivos optou-se pelo uso de ritalina e depakote, com alívio positivo das manifestações.

Diante disso, fica evidente que mais estudos e relatos como este devem ser feitos para aprimorar o diagnóstico, manejo e terapêutica, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes condicionados a síndrome.

REFERÊNCIAS

BRASILEIRO FILHO, G. **Patologia Geral**. 5.ED. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2013.

HERRERA M.D., *et al.* Diagnóstico Clínico e Bioquímico da Síndrome de Leigh em Cinco Pacientes Colombianos. **Revista Facultad de Medicina**, v. 26, n.1, p. 26-33, 2018.

LAKE, N.J., *et al.* Leigh syndrome: neuropathology and pathogenesis. **Journal of Neuropathology**, v. 74, n. 6, p. 482-492, 2015.

LOPES T., *et al.* Síndrome de Leigh: a propósito de um caso clínico com mutação no DNA mitocondrial. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 4, p. 519-523, 2018.

ROMA, A.C.; PEREIRA, P.R.A.A.; DANTAS, A.M. Síndrome de Leigh: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, v. 71, n. 1, p. 118-121, 2008.

TORMEN, M.; NUNES, T.M.; DALBÓ, K. Síndrome de Leigh. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 20, n.3, p. 267-271, 2016.