

## SÍNDROME DE LEIGH

Maridiane Tormen,<sup>1</sup> Tuany Martins Nunes,<sup>1</sup> Karla Dal'Bó<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar um caso da rara Síndrome de Leigh, descrevendo a evolução, os sintomas e o tratamento utilizado neste paciente, com o objetivo de ampliar conhecimento sobre a doença. **Relato de caso:** Criança apresentou desenvolvimento normal até os 2 meses de idade, quando iniciou com crises convulsivas e retardo neuropsicomotor progressivo. Recebeu diagnóstico de síndrome de Leigh aos 5 meses de idade, quando a suspeita clínica levou a realização de uma ressonância nuclear magnética (RNM) evidenciando lesões bilaterais no núcleo da base. O tratamento utilizado foi os anticonvulsivantes topiramato e fenobarbital, além da suplementação de coenzima Q10. Com as medicações o paciente teve uma melhora considerável do retardo psicomotor, porém aos 7 meses apresentou quadro de pneumonia com piora progressiva indo à óbito por parada cardiorrespiratória. **Conclusão:** Apesar de rara, a Síndrome de Leigh é uma doença neurodegenerativa progressiva e sem tratamento que merece maiores estudos a fim de conduzir e confortar os médicos que se deparam com essa enfermidade e com os pais que pouco conhecem sobre o assunto.

**Descritores:** Doença de Leigh; Encefalomiopatas Mitocondriais; Epilepsia.

### LEIGH SYNDROME

### ABSTRACT

**Objective:** To report a rare case of Leigh Syndrome by describing its evolution, symptoms and the treatment used in this case, aiming to increase the general knowledge about the disease. **Case report:** A boy had normal development until 2 months of age when started to present seizures and progressive psychomotor impairment. He was diagnosed with Leigh Syndrome at the age of 5 months after the brain magnetic resonance imaging (MRI) evidence of lesions at the basal ganglia of both hemispheres. The treatment used was based on anticonvulsants - topiramate and phenobarbital - as well as coenzyme Q10 supplementation. The patient had significant improvement in psychomotor retardation due to clinical treatment, but at 7 months had pneumonia with a progressive worsening that led to cardiac arrest and death. **Conclusion:** Leigh syndrome is a rare progressive neurodegenerative disease that has no effective treatment, thus needs further study in order to comfort and help the physician to manage it, and also the parents to face their kids' condition.

**Keywords:** Leigh Disease; Mitochondrial Encephalomyopathies; Epilepsy.

### INTRODUÇÃO

A Síndrome de Leigh, também conhecida como encefalopatia necrosante subaguda, foi descrita pela primeira vez em 1951 por Denis Leigh. Trata-se de uma doença neurodegenerativa extremamente rara, com uma prevalência de 1 para cada 100.000-140.000 nascimentos<sup>1</sup>. É uma desordem neurometabólica hereditária que afeta geralmente crianças entre as idades de 3 meses à 2 anos, mas, em casos raros, adolescentes e adultos também são afetados.

<sup>1</sup> Estudante de graduação do curso de medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL). E-mail: tuanymn@gmail.com

<sup>2</sup> Mestre em Ciências da Saúde, Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica, Professora do Sistema Materno Infantil, Curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Pediatra chefe da Unidade de Pediatria do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

As mutações ocorrem no DNA mitocondrial alterando o metabolismo energético, sendo que a principal causa é um defeito na fosforilação oxidativa e geração de ATP celular, causando degeneração das habilidades motoras e, eventualmente, a morte<sup>2</sup>.

O início dos sintomas podem ocorrer de forma aguda ou subaguda, sendo que procedimentos cirúrgicos ou episódios febris podem precipitar o aparecimento dos mesmos<sup>2</sup>. A doença por sua vez afeta de forma heterogênea diversos órgãos e é caracterizada por convulsões, atraso psicomotor, atrofia óptica, hipotonia, fraqueza, letargia, vômitos, movimentos anormais como ataxia e tremores, irritabilidade, nistagmo, oftalmoplegia externa, perda de visão e anormalidades respiratórias<sup>3</sup>.

O diagnóstico é difícil pela variedade da sua apresentação, sendo baseado nos achados clínicos bem como neuropatológicos e neuroimagem. Não existe tratamento específico, apenas medidas paliativas e tratamentos experimentais. O prognóstico é ruim e a condição é progressiva<sup>4</sup>.

## **RELATO DE CASO**

Criança de 7 (sete) meses, caucasiano, do sexo masculino, natural de Santa Catarina. O menor nasceu a termo, com peso adequado para a idade gestacional, sem intercorrências durante o parto. Desenvolveu-se normalmente até os dois meses de idade, quando apresentou pela primeira vez crises convulsivas generalizadas, com olhar fixo, cianose perioral, hipertonia de membros seguido de movimentos clônicos em membros superiores com duração média de 3 minutos.

Aos cinco meses, foi hospitalizado por apresentar novas crises, mesmo em uso de Fenobarbital. Durante a internação, verificou-se através do exame físico que a criança não possuía reflexos pupilares e o nervo óptico apresentava discreta palidez. Sem alterações maculares e as retinas fixadas considerando amaurose bilateral de causa central. Foi constatado ainda hipotonia, ausência de reflexos de preensão palmar e plantar, sinal de Babinski bilateral e pés cavos.

A Tomografia de Crânio apresentou-se normal, porém a Ressonância Nuclear Magnética (RNM), evidenciou lesões bilaterais em núcleos da base, com restrição difusa (figura 1).

Figura 1 – Ressonância Nuclear Magnética (RNM) mostrando lesões bilaterais no núcleo da base



Através do diagnóstico clínico, foi iniciado tratamento com coenzima Q10, topiramato e mantido o fenobarbital, acompanhamento ambulatorial com neurologista, geneticista e fisioterapeuta. Aos sete meses de idade, foi novamente hospitalizado com quadro clínico de pneumonia. No transcorrer da internação houve piora do quadro respiratório necessitando ser transferido para unidade de cuidados intensivos, onde o paciente apresentou parada respiratória não responsiva a ventilação com pressão positiva (VPP), seguida de parada cardiorrespiratória sem sucesso com as manobras de ressuscitação, evoluindo para óbito.

## DISCUSSÃO

Nos indivíduos com doenças mitocondriais ocorrem mutações no DNA mitocondrial que podem variar entre pacientes, órgãos e até mesmo de célula para célula<sup>5,6</sup>. Entre os principais sinais e sintomas das doenças mitocondriais estão: convulsões, mioclonias, apneias recorrentes, diplopia, oftalmoplegia externa progressiva, limitação de movimentos oculares, atrofia óptica, surdez neurossensorial, entre outros<sup>5</sup>. Neste relato, a criança apresentava amaurose bilateral com sinais de palidez em nervo óptico.

Em geral, nos exames complementares, a tomografia pode evidenciar, lesões hipointensas nas sequências com TR curto e hiperintensas no TR longo. Já na RNM, algumas

lesões são transitórias e podem apresentar localizações variadas. Os sítios mais comuns são a medula, as vias ópticas, o putâmen e assim como neste relato nos gânglios da base<sup>7</sup>.

Até o momento não há tratamento específico para essa síndrome. As medidas utilizadas são paliativas com o uso de anticonvulsivantes, controle dietético e fisioterapia motora e respiratória<sup>2</sup>.

A coenzima Q10 (CoQ10) é uma substância lipossolúvel encontrada principalmente nas mitocôndrias para produção de energia. Como as atividades celulares dependem da energia, a CoQ10 é essencial para integridade dos órgãos e tecidos. Por esse motivo tem sido empregada no tratamento de doenças neurodegenerativas com grandes resultados evitando a progressão da doença<sup>8</sup>. Nesse paciente, foi prescrito a coenzima Q10 manipulada, logo após o diagnóstico, com melhora considerável do desenvolvimento motor.

O acometimento da musculatura respiratória faz com que esses pacientes tenham maior predisposição a desenvolver infecção pulmonar bem como hiperventilação ou apneia<sup>1</sup>. O paciente em questão apresentou quadro sugestivo de pneumonia com posterior parada respiratória, a falência da musculatura respiratória, por tanto pode ter contribuído para a deteriorização do quadro e evolução para óbito.

## **CONCLUSÃO**

A Síndrome de Leigh é um distúrbio neurológico severo caracterizado pela perda progressiva das habilidades psicomotoras. Sem tratamento específico, a doença tem prognóstico ruim, sendo fatal em poucos anos, principalmente devido a falência respiratória. Apesar de rara, a Síndrome de Leigh é progressiva e merece maiores estudos a fim de conduzir e confortar os médicos que se deparam com essa enfermidade e com os pais que pouco conhecem sobre o assunto.

## **REFERÊNCIAS**

- 1 Bharani K, Gnanashanmugam G, Kamaraj V, Balasubramanian S. An interesting case of Leigh-like syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(4): 310–12.
- 2 Roma AC, Pereira PRAA, Dantas AM. Síndrome de Leigh: relato de caso. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2008;71(1): 118-21.
- 3 Castaño JM, López LC, Mendoza BH, García BR, Rambaud FG. Síndrome de Leigh con déficit de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. *An Pediatr (Barc)* 2005;62(2):161-5.

4 García J, Basterreche N, Pascual J, Sedano M, Zubía B, Pérez MA. Enfermedad de Leigh: a propósito de un caso tratado con lítio. *Psiquiatr Biol*. 2007;14(2):81-4.

5 Chinnery PF, Schon EA. Mitochondria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1188-99.

6 Ribeiro EM, Vasconcelos DO. Doenças mitocondriais. *Rev Bras Med*, Moreira Jr. 2005; 169-76.

7 Bruffman B, Drayer BP, Anderson RE, Davis PC, Deck MDF, Hasso AN, et al. Doenças neurodegenerativas: critérios de adequação do ACR. *Col Bras Radiol*. 573-9.

8 Santos GC, Antunes LMG, Santos AC, Bianchi MLP. Coenzyme Q<sub>10</sub> and its effects in the treatment of neurodegenerative diseases. *Braz J of Pharm Scien*. 2009; 45(4):607-18.