

Litio para el síndrome de Leigh: ¿daño, beneficio o ambos?

Título resumido: Litio para el síndrome de Leigh

Josef Finsterer, MD, PhD¹

Concepción Maeztu, MD²

¹Klinik Landstrasse, Messerli Institute, Vienna, Austria

²Division of Clinical Neurophysiology, Hospital Clinico Universitario Arrixaca, Murcia, Spain

Corresponding author:

Finsterer J, MD, PhD

Postfach 20

1180 Vienna, Austria

Tel. +43-1-71165

Fax. +43-1-71165

E-mail: ffigs1@yahoo.dee

Key words. Síndrome de Leigh, trastorno mitocondrial, mtDNA, litio, intoxicación

Estimado Editor,

Hemos leído con interés el artículo de la Dra. Basterreche y colaboradores sobre una paciente mujer de 23 años con síndrome de Leigh diagnosticada a los 4 años de edad, cuya sintomatología se manifestó con deterioro psicomotor severo, autolesiones graves, heteroagresividad, y alteraciones radiológicas de hipodensidad bilateral de los ganglios basales y atrofia cerebelosa¹. La paciente fue tratada con litio y experimentó un efecto beneficioso con respecto a la psicosis. El estudio es interesante pero suscita los siguientes comentarios y puntualizaciones.

La principal limitación que tiene el artículo es que el diagnóstico de "síndrome de Leigh" no está respaldado genéticamente. Hasta la fecha se han descrito mutaciones en más de 75 genes, como responsables del síndrome de Leigh². Por lo que para poder realizar el diagnóstico es crucial conocer el defecto genético, si la mutación es esporádica o si ha sido heredada, y en este caso, qué otros familiares en primer grado están afectados clínicamente o son portadores subclínicos. Es necesaria una historia familiar extensa y en caso de que el síndrome de Leigh fuera hereditario, debe informarse sobre el rasgo de la herencia y si la mutación ocurre en forma homocigótica o heterocigótica así como de la localización de la mutación, en el mtDNA o en el nDNA. Además, el síndrome de Leigh se caracteriza por un nivel elevado de lactato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el cerebro, razón por la cual deberían proporcionarse los resultados de la determinación del lactato en el LCR y la espectroscopia de resonancia magnética. En un metaanálisis

de 385 pacientes con síndrome de Leigh, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron lactato sanguíneo / LCR elevado (72 %), retraso en el desarrollo (57 %), hipotonía (42 %), disfunción respiratoria (34 %), crisis epilépticas (33 %), mala alimentación (29 %) y debilidad (27 %)³. En raras ocasiones, los pacientes con síndrome de Leigh pueden presentar un aumento de la proteína en el LCR o bandas oligoclonales positivas⁴.

En el artículo falta información sobre los hallazgos de la electroencefalografía (EEG). Dado que las convulsiones pueden ser una característica fenotípica del síndrome de Leigh en un tercio de los casos³ y dado que la paciente debutó con anomalías psiquiátricas, es fundamental presentar los resultados de los registros EEG para descartar epilepsia.

¿Cuáles fueron las "complicaciones respiratorias" por las que murió la paciente a los 29 años? El artículo debería aportar información sobre el resultado de la autopsia. Debería también discutirse si el litio pudo ser una causa que contribuyera a la muerte. El artículo debería aportar los niveles séricos de litio en el momento del fallecimiento. Los efectos secundarios frecuentes del litio incluyen temblor, anomalías del ECG⁵, insuficiencia renal, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, infertilidad, disminución de la libido, disgeusia o glosalgia. En un estudio con animales se ha demostrado que el litio causa estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en ratones⁶. Por tanto, convendría aclarar el efecto del litio sobre la función mitocondrial.

Además, debería discutirse si el efecto beneficioso del litio en el síndrome de Leigh se debió simplemente al efecto beneficioso del litio sobre la psicosis. Debemos saber si el litio sólo es beneficioso en pacientes con un trastorno mitocondrial (MID) que presentan sintomatología psiquiátrica, o si en general es beneficioso para todos los pacientes con síndrome de Leigh, independientemente de si el síndrome se manifiesta con enfermedad psiquiátrica o no. Dado que se propuso tratar de manera general el síndrome de Leigh con litio, se nos debería informar si los autores han tratado con litio y con qué resultado, a otros pacientes con síndrome de Leigh o a pacientes con MID distintos del síndrome de Leigh.

En general, este interesante estudio tiene varias limitaciones que cuestionan la interpretación de los resultados. El diagnóstico de síndrome de Leigh debe confirmarse genéticamente, debe realizarse un estudio EEG, los familiares de primer grado deben investigarse clínicamente y genéticamente, es crucial disponer de una resonancia magnética cerebral y deben proporcionarse los niveles de lactato en el LCR o en los tejidos cerebrales.

CARTA AL DIRECTOR

DECLARACIONES

Conflictos de interés: ninguno

Declaración de ética: de acuerdo con las pautas éticas

Conflicto de intereses: ninguno

Fuentes de financiación: no se recibió financiación

Contribución del autor: JF: diseño, búsqueda bibliográfica, discusión, primer borrador, comentarios críticos, aprobación final, CM: búsqueda bibliográfica, discusión, comentarios críticos, aprobación final

Consentimiento informado: se obtuvo

El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional

References

- 1 Basterreche N, Arrúe A, Arnaiz A, Olivas O, Zumárraga M. Lithium: An old treatment for a new indication. *Actas Esp Psiquiatr*. 2021 May;49(3):122-127.
- 2 Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatr Neurol*. 2008 Oct;39(4):223-35. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013.
- 3 Chang X, Wu Y, Zhou J, Meng H, Zhang W, Guo J. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(5):e18634. doi: 10.1097/MD.00000000000018634.
- 4 Yiş U, Seneca S, Dirik E, Kurul SH, Ozer E, Cakmakçi H, De Meirleir L. Unusual findings in Leigh syndrome caused by T8993C mutation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Nov;13(6):550-2. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.10.009.
- 5 Altınbaş K, Guloksuz S, Caglar IM, Caglar FN, Kurt E, Oral ET. Electrocardiography changes in bipolar patients during long-term lithium monotherapy. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Nov-Dec;36(6):694-7. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.07.001.
- 6 Ommati MM, Arabnezhad MR, Farshad O, Jamshidzadeh A, Niknahad H, Retana-Marquez S, Jia Z, Nateghahmadi MH, Mousavi K, Arazi A, Azmoon MR, Azarpira N, Heidari R. The Role of Mitochondrial Impairment and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Lithium-Induced Reproductive Toxicity in Male Mice. *Front Vet Sci*. 2021 Mar 24;8:603262. doi: 10.3389/fvets.2021.603262.

CONTESTACIÓN DE LOS AUTORES

Litio: Un tratamiento antiguo para una nueva indicación

Dra. Nieves Basterreche^{1,2}

1 Osakidetza. Bizkaia Mental Health Network. Zamudio Hospital.
Zamudio. Spain

2 Biocruces Bizkaia. Health Research Institute. Barakaldo. Spain.

Estimado Editor,

Agradecemos el interés y los comentarios del Dr. Finsterer acerca del caso clínico "Lithium: An old treatment for a new indication" publicado en esta revista (Basterreche *et al.*, 2021). El Dr. Finsterer encuentra una serie de limitaciones en nuestra nota que intentaremos aclarar en esta respuesta.

La paciente fue diagnosticada de síndrome de Leigh en el servicio de neurología de un hospital general de nuestra provincia y, con este diagnóstico ya establecido, ingresó en nuestro hospital monográfico, que trata exclusivamente pacientes con trastornos psiquiátricos.

Desconocemos la mutación concreta que causó su patología, pero sí que tenía una hermana con la misma mutación que no había desarrollado la enfermedad, por lo que podemos presumir que no se trataba de un caso esporádico. Es cierto que no conocemos si se trataba de una mutación en el ADN mitocondrial o nuclear. No sabemos si se le detectaron niveles elevados de lactato en líquido cefalorraquídeo, aunque siendo diagnosticada en un hospital general de primera línea estamos seguros de que se le hicieron todas las pruebas diagnósticas necesarias.

Respecto a la presencia de posibles crisis epilépticas, no constan en su historial clínico, por lo que no parece necesario incluir los datos electroencefalográficos, pero sí es cierto que debiéramos haberlo mencionado.

La paciente falleció a la edad de 29 años y no tenemos los datos de su autopsia, ni si se efectuó dicha autopsia. Sabemos que la causa de fallecimiento fue patología respiratoria. Entre los efectos adversos del litio en humanos no se recoge la patología respiratoria (McKnight *et al.*, 2012). Por otra parte, los niveles sanguíneos de 0,6 mEq/L que esta paciente mantenía, en principio, están alejados del nivel de toxicidad del litio.

Estamos de acuerdo en que debería estudiarse y conocerse el papel de litio sobre la función mitocondrial. En nuestro caso, la paciente no empeoró, sino que mejoró claramente, por lo que no parece compatible con un efecto negativo del litio sobre la función mitocondrial ya alterada que padecía. Esto no excluye que en otros casos pueda ser así.

El Dr. Finsterer se pregunta si la mejoría en el comportamiento general de la paciente al ser tratada con litio puede deberse a la mejoría de su sintomatología psiquiátrica exclusivamente. No podemos deducir de un único caso cuáles fueron las causas de esta mejoría, que discutimos desde el punto de vista biológico, en la nota original. Una mejoría en los episodios de agitación, que no psicosis, graves pero puntuales que sufría, no parece suficiente para producir un cambio progresivo y sostenido en el tiempo en su autonomía y en su capacidad de relacionarse con los demás, aunque no puede excluirse radicalmente. Si el tratamiento con litio a dosis bajas favorece la preservación de la función neurológica de estos pacientes es algo que sería interesante comprobar en un estudio más amplio, que sale de las posibilidades de nuestra unidad psiquiátrica en este momento.

En definitiva, nuestro caso es de contenido meramente clínico y, a pesar de que adolece de determinados datos genéticos, electroencefalográficos o necrológicos, pensamos que tiene su interés al haber manifestado la paciente una mejoría muy significativa en su calidad de vida.