

NOTA CLÍNICA: Litio: Un tratamiento antiguo para una nueva indicación

Nieves Basterreche^{1,2},
Aurora Arrúe^{2,3},
Ainara Arnaiz^{1,2},
Olga Olivas^{2,4},
Mercedes Zumárraga^{2,3}.

¹ Osakidetza. Red de Salud Mental de Bizkaia. Hospital de Zamudio, Zamudio.
España.

² Biocruces Bizkaia. Red de Salud Mental. Barakaldo. España.

³ Osakidetza. Red de Salud Mental de Bizkaia. Departamento de Investigación
Neuroquímica. Barakaldo. España.

⁴ Osakidetza. Red de Salud Mental de Bizkaia. Centro de Salud Mental de Gernika.
España.

CORRESPONDENCIA

Nieves Basterreche, Hospital de Zamudio, Arteaga Auzoa 45, 48170 Zamudio,
Bizkaia, Spain.

Tf: +34 944006500. Fax: +34 944006527.

Correo electrónico: nieves.basterrecheizaguirre@osakidetza.eus

RESUMEN

La encefalopatía necrotizante subaguda o síndrome de Leigh es una enfermedad neuro-metabólica congénita que forma parte de un grupo de enfermedades llamadas encefalopatías mitocondriales. Presenta una forma de herencia variable y se produce una afectación multisistémica, aunque con predominio de lesiones en el sistema nervioso central. El pronóstico es malo y no existe un tratamiento específico. En el año 2007, publicamos el caso de una paciente de 23 años de edad con graves crisis de agitación psicomotriz, que tras el fracaso de varios tratamientos previos respondió favorablemente al litio¹. Ahora describimos el seguimiento de esta paciente durante los 5 años posteriores tras el alta hospitalaria, hasta su fallecimiento a los 29 años. La mejoría se mantuvo, no volvió a ser hospitalizada y el nivel de autonomía de la paciente aumentó. Se discuten las posibles relaciones de esta mejoría con los nuevos datos sobre el efecto neuroprotector y neuroregenerador del litio.

Palabras clave. Síndrome de Leigh, conducta agresiva, litio, mecanismo de acción.

Actas Esp Psiquiatr 2021;49(3):125-27 | ISSN: 1578-2735

LITHIUM: AN OLD DRUG TO A NEW INDICATION

ABSTRACT

Subacute necrotizing encephalopathy or Leigh's syndrome is a congenital neuro-metabolic disease that is part of a group of diseases called mitochondrial encephalopathies. It presents a variable form of inheritance and a multisystemic affectation is produced, although with predominance of le-

sions in the central nervous system. The prognosis is poor and there is no specific treatment. In 2007 we published the case of a 23-year-old patient with severe psychomotor agitation crises, who after the failure of several previous treatments, responded favorably to lithium¹. We now describe the follow-up of this patient during the 5 years following her discharge from hospital, until her death at the age of 29. The improvement was maintained, she was not re-hospitalized and the patient's level of autonomy increased. The possible relationships of this improvement with the new data on the neuroprotective and neurotropic effects of lithium are discussed.

Key words. Leigh's syndrome, aggressive behavior, lithium, therapeutic mechanism.

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía necrotizante subaguda o síndrome de Leigh es una enfermedad neurometabólica congénita que forma parte de un grupo de enfermedades llamadas encefalopatías mitocondriales². Es un síndrome genéticamente heterogéneo; se conocen más de 75 genes responsables². Las mutaciones más frecuentes se dan en el ADN nuclear (75 %) con transmisión autosómica recesiva. En otros casos aparecen mutaciones en el ADN mitocondrial con transmisión por vía materna. En el síndrome de Leigh la mutación genética afecta a los complejos enzimáticos que intervienen en la forforilación oxidativa y en la síntesis de adenosín-trifosfato. En concreto, el complejo piruvato deshidrogenasa o los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, con mayor frecuencia los complejos I y IV, se ven afectados³.

La clínica y el curso de la enfermedad son variables. El inicio de la enfermedad se produce habitualmente en el primer año de vida, pero en algunos casos puede producirse durante la adolescencia o incluso al inicio de la edad adulta. En las distintas células de un mismo individuo pueden coexistir mitocondrias con ADN no mutado y mutado, de forma que cuando el porcentaje de ADN mutante es menor, el inicio es más tardío y el fenotipo más leve. El pronóstico es malo y la afectación es progresiva hasta alcanzar un grave deterioro psicomotor. Habitualmente, la esperanza de vida no supera los 2 años.

La afectación es multisistémica, aunque predominan las lesiones del sistema nervioso central, principalmente en los ganglios basales y troncoencéfalo. En las formas clásicas se produce un retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía, convulsiones, dificultad respiratoria, ataxia, neuropatía periférica y atrofia óptica. Las formas de inicio más tardío son más heterogéneas y presentan regresión de las habilidades psicomotrices adquiridas, alteraciones de conducta y síntomas psiquiátricos. El diagnóstico etiológico se basa en los análisis

bioquímicos de muestras de tejidos, habitualmente músculo, en busca del defecto enzimático subyacente. La resonancia magnética cerebral muestra incrementos de señal en T2 bilaterales y simétricos en las áreas típicamente afectadas². No hay tratamiento específico para esta enfermedad y solo se pueden adoptar medidas paliativas. Por este motivo, vemos de gran interés describir la mejoría clínica obtenida con el tratamiento con litio en una paciente con este diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años de edad, diagnosticada de un síndrome de Leigh a los 4 años. Presentaba los síntomas clásicos de la enfermedad, con un grave deterioro psicomotor. El TAC cerebral mostraba hiperdensidad bilateral de los núcleos de la base y atrofia cerebelosa. Al final de su adolescencia comenzó a presentar alteraciones conductuales y a lo largo de un período de 5 años, desde los 18 hasta los 23 años de edad, tuvo que ser ingresada en una unidad de psiquiatría de corta estancia en 17 ocasiones. El motivo de sus hospitalizaciones eran crisis de agitación psicomotriz con graves auto y heteroagresiones de intensidad creciente a lo largo de dicho período de tiempo. Durante sus hospitalizaciones no se objetivaron otros síntomas psiquiátricos y se descartaron procesos orgánicos agudos por parte del servicio de medicina interna. Se le trató, inicialmente, con benzodiazepinas a dosis crecientes (clonazepam y diazepam). Posteriormente, a medida que la gravedad aumentaba, con antipsicóticos (haloperidol - 10 mg, perfenazina - 24 mg y olanzapina - 20 mg) que no fueron bien tolerados por sus efectos secundarios extrapiramidales. También se utilizó carbamazepina - 1200 mg y la respuesta resultó incompleta. Finalmente, se instauró un tratamiento con litio, por la eficacia descrita en conductas auto y heteroagresivas en pacientes con diversos diagnósticos⁴. A diferencia de los tratamientos anteriores, la respuesta, a dosis moderada (litemia: 0,4 mEq/l), fue completa y temprana, y la paciente pudo ser dada de alta. Los detalles del caso se publicaron en *Psiquiatría Biológica*, en 2007¹.

Durante los 5 años posteriores se hizo un seguimiento de la evolución clínica. Regresó a la institución donde vivía, con el abordaje psicosocial previo, y como tratamiento farmacológico estuvo recibiendo litio (0,6 mEq/l) para prevenir las conductas agresivas y lorazepam (2 mg) en caso de insomnio. A los 29 años de edad la paciente falleció a causa de las complicaciones respiratorias de su enfermedad. En los 5 años de seguimiento, no necesitó volver a ser hospitalizada por crisis de agitación psicomotriz. Además de sus limitaciones físicas (ataxia, debilidad muscular, pérdida de visión), la paciente tenía un déficit intelectual y una interacción social limitada. Por todo ello, su autonomía era escasa y necesitaba ayuda para las actividades de la vida diaria. El personal de la institución en la que vivía describió una mejoría progresiva en su grado de autonomía a lo largo del tiempo de segui-

miento. De hecho, fue posible su reubicación en una unidad de pacientes con menor dependencia hasta el momento de su fallecimiento.

DISCUSIÓN

La utilidad del litio en conductas auto y heteroagresivas, en pacientes con diversos diagnósticos médicos y psiquiátricos, está documentada desde hace tiempo^{4,5}. Con esta indicación, relativamente inespecífica, comenzamos el tratamiento con litio en el caso que describimos. Sin embargo, hoy se sabe que el litio puede ejercer, además, un efecto neuroregenerador y neuroprotector^{6,7,8}. Se ha propuesto que estos efectos del litio están asociados a la inhibición de dos enzimas principalmente, la inositol monofosfatasa y la glucógeno sintetasa quinasa 3 (GSK-3). Los mecanismos moleculares implicados en la acción de la GSK-3 han sido los más estudiados, pero aún no han sido dilucidados en su totalidad. La inhibición de la GSK-3 por el litio protege a la neurona del estrés oxidativo, de la excitotoxicidad, del daño en el ADN y de alteraciones en la función mitocondrial^{6,7}. Además, la GSK-3 regula a su vez a otras 100 enzimas que podrían estar involucradas en el mecanismo terapéutico y explicar el amplio rango de efectos del litio. En el caso que presentamos, el litio pudo ejercer un efecto neuroprotector y neuroregenerador. Llama la atención la buena respuesta, la rapidez con que se instauró y que se produjo a una dosis pequeña (0,4 mEq/l). Además, destaca, que a lo largo de los 5 años que la paciente sobrevivió, la mejoría fue en aumento y se produjo un incremento de su autonomía. Podríamos pensar que el litio, mientras se utilizó, ralentizó la neuroprogresión de su enfermedad. Recientemente, se ha descrito que el efecto sobre la agitación se produce de forma rápida⁹ y que microdosis de litio pueden mejorar los síntomas cognitivos en pacientes con demencia en estadios iniciales^{6,8}. Aunque no tenemos datos genéticos de nuestra paciente, la edad relativamente tardía de aparición de la enfermedad y la larga supervivencia, es compatible con la presencia de un porcentaje de ADN mutante menor que el de la presentación clásica. Y que al igual que ocurre en pacientes en estadios iniciales de demencia, el litio fuera capaz de preservar o regenerar la función de unas neuronas parcialmente intactas. El efecto inmediato del litio frente a la agitación, y la mejoría posterior que describimos respecto al grado de autonomía de la paciente, pueden deberse a mecanismos de acción diferentes. Se ha propuesto que la inhibición crónica de la GSK-3 tiene un efecto neuroprotector estimulando la expresión genética y de proteínas que actúan como factores antiapoptóticos⁶; sin embargo, otros autores, apuestan por mecanismos independientes de la inhibición de la GSK-3¹¹.

En conclusión, dado que la enfermedad de Leigh no tiene un tratamiento etiológico, es plausible que el litio sea una opción terapéutica que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. García J, Basterreche N, Pascual J, Sedano M, Zubía B, Pérez M. Enfermedad de Leigh: a propósito de un caso tratado con litio. *Psiquiatría Biológica*. 2007;14(2):81-4.
2. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2016;79(2):190-203.
3. Montoya J, López-Gallardo E, Herrero-Martín MD, Martínez-Romero I, Gómez-Durán A, Pacheu D, et al. Diseases of the human mitochondrial oxidative phosphorylation system. *Adv Exp Med Biol*. 2009;652:47-67.
4. Thibaut F, Colonna L. [Lithium and aggression in adults]. *Encephale*. 1992;18(2):193-8.
5. Nau J-Y. [When Lithium started to calm down intense agitation]. *Rev Med Suisse*. 2014;10(429):1036-7.
6. Dell'Osso L, Del Grande C, Gesi C, Carmassi C, Musetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1687-703.
7. Jope RS, Nemeroff CB. Lithium to the Rescue. *Cerebrum*. 2016;2016.
8. Berk M, Cowdery S, Williams L, Malhi GS. Recalibrating the risks and benefits of lithium therapy. *Br J Psychiatry*. 2017;211(1):1-2.
9. Devanand DP, Pelton GH, D'Antonio K, Strickler JG, Kreisl WC, Noble J, et al. Low-dose Lithium treatment for agitation and psychosis in Alzheimer's disease and Frontotemporal dementia: A case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(1):73-5.
10. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010;12(1):87-94.
11. Agam G. Current hypotheses of lithium's mechanism of action as a neuropsychiatric medication. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(6):410.