

Citopatía mitocondrial neonatal grave por déficit aislado de COX

S. Ruiz Escusol^a, A. Ferreras Ames^a, L. Rubio Morales^a, P. Medrano Marina^a, J. López Pisón^b, A. Baldellóu Vázquez^c, A. Marco Tello^a y V. Rebage Moisés^a

^aUnidad Neonatal. ^bSección de Neuropediatría. ^cUnidad de Metabolismo. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 392-394)

Recién nacido con déficit aislado de citocromo C oxidasa (COX), con afectación multisistémica grave, en la que predominaba desde el nacimiento una encefalopatía severa, que falleció precozmente por miocardiopatía hipóxico-isquémica. Segundo hijo de un matrimonio sano no consanguíneo, con otra hija afectada de encefalopatía crónica. Presentaba además, fenotipo dismórfico, afectación hepática y muscular y una posible tubulopatía. En la valoración metabólica resaltaba una relación láctico/pirúvico aumentada. El diagnóstico se estableció por estudio enzimático muscular y por las alteraciones ultraestructurales mitocondriales, siendo normales el ADNmt y la tinción para COX. En el examen anatomopatológico se evidenció un infarto subendocárdico masivo. Se comentan aspectos de interés sobre esta entidad, dada la importancia de su conocimiento para el correspondiente consejo genético.

Palabras clave:

Mitocondria. Recién nacido. Citopatía mitocondrial. Citocromo C oxidasa.

SEVERE NEONATAL MITOCHONDRIAL CYTOPATHY DUE TO ISOLATED COX DEFECTS

We report a neonate with isolated cytochrome c oxidase (COX) defect and severe multisystemic involvement. The patient had severe encephalopathy, predominant since birth, and died due to hypoxic-ischemic myocardial infarction. He was the second son of non-consanguineous, healthy parents who also had a daughter with chronic encephalopathy. The neonate presented dysmorphic phenotype, hepatic and muscular involvement, and possibly tubular involvement. Metabolic studies revealed markedly increased lactic/pyruvic concentrations. Diagnosis was based on muscular enzymatic studies and ultrastructural mitochondrial anomalies, while the mitochondrial DNA and results of the COX technique were normal. Histological examination revealed a massive subendocardial infarction. Aspects of this entity with relevance for genetic counseling are discussed.

Key words:

Mitochondria. Neonate. Mitochondrial cytopathy. Cytochrome c oxidase.

INTRODUCCIÓN

Las citopatías mitocondriales son enfermedades de una extraordinaria complejidad clínica y bioquímica, debido al carácter universal de la fosforilación oxidativa y a la dualidad genética de las enzimas de la cadena respiratoria^{1,2}. Sin embargo, en el período neonatal suelen configurar formas clínicas graves más definidas, con afectación neurológica y multivisceral precoz, y fallecimiento temprano por miocardiopatía o insuficiencia hepática grave³.

Presentamos un caso neonatal con evolución fatal de déficit aislado de COX, que consideramos de interés dada la importancia que tiene su conocimiento para el correspondiente consejo genético.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacido varón, a término, parto por vía vaginal, sin evidencia de distrés fetal ante o intraparto, que no necesitó reanimación al nacer. Pesó al nacer 3.550 g. Recientemente, ha nacido una hermana afectada de una grave encefalopatía que está pendiente de biopsia muscular. Presentó desde las primeras horas de vida un distrés neurológico grave con hiperexcitabilidad neuromuscular y convulsiones refractarias al tratamiento. Al mes de vida, presentó taquicardia supraventricular paroxística con signos de miocardiopatía hipóxico-isquémica y shock cardiogénico, falleciendo precozmente.

En la exploración física destacaba una dismorfia facial con microcefalia relativa, constatándose una hipertonia de extremidades con hipotonía axial, hiperreflexia osteotendinosa, ausencia de reflejos arcaicos y desconexión con el medio sin reacción a los estímulos visuales.

Pruebas complementarias: hemograma normal. Bioquímica general: GOT 120 U/l, CPK 806 U/l, GGT 229 U/L, amonio 94,7 µg/dl, cociente L/P 90,53 mg/dl (VN 30), siendo normales las restantes determinaciones. Las serologías, cromatografía de aminoácidos, perfil de ácidos orgánicos en orina, cuerpos cetónicos en plasma y

Correspondencia: Dr. V. Rebage Moisés. Princesa, 11-13, 3.º A. 50005 Zaragoza.

Recibido en febrero de 1999.

Aceptado para su publicación en abril de 1999.

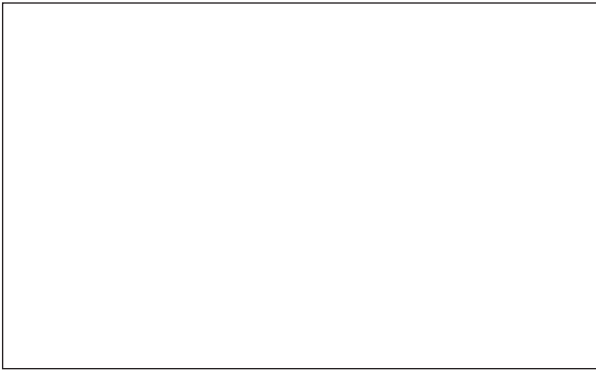


Figura 1. Corte de pared cardíaca que incluye endocardio con infarto subendocárdico (HE, x10).

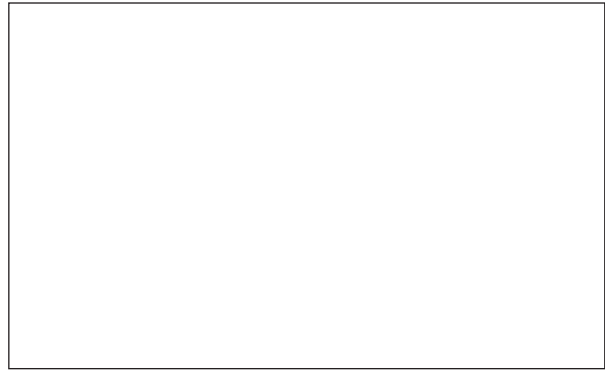


Figura 2. Brusca transición entre el miocardio sano eosinófilo en la parte izquierda y la zona infartada (HE, x40)

la carnitina, no presentaron alteraciones. Densidad urinaria baja (1.003).

La ecografía transfontanelar fue normal. El trazado EEG revelaba una actividad de fondo persistentemente desorganizada con múltiples grafoelementos agudos y ondas positivas, y el estudio cardiológico (ECG, ecocardiografía) puso de manifiesto una miocardiopatía hipoxémica grave.

En el estudio anatomopatológico no se encontraron alteraciones morfológicas del SNC. En el corazón era evidente la presencia de un infarto subendocárdico masivo (figs. 1 y 2). En músculo esquelético la MO fue normal y la ME evidenció múltiples alteraciones ultraestructurales evocadoras de patología mitocondrial, como aumento difuso del número y tamaño de las mitocondrias, que estaban desestructuradas, con tumefacción y vacuolización, y con áreas subsarcolémicas sin organelas, y borramiento de las crestas mitocondriales. El estudio del ADNmt por el procedimiento de Southern blot y la tinción de COX fueron normales, y el análisis enzimático confirmó un déficit del complejo IV de la cadena respiratoria (tabla 1).

DISCUSIÓN

Las revisiones de Lombes et al³ y Caruso et al⁴ confirman que las deficiencias de COX de presentación neonatal suelen ser formas clínicas graves con un pronóstico muy pobre, salvo las benignas que pueden regresar totalmente, lo que es comparable también con otros datos comunicados en la bibliografía⁵.

A pesar de la gran heterogeneidad clínica comunicada en estos trastornos², las formas neonatales suelen tener unas características comunes similares a la de nuestro caso, predominando desde las primeras horas de vida una grave afectación neurológica con convulsiones, dentro de un contexto de afectación multivisceral con fallecimiento precoz, generalmente por miocardiopatía. Los que sobreviven suelen desarrollar una encefalopatía crónica grave. Pasada la época neonatal y de lactantes,

es cuando empiezan a delimitarse una serie de cuadros sindrómicos con denominaciones específicas, que precisan de cierta evolución para completarse⁶.

En nuestro paciente la sospecha diagnóstica se estableció en función del cuadro clínico. Destacaba la afectación precoz y grave del SNC que, unida al fenotipo dismórfico, indicaba un comienzo prenatal de la afección. Además, existía participación muscular con CPK elevadas, disfunción hepática con aumento de GGT, y datos de una posible tubulopatía que no se pudo confirmar debido al fallecimiento temprano por trastornos de la conducción cardíaca, lo que con frecuencia se constata en estos enfermos, al lado de miocardiopatías hipertroóficas o dilatadas asociadas al cuadro neurológico^{6,7}. En la valoración metabólica, el único dato indicativo de disfunción oxidativa era una relación láctico/pirúvico muy elevada, comunicada en distintos estudios². El estudio del ADNmt en músculo por la técnica de Southern blot, demostró un tamaño y cuantificación normales, estableciéndose el diagnóstico de defecto de la cadena respiratoria por estudio enzimático y las alteraciones ultraestructurales mitocondriales⁸. La positividad de la tinción de COX se explicaría por la existencia de actividad enzimática residual, al tratarse de un déficit parcial, lo que se ha constatado en otros casos³.

Se han descrito mutaciones del ADNmt (deleciones, mutaciones puntuales e incluso deplecciones profundas) asociadas con déficit de COX, pero de presentación más tardía y formando parte de defectos combinados de la cadena respiratoria^{9,10}. En el recién nacido ninguna alteración del ADNmt ha sido identificada como causa del déficit aislado de COX, por lo general debidas a herencia nuclear de tipo autosómico recesiva^{1,3}. Esto viene apoyado por el alto índice de consanguinidad parental referido en los déficit IV y I-IV y existencia de casos familiares, así como por los resultados de los estudios realizados sobre fibroblastos con déficit de la cadena respiratoria y fibroblastos control carentes de ADNmt¹¹.

TABLA 1. Estudio de la función enzimática de la cadena respiratoria mitocondrial (valores en U/CS)

	Caso clínico	Valores normales
NADH deshidrogenasa	2,720	1.882,5 ± 769,04
Succinato deshidrogenasa	12,6	10,3 ± 5,9
NADH citocromo C reductasa	49,2	37,5 ± 16,3
Succinato citocromo C reductasa	13,7	11,3 ± 7,0
Citocromo C oxidasa	14,5	76,9 ± 41,2
Citrato sintetasa	286,70	324 ± 166,5

El diagnóstico prenatal es tarea compleja y difícil, aunque posible^{12,13}. Sin embargo, los resultados de varias afecciones confirmadas en hígado o músculo que no han tenido expresión en fibroblastos hace que, en la actualidad, debamos ser muy prudentes en cuanto a la utilización de la enzimología en células del líquido amniótico y coriales para establecer el diagnóstico prenatal¹⁴.

Como resumen, se comunica un recién nacido con déficit aislado de COX, con una forma clínica multisistémica grave, en la que predominaba una encefalopatía grave desde el nacimiento y que falleció precozmente por miocardiopatía hipóxico-isquémica, lo que debe llamar nuestra atención sobre este tipo de patología neonatal. En estas formas, resulta fundamental la rapidez de nuestra actuación, para identificar la causa y poder asesorar convenientemente a los padres. La valoración diagnóstica exige un alto índice de sospecha clínica, y una actitud menos conservadora en la práctica de biopsia muscular, único medio en la actualidad para establecer el diagnóstico, sin olvidar el interés de los restantes estudios, que pueden ser de ayuda para apoyar o consolidar el diagnóstico, aunque sus resultados con frecuencia sean inconstantes y poco específicos.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Centro de Investigación del Hospital 12 de Octubre por su colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponsot G. Maladies mitochondriales. *Pédiatrie* 1991; 46: 515-520.
2. Jackson MJ, Schaefer JA, Jonhson MA, Morris AAM, Urnbul DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease: a study of 51 patients. *Brain* 1995; 118: 339-357.
3. Lombes A, Romero NB, Touati G, Frachon P, Cheval MA, Giraud M et al. Clinical and molecular heterogeneity of cytochrome c oxidase deficiency in the newborn. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 286-289.
4. Caruso U, Adami A, Bertini E, Burlina AB, Carnevale F, Cerone R et al. Respiratory-chain and pyruvate metabolism defects: Italian collaborative survey on 72 patients. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 143-148.
5. Zeviani M, Peterson P, Servidei S. Benign reversible muscle cytochrome c oxidase deficiency: a second case. *Neurology* 1987; 37: 64.
6. García Silva MT. Citopatías mitocondriales: aspectos clínicos. *Rev Neurol* 1994; 22: 182-185.
7. García Silva MT, Bonnefont JP, Rotig A, Romero N, Vassault A, Colonna A et al. Las enfermedades de la cadena respiratoria en la infancia. Presentación clínica y diagnóstico. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 421-430.
8. Tulinjus MH, Holem E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. I. Biochemical and morphologic investigations. *J Pediatr* 1991; 119: 242-250.
9. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 1175-1212.
10. Moraes CT, Shanske S, Trischler HJ. mtDNA depletion with variable tissue expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 492-501.
11. Von Kleist-Retzow JCH, Cormier-Daire V, De Lonlay P, Parfait B, Chretien D, Rustin P et al. A High Rate (20-30%) of parental consanguinity in cytochrome oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1988; 63: 428-435.
12. Bourgeron T, Chretien D, Amati P, Rotig A, Munnich A. Expression of respiratory chain deficiencies in human cultures. *Neuromuscul Disord* 1992; 3: 605-608.
13. Wanders RJ, Wijburg FA, Ruitenbe Sengers RC, Bakkeren JA et al. Prenatal diagnosis of systemic disorders of the respiratory cultured amniocytes and chorionic villus fibroblasts by studied formation of lactate and pyruvate from glucose. *J Inher Metab Dis* 1992; 15: 84-91.
14. Munnich A, Sadubray JM. Les cytopathies mitochondriales. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 163-166.