

Síndrome de Leigh: Revisión bibliográfica. Leigh Syndrome: Bibliographical Review.

Sofía Gamboa Miranda¹, Carlos Mario Sequeira Quesada².

¹ Médica general, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.

² Médico residente del posgrado de Neurología. San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Sofía Gamboa Miranda sofigbm25@gmail.com

RESUMEN

Masculino de 68 años, con antecedentes personales patológicos de dislipidemia, El síndrome de Leigh es una enfermedad mitocondrial neurodegenerativa con manifestaciones bioquímicas y genéticas heterogéneas, caracterizado clásicamente por la tríada de regresión o disminución de la progresión del desarrollo psicomotor, hallazgos bilaterales simétricos en ganglios basales y anormalidades en la cadena respiratoria. Su inicio suele ser en los primeros dos años de vida y su progresión usualmente lleva a una muerte temprana. Su sospecha se basa en la clínica junto con hallazgos en estudios de laboratorio y de imágenes. Su diagnóstico definitivo se da con la identificación del gen mutado relacionado en el metabolismo energético involucrado. De momento no se tiene tratamiento curativo para esta patología, sin embargo, existen múltiples compuestos vitamínicos y antioxidantes que pueden ayudar a proveer una mejor calidad de vida en estos pacientes. El objetivo de esta revisión es de resumir la última información pertinente a este síndrome y proveer al clínico elementos clave para su reconocimiento y manejo.

Palabras clave: Síndrome de Leigh, Enfermedades mitocondriales, Encefalomielopatía necrotizante subaguda, Cadena Respiratoria.

Cómo citar:

Gamboa Miranda, S., & Sequeira Quesada, C. M. Síndrome de Leigh: Revisión Bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud/10.34192/cienciaysalud.v6i6.466

ABSTRACT

Leigh syndrome is a neurodegenerative mitochondrial disease with heterogeneous biochemical and genetic manifestations, classically characterized by the triad of regression or decreased progression of psychomotor development, bilateral symmetrical findings in the basal ganglia, and abnormalities in the respiratory chain. Its onset is usually in the first two years of life and its progression usually leads to early death. His suspicion is based on the clinic together with findings in laboratory and imaging studies. Its definitive diagnosis is given with the identification of the mutated gene related to the energy metabolism involved. Currently there is no curative treatment for this pathology, however, there are multiple vitamin and antioxidant compounds that can help provide a better quality of life in these patients. The objective of this review is to summarize the latest information pertinent to this syndrome and provide the clinician with key elements for its recognition and management.

Keywords: Leigh Syndrome, mitochondrial diseases, subacute necrotizing encephalomyelopathy, respiratory chain.

Recibido: 05/Abr/2022

Aceptado: 13/Dic/2022

Publicado: 19/Dic/2022



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales son un grupo clínico heterogéneo de desórdenes en los cuales hay un defecto en la producción de energía, específicamente en la cadena respiratoria mitocondrial (1, 2, 3, 4). Estas tienen diferentes genotipos y presentaciones clínicas que afectan individuos de todos los grupos etarios (2). Su incidencia es variable y se habla de 1 en 40000 nacimientos en algunas poblaciones (5, 6). Las poblaciones en las que se presenta con mayor frecuencia son Noruega, Islandia, Islas Faroe y Quebec, Canada (7, 8). Es un síndrome extremadamente raro en nuestra región.

Una de las presentaciones sindrómicas más comunes de enfermedades mitocondriales en niños es el síndrome de Leigh (SL), también conocida como encefalomielopatía necrotizante subaguda (9, 10). Este es un desorden neurodegenerativo con características clínicas que afectan múltiples órganos y con un riesgo aumentado de mortalidad temprana (2, 11). Es de inicio temprano y es causado por más de 95 mutaciones genéticas patogénicas en el ADN nuclear (nADN) y ADN mitocondrial (mtADN) (2). Se caracteriza por una triada de regresión o retraso en el desarrollo psicomotor, cambios específicos bilaterales en ganglios basales o tallo cerebral y un metabolismo anormal de la energía en las mitocondrias (2, 5, 10, 12). Afecta 1 de cada 40,000 nacimientos (2, 5).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la bibliografía actual disponible respecto a este síndrome y así proveer a los clínicos las generalidades más relevantes con respecto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Materiales y métodos.

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de referencias actualizadas sobre el Síndrome de Leigh con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultó como principal base de datos Google scholar, Pubmed, Clinical Key y se utilizaron como palabras claves: Síndrome de Leigh, enfermedades mitocondriales, encefalomielopatía necrotizante subaguda, cadena respiratoria. Se obtuvieron referencias sobre fisiopatología, manifestaciones clínicas, y tratamientos.

DESARROLLO

Fisiopatología

Las mitocondrias producen energía a través de la vía de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) (1, 11). Esto ocurre en la membrana mitocondrial interna y conlleva el paso de electrones a través de cuatro complejos que componen la cadena transportadora de electrones (CTE) (I-IV), la cual es la vía final del metabolismo aeróbico (11). Debido a esto, un error en la en algún paso de este proceso, afectaría a múltiples tejidos y órganos que son altamente dependientes del metabolismo aeróbico (3, 11). El SL puede estar asociado con deficiencias de cualquier enzima OXPHOS (2, 3, 8, 11). Las mutaciones causantes se pueden encontrar tanto en genes del nADN como en los del mtADN, ya que dentro de ambos se codifican las proteínas necesarias para el ensamblaje y funcionamiento de la cadena respiratoria (2, 3, 11). La deficiencia de cofactores de la CTE y alteraciones en el metabolismo del piruvato también son causas conocidas de SL (8, 11).

El flujo de electrones a través de la cadena respiratoria genera energía que se utiliza para transportar protones a través de la membrana mitocondrial interna (11). Este gradiente de protones, junto con el potencial de membrana mitocondrial negativo hacia adentro resultante a través de la membrana mitocondrial interna proporcionan el impulso necesario para que se lleve a cabo la síntesis de ATP por el complejo V (ATP sintasa) (Ver figura 1) (11).

La CTE consta de aproximadamente 90 subunidades diferentes las cuales forman los cuatro complejos enzimáticos y el complejo V de OXPHOS, donde el mtDNA codifica para 13 subunidades y el resto es codificado por el nADN (3, 11).

Cuando se da la transferencia de electrones al oxígeno molecular, se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) por la fuga de electrones en los complejos I y III causando estrés oxidativo en las células (11). Los defectos de la CTE producidos por mutaciones de mtADN o nADN afectan el potencial de membrana y la síntesis de ATP, y la consecuente interrupción de esta vía hace vulnerable a las células y los tejidos al estrés oxidativo (11).

La deficiencia de OXPHOS puede provocar acidosis láctica, por la acumulación del piruvato que posteriormente es metabolizado a lactato por la enzima lactato deshidrogenasa, o transaminado a alanina por la alanina aminotransferasa, lo que lleva a un aumento de estas dos sustancias en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque este hallazgo no siempre está presente (13, 14).

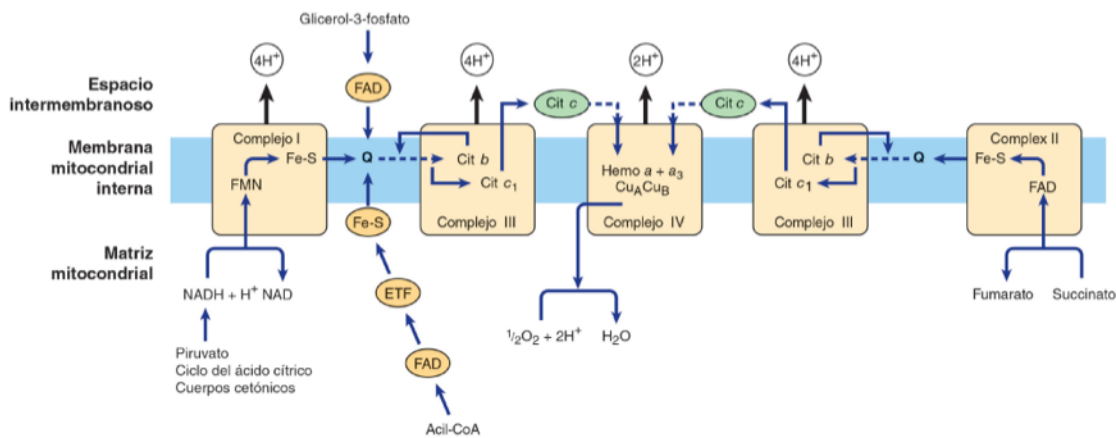


Figura 1. Cadena respiratoria mitocondrial. Fuente: Kennelly PJ, Botham KM, McGuinness OP, Rodwell VW. Flujo de electrones a través de los complejos de la cadena respiratoria, que muestra los puntos de entrada para reducir equivalentes de sustratos importantes. [Internet]. Access Medicina. McGrawHill; 2020 [citado 2022Dic13]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/book.aspx?bookid=3284>

Clínica

Aunque en el SL hay una gran heterogeneidad clínica y genética, los síntomas más prevalentes se correlacionan con la afectación de regiones cerebrales que suelen verse afectadas en imágenes (1, 5, 9, 11). Los pacientes con SL más comúnmente manifiestan una disminución progresiva de la función del sistema nervioso central por lesiones focales necrotizantes a nivel de ganglios basales, diencefalo, cerebelo o tallo cerebral (3, 4, 9, 12). El inicio del SL es usualmente desencadenado por cambios metabólicos seguidos de una pérdida de habilidades psicomotoras ya adquiridas (12).

Entre los síntomas más prominentes se encuentran debilidad, hipotonía, ataxia truncal, retraso en el desarrollo psicomotor (hasta en un 50% de los pacientes) (8), dificultades para alimentarse asociadas a disfagia, falla para progresar, problemas con la termorregulación y manifestaciones oftalmológicas, como nistagmos, estrabismo, atrofia óptica y oftalmoplejía (2, 4, 10, 11, 13, 14). Se ha visto también la presencia de crisis epilépticas (tanto generalizadas como focales) hasta en un tercio de estos pacientes (12). Además, en

pacientes con antecedentes de epilepsia, hay una mayor incidencia de exacerbaciones agudas y/o recaídas y se han asociado con una menor supervivencia y peor pronóstico (5, 11, 12).

Algunas manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central incluyen polineuropatía, miopatía, anomalías respiratorias, diabetes mellitus, baja estatura, hipertricosis, cardiomiopatía, anemia, insuficiencia renal, disfunción gastrointestinal, pérdida de la audición, retinitis pigmentosa, parálisis de pares craneales y escoliosis (8, 11).

La forma clásica del SL suele iniciar antes de los 2 años de edad, por lo que se considera una enfermedad de la infancia y de la niñez temprana (15) y suele desencadenarse por eventos agudos como una infección viral (14). En un 25% de los casos podría manifestarse en el periodo neonatal con hipotonía, epilepsia, distrés respiratorio, ataxia, acidosis láctica, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, contracturas y características dismórficas (2, 15). Más de un 50% de los casos se observan en pacientes dentro del primer año de vida, inclusive a los 6 meses de edad (5). Se ha visto que un 80.9% de los pacientes el inicio se daba antes de los 2 años de edad (5).

No existe una clasificación establecida para el inicio etario del SL, sin embargo, suele dividirse en SL de inicio temprano y SL de inicio tardío, utilizando el corte de 2 años de edad (5).

Existen diferencias en la frecuencia de síntomas cuando el inicio es temprano que cuando es tardío. Un retardo del desarrollo psicomotor es característico de casos de SL tempranos, mientras que la debilidad motora y ataxia lo son en el de inicio tardío (9, 15). La forma tardía se presenta además de manera más heterogénea con cambio en el comportamiento y síntomas psiquiátricos, deterioro intelectual, alteraciones del movimiento, cefalea, trastorno de la memoria o incluso imitando el fenotipo de esclerosis múltiple, donde en algunos casos de inicio adulto fue el diagnóstico inicial (15, 16).

El curso de la enfermedad usualmente culmina en la muerte del paciente alrededor de los 5 años, siendo la miocardiopatía (hipertrófica o dilatada), las arritmias cardíacas y la insuficiencia respiratoria de las principales causas de muerte en estos pacientes (5, 8).

Diagnóstico

Dentro de los principales estudios que se deben enviar ante una sospecha de SL, se encuentran el análisis de gases arteriales, lactato y piruvato, el perfil de glucosa y electrolitos, ya que estos permiten evaluar las posibles vías energéticas afectadas (3, 14, 15). Los pacientes con SL se pueden presentar con niveles normales o elevados de lactato y/o piruvato en plasma y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) y pueden presentarse con acidosis metabólica e hipoglicemia en estado de descompensación (3, 5, 11, 13, 14, 15).

Los perfiles de aminoácidos y ácidos orgánicos pueden dar indicios de la causa subyacente (4, 15). El perfil de aminoácidos en plasma puede mostrar alteraciones en la alanina o citrulina (14). La alanina se produce en respuesta a niveles elevados de lactato y la citrulina está disminuida en una variante específica del síndrome (15), específicamente en la mutación T8993G del mtADN (14).

El análisis de ácidos orgánicos en orina podría mostrar aciduria láctica e intermediarios del ciclo de Krebs (3, 4, 14), esto probablemente debido a la oxidación de ácidos grasos de cadena corta. Este puede revelar un patrón específico de ácidos en la orina que sugiere la vía específica afectada o incluso intermediarios del ciclo de ácidos tricíclicos, que a menudo están presentes en defectos mitocondriales (3, 4, 14). La identificación de ácido metilmalónico o ácido propiónico elevado sugiere otros tipos específicos de síndrome de Leigh o acidemias orgánicas (14).

Metabolitos específicos en el plasma, como el pirofosfato de tiamina (TPP), podría permitir un diagnóstico de deficiencia del transportador de tiamina debido a mutaciones en el gen TPK1, lo cual es una causa tratable

de SL (4, 10). En la evaluación del LCR, una dosis de tiamina libre ayudaría a investigar las deficiencias del transportador de tiamina, como SLC19A3, otra causa tratable de SL relacionada con la deficiencia del transportador de tiamina (4, 10, 15).

Los niveles de lactato representan el estado del metabolismo local siendo un hallazgo importante, ya que se relaciona sensiblemente con el metabolismo del sistema nervioso central (SNC) y es más específico que los niveles de lactato periférico que se encuentran bajo la influencia de muchos factores externos, como la forma de recolección de la muestra, el almacenamiento de material, entre otros (4, 15). Los niveles elevados también pueden identificarse en la espectroscopia, pero aún no se ha establecido la cantidad mínima que debe estar presente para ser identificada (1, 3, 4, 10, 14, 15). Sin embargo, en muchos casos asintomáticos o no diagnosticados, la espectroscopia puede mostrar una alteración precoz del metabolismo local y conducir la investigación hacia la etiología metabólica (15).

A nivel histopatológico, en el SL se observan a nivel macroscópico lesiones focales, simétricas, bilaterales y necróticas con decoloración gris-café o café-rojizas a nivel macroscópico (10). A nivel microscópico, las lesiones se caracterizan por vacuolización del neurópilo con una relativa preservación neuronal, asociada a desmielinización, gliosis y proliferación y engrosamiento vascular (1, 10).

En tejido muscular, también podría diagnosticarse una deficiencia de OXPHOS detectando la actividad deficiente de uno o más de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria (3, 11, 14). Lo más común es encontrar anomalías enzimáticas del complejo I o del complejo IV (11, 14). Esto ayudaría a guiar las pruebas genéticas moleculares posteriores de mtDNA o genes nucleares (3, 14, 15). Se suele utilizar el cuádriceps femoral o músculo sóleo, ya que por su alta demanda energética, se ven afectados frecuentemente en las enfermedades mitocondriales (5, 14). Pueden usarse fibroblastos de la piel, pero solo alrededor del 50% de los defectos de las enzimas de la cadena respiratoria identificados en el músculo esquelético también se identifican en los fibroblastos de la piel (14, 15).

Sin embargo, las biopsias musculares representan un procedimiento invasivo y esta no siempre es obligatoria para el diagnóstico, debido a que si el fenotipo clínico y bioquímico son altamente sugestivos de una determinada mutación, se debe realizar primero el análisis genético (3).

Las neuroimágenes típicamente muestran hiperintensidades simétricas en T2 en resonancia magnética (RM) de los ganglios basales y/o tallo cerebral y en TAC se observan como hipodensidades (3, 10, 14). Igualmente, la sustancia blanca, el tálamo, médula espinal y cerebelo pueden verse afectados (3, 5, 12, 15, 17). En el caso de T1, suele mostrar hipointensidad en las zonas anormales en T2, aunque, pueden observarse algunas zonas de hiperintensidad, así como cierto realce. Se ha visto además en T1 postcontraste una afectación selectiva del globo pálido con realce (15, 20). Se ha visto especialmente una afectación del estriado, sin embargo esto no es patognomónico del SL (6, 17). Estos hallazgos se relacionan directamente con la disfunción en la fosforilación oxidativa y a una generación menor de ATP (3). Las neuronas con mayor demanda de energía cuando hay una disminución de la reserva funcional de ATP desencadena una cascada de estrés que culmina en gliosis y vacuolación de tejido neuronal (18).

Además de la RM convencional, se debe realizar espectroscopia de resonancia magnética de protones (MRS). Un pico de lactato en las áreas involucradas o en el LCR son característicos de enfermedad mitocondrial y se ha demostrado que se correlaciona bien con otros marcadores de diagnóstico (3, 14, 15). Además, la determinación del lactato del SNC por MRS puede ser más sensible que la medición del lactato sérico (14).

Otro hallazgo descrito en los estudios de imágenes funcionales de pacientes con SL, es un aumento del flujo sanguíneo en episodios agudos, especialmente en el cuerpo estriado (18). Aún se desconoce exactamente la causa específica de este fenómeno, aunque se cree que durante los episodios agudos del SL, la falta

de energía en las células afectadas desencadena una cascada de eventos destinados a aumentar el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a las partes más exigentes del cerebro (18).

Análisis genético

Debido a la alta heterogenicidad fenotípica y genética de este síndrome, encontrar el defecto genético específico patológico puede ser complejo (1, 4, 9, 11). Hasta la fecha se han identificado más de 75 genes causales (11). El uso de la secuenciación de próxima generación (NGS, next generation sequencing), análisis del exoma completo (WES, whole exome sequencing) y el análisis bioinformático, han permitido descubrir gran cantidad de genes relacionados con el SL (4, 11). Los defectos genéticos nucleares asociados con la deficiencia del complejo I son los más frecuentes y las variantes patogénicas de NDUFS1 o NDUFS4 son los genes más afectados en la deficiencia de este complejo (2, 4).

En algunos casos, los pacientes pueden mostrar una combinación reconocible de rasgos característicos de síndromes mitocondriales específicos, lo cual sería motivo para indicar el análisis de la secuencia del gen sospechoso (3). Sin embargo, esto no es lo más común, por lo que tradicionalmente se debían secuenciar individualmente genes candidatos seleccionados basándose en la sospecha clínica y bioquímica (3, 4).

Sin embargo, en un estudio reciente de Lee et al. no se encontró una correlación significativa entre el fenotipo y el genotipo en los casos de SL analizados y en general no hay muchos estudios de cohortes grandes de correlaciones genotipo-fenotipo (4). Por lo que aún hay mucho por descubrir con respecto a la patogenia del SL, lo cual da oportunidad para realizar más estudios para en un futuro poder desarrollar opciones de tratamiento curativo y diseñar posibles estrategias terapéuticas.

Tratamiento

De momento no hay tratamiento curativo para el SL, ya que ningún tratamiento puede revertir el daño instaurado (5, 11, 19). Se han estudiado tratamientos cuyo objetivo consiste en mejorar la sintomatología, evitar la progresión de enfermedad, la descompensación clínica y mejorar la calidad de vida (5, 19). Estos buscan apoyar las vías alternativas de producción de energía, disminuir el estrés oxidativo, eliminar los metabolitos tóxicos y estabilizar u optimizar los complejos respiratorios mitocondriales residuales (19). Gran parte del tratamiento consiste en el manejo de la acidosis, las crisis convulsivas y la distonía. La acidosis se puede tratar con bicarbonato de sodio o citrato de sodio; las crisis epilépticas se tratan de acuerdo al perfil del paciente y las crisis ya sean focales o generalizadas (evitando el ácido valproico y barbitúricos, ya que afectan la cadena respiratoria); la distonía se trata con benzhexol, baclofeno, tetrabenazina o gabapentina; en casos refractarios con toxina botulínica (14, 21).

Se han desarrollado medicamentos que suplen componentes de la cadena respiratoria como coenzima Q (CoQ10), que administra aceptores de electrones artificiales como la vitamina C y K, y administra metabolitos y cofactores como carnitina, tiamina y riboflavina (5, 19).

En el caso de la tiamina, uno de sus transportadores está codificado por el gen SLC19A3, el cual se encuentra afectado en casos de SL y sus mutaciones pueden conducir a la enfermedad de los ganglios basales sensible a la biotina (BBGD) (9). La biotina es cofactor de las carboxilasas mitocondriales, incluida la piruvato carboxilasa y la tiamina es un cofactor de las α -cetoácidos deshidrogenasas, incluido el complejo piruvato deshidrogenasa (PDHC) (19). Diversos estudios han probado la suplementación conjunta de biotina y tiamina, donde se ha visto mejoría clínica, radiológica y una posible prevención del deterioro en pacientes con mutaciones en dicho gen (4, 9). Esto especialmente en tratamiento con altas dosis, en ciertos casos en combinación con otros medicamentos y suplementándose lo antes posible (4, 9).

En pacientes con SL, se han reportado casos con resultados prometedores para un tratamiento con derivados sintéticos de la coenzima Q10, la idebenona y el EPI-743 (2, 9, 11). La idebenona se ha utilizado principalmente

como tratamiento para la neuropatía óptica hereditaria de Leber, pero se ha probado como tratamiento para el SL y se ha visto que posee una mejor absorción (11). Se cree que el EPI-743 tiene mejores propiedades farmacológicas y es más potente que la propia coenzima Q10 y se ha mostrado prometedor en la reversión de la SL en pacientes con diferentes mutaciones del ADNmt (2, 11). Sin embargo, se necesitan realizar estudios aleatorizados con doble ciego para valorar de una mejor manera su efectividad.

En pacientes con SL que presentan crisis epilépticas, también es necesario considerar fármacos antiepilépticos (15), evitando los fármacos antes mencionados (ácido valproílico y barbitúricos). El tratamiento con biotina ha mostrado mejoras en la ataxia y convulsiones en pacientes con deficiencia de biotinidasa producto de mutaciones en el gen *BTD* (9, 12).

Se ha observado una mejoría en los síntomas de enfermedades mitocondriales con el inhibidor del mTOR (mammalian target of rapamycin), Rapamicina (2, 11). Se cree que esta actúa induciendo un cambio metabólico de la glucólisis al metabolismo de los aminoácidos, reduciendo la acumulación de intermediarios glucolíticos (2, 11).

Sin embargo, la rapamicina posee efectos adversos que son importantes para considerar, como la inmunosupresión, la hiperlipidemia y la disminución de la cicatrización de heridas (2). Además, actualmente no está claro si la inhibición de mTOR sería beneficiosa para todos los pacientes con SL (2). Se necesitan más estudios para conocer en detalle los mecanismos involucrados, lo que a su vez es crucial para el desarrollo de otros fármacos más seguros que inhiban mTOR sin efectos adversos (2).

La mayoría de la evidencia de los tratamientos de SL se basa en reportes de casos y series de casos, lo cual genera una tendencia a que se publiquen los casos que responden al tratamiento (9). Sin embargo, estos ayudan a reconocer ciertas variantes genéticas de SL que responden muy bien a los tratamientos, lo cual puede ayudar a guiar el desarrollo de futuras terapias y ensayos clínicos (9).

En algunos defectos del metabolismo mitocondrial, cambios dietéticos como una dieta restringida en valina y la dieta cetogénica son parte del tratamiento (8, 15). También, la dieta cetogénica, la cual consiste en que el organismo utilice cuerpos cetónicos en lugar de glucosa como combustible celular (2, 9, 11, 15), mostró en estudios animales un aumento en el glutatión y en proteínas mitocondriales (11). Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el impacto de estas alternativas en el manejo de estos trastornos (11, 15).

Por otro lado, con el desarrollo de técnicas de reproducción asistida y la terapia génica, se encuentran en desarrollo nuevas opciones de tratamiento para estas patologías (2, 15). Con estas se busca ayudar a madres conocidas portadoras de una mutación mitocondrial patogénica, para intervenir directamente en la expresión de genes en el núcleo celular o en las mitocondrias (2, 15). Esto se hace mediante la edición mtADN mutante o mediante la terapia de reemplazo mitocondrial (11). Sin embargo, muchas de estas técnicas siguen en desarrollo y requieren más estudios para obtener mejores resultados (11, 15).

CONCLUSIONES

El Síndrome de Leigh es un desorden neurodegenerativo, heterogéneo en su clínica y genéticamente, caracterizado por anomalías en la cadena respiratoria, produciendo deficiencias en la producción de energía y dando posteriormente variadas manifestaciones fenotípicas. El desarrollo de tecnología en el área de la genética ha permitido reconocer la heterogeneidad clínica y genética de esta enfermedad. Se requieren más estudios que den seguimiento a los pacientes con sospecha de dicho desorden para lograr una mejor homogeneización de la información disponible al respecto. Igualmente, de momento no se tiene una cura para este síndrome. Actualmente se utiliza un “cóctel de fármacos” para ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar sus síntomas. Este suele consistir principalmente de biotina, con o sin la adición de

tiamina (9). Aún faltan estudios que comprueben su efectividad real y de momento existen en desarrollo otras terapias cuya utilidad está por confirmarse.

Declaración de financiamiento

Este trabajo no presentó ningún tipo de financiamiento.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de intereses financieros ni personales que puedan influir en la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mauro Y, Ueda Y, Murayama K, Takeda A. A case Report of Leigh Syndrome diagnosed by endomyocardial biopsy. *European Heart Journal - Case Reports*. 2021;5(2).
2. Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse H-F, Hwu W-L, et al. Management of Leigh Syndrome: Current status and new insights. *Clinical Genetics*. 2018; 93 (6): 1131-40.
3. Chinnery PF. Primary Mitochondrial Disorders Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2021 Jul 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
4. Lee JS, Yoo T, Lee M, Lee Y, Jeon E, Kim SY, et al. Genetic heterogeneity in Leigh Syndrome: Highlighting treatable and novel genetic causes. *Clinical Genetics*. 2020;97(4):586-94.
5. Hong C-M, Na J-H, Park S, Lee Y-M. Clinical characteristics of early-onset and late-onset Leigh Síndrome. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11.
6. Lim AZ, Ng YS, Blain A, Jiminez-Moreno C, Alston CL, Nesbitt V, et al. Natural history of Leigh Syndrome: A study of disease burden and progression. *Annals of Neurology*. 2021;91(1):117-30.
7. Bchetnia M, Tardif J, Morin C, Laprise C. Expression signature of the Leigh syndrome French-Canadian type. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2022Feb5;30:100847.
8. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. *Pediatric Neurology*. 2008;39(4):223-35.
9. Tiet MY, Lin Z, Galo F, Jennings MJ, Horvath R. Targeted therapies for Leigh Syndrome: Systematic review and steps towards a 'treatabolome'. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021; 8(6): 855-897.
10. Walker MA, Miranda M, Allred A, Mootha VK. On the dynamic and even reversible nature of Leigh Syndrome: Lessons from human imaging and mouse models. *Current Opinion on Neurobiology*. 2022;72:80-90.
11. Bakare AB, Lesnefsky EJ, Iyer S. Leigh Syndrome: A tale of two genomes. *Frontiers in Physiology*. 2021;12.
12. Lim A, Thomas RH. The mitochondrial epilepsies. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2020; 24:47-52.

13. Ardissonne A, Bruno C, Diodato D, Donat A, Ghezzi D, Lamantea E, et al. Clinical, imaging, biochemical and molecular features in Leigh Syndrome: A study from the Italian network of mitochondrial diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1).
14. Thorburn DR, Rahman J, Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [Updated 2017 Sep 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
15. Schubert Baldo M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh Syndrome: A current look. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020; 15 (1).
16. McKelvie P, Infeld B, Marotta R, Chin J, Thorburn D, Collins S. Late-adult onset Leigh syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(2):195-202.
17. Alves CA, Teixeira SR, Martin Saavedra JS, Guimaraes Gonçalves F, Lo Russo F, Muraresku C, et al. Pediatric Leigh Syndrome: Neuroimaging features and genetic correlations. *Annals of Neurology*. 2020; 88(2):218-32.
18. Loiselet K, Ruzzenente B, Roux CJ, Barcia G, Pennisi A, Desguerre I, et al. Cerebral blood flow and acute episodes of Leigh Syndrome in neurometabolic discordes. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63(6):705-11.
19. Barcelos I, Shadiack E, Ganetzky RD, Falk MJ. Mitochondrial medicine terapias: Rationale, evidence and dosing guidelines. *Current Opinion in Pediatric*. 2020;31(6):707-18.
20. 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*. 2020;99(5).
21. Botham KM, Mayes PA. La cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. In: Harper: *Bioquímica ilustrada*. 32nd ed. McGraw Hill; 2022.