Enfermedades mitocondriales

Jesús Eirís Puñal, Carmen Gómez Lado, Manuel Oscar Blanco Barca, Manuel Castro-Gago

Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES

Las mitocondrias son organelas citoplasmáticas implicadas en la fosforilación oxidativa.

La cadena respiratoria mitocondrial (CRM) está compuesta por cinco complejos (Tabla I) y dos moléculas que actúan a modo de nexo de unión o lanzadera, la coenzima Q y el citocromo c.

La función mitocondrial está regulada por un doble sistema genético, uno propio, el DNA mitocondrial (ADNmt), integrado por 16569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la CRM (Tabla I); el otro –común al resto de la economía– el ADN nuclear (ADNn), implicado en la síntesis e importación de la mayor parte de sus proteínas. La procedencia exclusiva del óvulo del ADNmt condiciona que las enfermedades mitocondriales (EM) sigan un patrón de transmisión particular, bien de forma autosómica (dominante o recesiva) para las alteraciones que tienen lugar en el ADNn y vertical o materna para las alteraciones del ADNmt.

El amplio abanico de alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial, condiciona cuadros heterogéneos englobados bajo la denominación de *enfermedades mitocondriales*, reservándose el término *citopatías mitocondriales* para disfunciones de la cadena respiratoria mitocondrial. En su clasificación se han tenido en cuenta aspectos bioquímicos (Tabla II) o genéticos (Tabla III), siendo difí-

Tabla I. Complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Su acción y constituyentes principales. Entre paréntesis, el numero de péptidos codificados por el ADNmt

Complejo	Nombre	Constituyentes	Acción
I	NADH-CoQ oxidorreductasa	25 polipéptidos (7)	Oxidación NADH
II	Succinato CoQ oxidorreductasa	5 polipéptidos (0)	Oxidación sustratos FADH2 dependientes
III	QH2 citocromo C oxidorreductasa	11 subunidades (1)	Oxidación sustratos NADH y FADH2 dependientes
IV	Citocromo C oxidasa	13 subunidades (3)	Transfiere equivalentes reductores del Citocromo C al oxígeno molecular
V	ATP sintasa	2 subunidades 12-14 polipéptidos (2)	Convierte gradiente transmembrana en energía (ADP pasa a ATP)

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Tabla II. Clasificación de las EM por defectos del metabolismo energético
Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
Defectos del metabolismo del piruvato
Déficit de piruvato carboxilasa (PC)
Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH)
Defectos del ciclo de Krebs
Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación
Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
Déficit de complejos I-V
Deficiencia primaria de coenzima Q10

Tabla III. Clasificación genética de las EM
Alteraciones del ADNmt
Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
Mutaciones puntuales (herencia materna)
Alteraciones del ADNn
Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales
– Mutaciones en genes para subunidades de la CRM (complejos I y II) (AR)
– Mutaciones en proteínas ancilares (complejos III, IV y V) (AR)
Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)
Alteraciones en la comunicación intergenómica
– Deleciones múltiples del ADNmt (AD, AR)
– Depleción del ADNmt (AR)
– Defectos en la traducción del ADNmt (AR)
Alteraciones en el medio lipídico
– Síndrome de Barth (XR)
Alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial
– Atrofia óptica (AD)
– CMT 2A
– Paraplejía espástica familiar (AR)

cil una clasificación que correlacione ambas con la clínica, por los motivos siguientes:

1. Una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos.
2. Un mismo fenotipo clínico puede obedecer a anomalías bioquímicas o moleculares diferentes.
3. La severidad de la afectación clínica no se correlaciona con la intensidad del déficit bioquímico.
4. Un órgano bioquímica y molecularmente afectado, aunque clínicamente silente en un momento determinado, puede manifestar su disfunción con la evolución del proceso.
5. El continuo descubrimiento de nuevas expresiones clínicas y de nuevos fundamentos genético-moleculares.

CLÍNICA DE LAS CITOPATÍAS MITOCONDRIALES

Si bien existen una serie de síndromes clínicos bien definidos, su característica principal es la heterogeneidad en sus manifestaciones, que viene en parte condicionada por los fenómenos de *heteroplasmia*, *segregación mitótica* y *efecto umbral*, de tal modo que cada tejido requiere un determinado porcentaje de mitocondrias afectadas para que se exprese el proceso. Así, la expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana y depende en gran medida de las proporciones de ADNmt normal y mutado que existen en un tejido en particular (heteroplasmia). El *efecto umbral* representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que se produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Prácticamente, cualquier síntoma o constelación de síntomas relacionados con afectación de cualquier órgano o tejido puede ser reflejo de disfunción mitocondrial, siendo especialmente sugerentes los hechos siguientes:

1. Evidencia de trastorno multistémico progresivo, que afecte en proporción y cronología variable al SNC, sistema nervioso periférico, ojos, audición, musculatura estriada y corazón.
2. Oftalmoplejía externa progresiva, en especial si va asociada a retinitis pigmentaria.
3. Asociación de polimioclonías y ataxia
4. Existencia de ataxia cerebelosa con trastornos sensoriales propioceptivos.
5. Debilidad muscular e intolerancia al ejercicio asociada a un síndrome neurológico.
6. Episodios neurológicos recurrentes y parcialmente progresivos (stroke-like), tales como hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical o migraña.
7. Síndrome de talla baja y déficit de audición progresivo.

En la Tabla IV se hace una aproximación a los principales signos y síntomas de las citopatías mitocondriales, relacionándose con la edad en el momento de su presentación, especificándose además los principales síndromes clínicos reconocidos.

DIAGNÓSTICO

Se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de anamnesis y exploración física y apoyada inicialmente por los resultados de exploraciones complementarias generales y más adelante, específicas de disfunción mitocondrial. Una posible herencia materna puede sugerirse por la presencia de "signos blandos", como talla corta, sordera y migrañas en miembros de la rama materna. Las exploraciones habitualmente necesarias para establecer el alcance del proceso a estudio incluyen el examen de fondo de ojo, EEG, potenciales evocados auditivos, potenciales somatosensoriales, potenciales evocados visuales, electrorretinograma, EMG y estudio electroneurográfico así como pruebas de neuroimagen, en concreto TAC cerebral y, especialmente, RM cerebral, pudiendo ser muy útil la RM espectroscópica. Señales hiperintensas bilaterales en los núcleos de la base son típicas de síndrome de Leigh; lesiones tipo infarto en los hemisferios cerebrales posteriores están presentes en el MELAS, mientras que señales difusamente anormales de la sustancia blanca cerebral se visualizan en el síndrome de Kearn-Sayre. Las calcificaciones de los ganglios de la base son comunes en MELAS y síndrome de Kearn-Sayre.

El estudio metabólico inicial se orientará a la demostración de una alteración en el estado de oxidorreducción plasmática, evidenciable en la mayoría de los casos. Incluirá:

a) *Determinación de ácido láctico y pirúvico en sangre y, eventualmente*, en especial si predomina la afectación del SNC, *en LCR*. Una muestra aislada normal en ayunas no descarta una disfunción mitocondrial y es preferible la valoración del comportamiento del ácido láctico tras maniobras de provocación como: a) una hora después de la ingesta del desayuno habitual (en nuestra experiencia hemos encontrado significativo un aumento de ácido láctico superior a 5 mg/dL con respecto al basal); b) tras la administración de 1,5 g/Kg de glucosa por vía oral o, c) tras la realización de un ejercicio físico leve-moderado (20 minutos de ejercicio, con una FC de

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

Tabla IV. Principales signos, síntomas y síndromes específicos en relación con la edad.

	RN ó prenatal – 1 mes	1 mes – 1 año	1 años – 10 años	10 años – 20 años
Síntomas o signos principales - Cualquiera puede ser el de presentación. - Aislados o combinados en distintas asociaciones.	Hipotonía central o periférica Encefalopatía Defecto crecimiento Insuficiencia hepática Miocardiopatía Trastorno alimentario Trastorno hematológico Dismorfia facial Hipoventilación Apneas Convulsiones Microcefalia Ptosis palpebral	Debilidad miopática Retraso psicomotor Defecto crecimiento Trastorno hematológico Regresión neurológica Convulsiones Trastorno gastrointestinal Coma Alteraciones oculares	Debilidad miopática Intolerancia ejercicio Ptosis palpebral Oftalmoplejía Regresión neurológica Convulsiones Defecto crecimiento Retraso psicomotor Ataxia Diabetes Miocardiopatía Disfunción neurológica intermitente Hipoacusia neurosensorial Retinitis pigmentaria Trastorno hematológico Síndrome malabsorción Otros trastornos endocrinos	Debilidad miopática Intolerancia ejercicio Oftalmoplejía Convulsiones Atrofia óptica Retinitis pigmentaria Regresión neurológica Miocardiopatía Migraña Ataxia Hipoacusia neurosensorial
Síndromes principales		Leigh MILS Alpers Pearson Déficit benigno de la CIT-C oxidasa	MERRF MELAS Kearns-Sayre NARP MNGIE CPEO Pearson Miopatía Miocardiopatía	CPEO LHON MERRF MELAS Kearns-Sayre MNGIE NARP Leigh

Leigh: Encefalomielopatía necrosante subaguda; MILS: Síndrome de Leigh con herencia materna; Alpers: Poliodistrofia con crisis convulsivas recalcitrantes; MERRF: Encefalopatía mioclónica con RRF; MELAS: Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales; Kearns-Sayre: Oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentaria y al menos 1 de: síndrome cerebeloso, hiperproteinorraquia o bloqueo cardíaco, con inicio antes de los 20 años; NARP: Neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinitis pigmentaria; MNGIE: Neuropatía gastrointestinal mitocondrial con encefalopatía; CPEO: Oftalmoplejía externa progresiva, con o sin ptosis palpebral; Pearson: Anemia siderobástica, neutropenia, trombopenia e insuficiencia pancreática exocrina; LHON: Atrofia óptica hereditaria de Leber.

130-140 lpm pueden triplicar el lactato basal en condiciones normales, multiplicándose por 10 en algunos casos de disfunción mitocondrial).

b) *Relación láctico/pirúvico*. Indicador del estado redox citoplasmático. Un valor inferior a 20 puede indicar defectos a nivel del complejo piruvato deshidrogenasa o de las enzimas gluconeogénicas, mientras que un cociente sostenidamente elevado (mayor de 20 y especialmente de 25) sugerirán una deficiencia de piruvato carboxilasa o un defecto de la cadena respiratoria mitocondrial.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

c) *Relación hidroxibutirato/acetoacetato*. Indicador del estado redox intramitocondrial; su elevación también será indicativa de disfunción mitocondrial.

d) *Concentración plasmática de carnitina y sus fracciones*. Un incremento en la forma esterificada con descenso de la forma libre puede ser reflejo de un deficiente metabolismo intramitocondrial de los ácidos grasos.

e) *Cuantificación de aminoácidos en sangre*. Una alanina elevada en sangre y/o LCR se encuentra en especial en los déficits de PDH.

f) *Acidos orgánicos en orina*. Puede poner de manifiesto la existencia de aciduria dicarboxílica.

Las pruebas de confirmación diagnóstica tienen un doble objetivo, a) la demostración del defecto enzimático (déficit aislado o combinado de complejos de la CRM, déficit de piruvato deshidrogenasa o piruvato carboxilasa) y b) despistaje genético molecular de mutaciones, deleciones o depleción del ADNmt y de las alteraciones que se evidencien en el ADNn.

El estudio se efectúa a nivel tisular. El tejido de elección es el cultivo de fibroblastos para los trastornos de la betaoxidadación y del metabolismo del piruvato, mientras que en las citopatías mitocondriales lo es el músculo esquelético, por su accesibilidad y su elevada actividad enzimática oxidativa. Deben obtenerse varios fragmentos, de los que dos o al menos uno deben de congelarse inmediatamente a –70 a –80 ºC, previo paso por nitrógeno líquido. Engloba varios aspectos:

a) *Estudios morfológicos e histoenzimáticos*.

La tinción con tricrómico de Gomori modificado o mejor, por su sensibilidad, con succinatodeshidrogenasa (SDH) puede poner de manifiesto la existencia del marcador principal, las fibras rojo rasgadas o desestructuradas (RRF), indicativas de proliferación mitocondrial. En relación con este hallazgo hay que tener en cuenta 2 aspectos: 1) no constituyen un signo patognomónico, pues pueden estar presentes en algunas miopatías inflamatorias o distrofias musculares y 2), su ausencia no descarta patología mitocondrial, pues su presencia puede depender del momento evolutivo de la enfermedad o de la existencia de una baja proporción de DNA mutado que no implica una proliferación mitocondrial suficiente para formar RRF. También es conocido el hecho de que algunos procesos como NARP o LHON pueden cursar sin RRF.

La tinción para la actividad de COX muestra que las fibras RRF se acompañan frecuentemente por fibras COX negativas. La mayor parte de las RRF son COX negativas, pero no todas las fibras COX negativas son RRF, sugiriendo que el defecto enzimático precede a la proliferación mitocondrial.

b) *Microscopía electrónica*. Puede demostrar cambios estructurales en las mitocondrias aún en ausencia de RRF. Los hallazgos más sugestivos incluyen un incremento en el número y tamaño de las mitocondrias, crestas anómalas e inclusiones paracristalinas. También pueden observarse inclusiones lipídicas o de glucógeno. Su normalidad no excluye una citopatía mitocondrial.

c) Estudio bioquímico. Suele efectuarse en homogenado muscular (muestra previamente congelada). Tiene por objeto la valoración de la actividad de los diferentes complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

d) *Estudio genético*. Encaminado a la demostración de alteraciones en el ADNmt y en

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

el futuro también del ADNn. Los casos de transmisión materna deben de investigarse en búsqueda de mutaciones puntuales del ADNmt, mientras que en los casos esporádicos pueden estar en relación con deleciones-duplicaciones. Si la transmisión es dominante pueden existir de base deleciones múltiples, mientras que si es recesiva hay que descartar una posible depleción del ADNmt.

En la figura 1 se especifica un algoritmo diagnóstico para las EM.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico curativo para las EM

a) Medidas generales:

– Evitación de estrés térmico (fiebre o temperaturas bajas)

– Evitar ejercicio físico intenso. El ejercicio aeróbico puede mejorar la capacidad energética muscular. Si existe mioglobinuria inducida por ejercicio o fiebre se

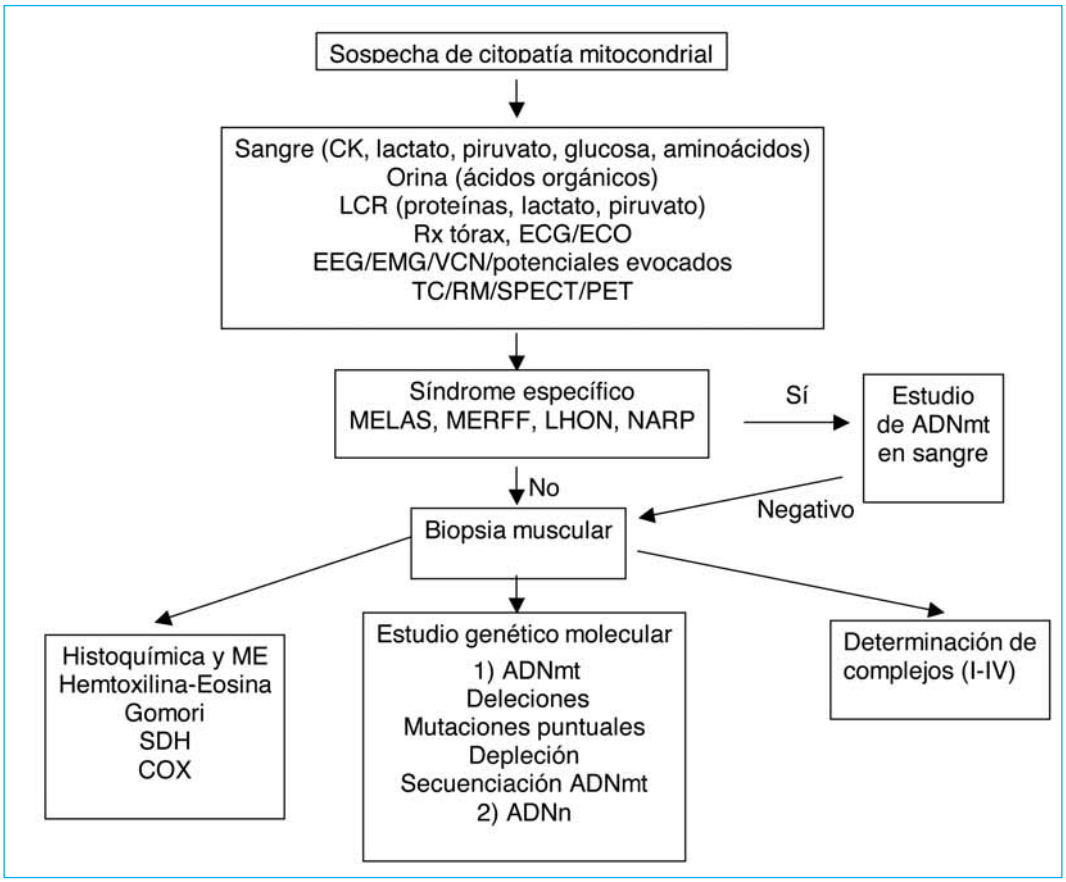

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las encefalomiopatías mitocondriales.

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

proveerá una adecuada hidratación y alcalinización urinaria.

– Evitación de fármacos depresores de la CRM (fenitoína, barbitúricos) así como inhibidores de la síntesis de proteínas mitocondriales (cloranfenicol, tetraciclinas) o del metabolismo de la carnitina (ácido valproico).

b) Medidas farmacológicas:

Coenzima Q_{10} (ubiquinona). Potente antioxidante que transfiere electrones desde los complejos I y II al citocromo C. Su uso se asocia a un beneficio indudable en casos de deficiencia primaria de ubiquinona y controvertido en los déficits de complejos, en los que se ha usado a dosis elevadas (150-300 mg/día) con resultados dispares, incluyendo acciones prooxidantes en especial en deficiencias de complejos III y IV. En estos casos, sería aconsejable su determinación previa, indicándolo sólo en casos de déficit. Dosis moderadas parecen prevenir el daño oxidativo y podrían mejorar la tasa de oxidación del NADH, por lo que su indicación principal sería en los defectos del complejo I.

Idebenona. Semejante a la CoQ_{10}. Atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene poder antioxidante. Se recomienda su uso en asociación a la CoQ10 en dosis crecientes, orales, de 30-120 mg/día en las formas encefalopáticas.

Vitaminas. En la deficiencia del complejo I se han usado altas dosis de riboflavina (200 mg/día) y de succinato sódico (2-4 g/día). En las deficiencias del complejo II, el tratamiento con vitamina K3 (60 mg/día) y C (2 g/día) mejora la fosforilación oxidativa. En las demás alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial se han comunicado observaciones aisladas de mejoría clínica y bioquímica mediante la administración de otras vitaminas, como tiamina (100 mg/día), niacinamida (200 mg/día) y riboflavina (200 mg/día), debido a que actúan como cofactores en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En la deficiencia del complejo IV puede ser eficaz el ácido lipoico (600 mg en 3 dosis/día) al aumentar la síntesis de ATP celular y facilitar la utilización y oxidación de la glucosa.

Corticosteroides e inhibidores de la monoaminoxidasa. Pueden ser eficaces, debido a que inhiben la peroxidación y a que protegen las membranas.

L-carnitina. Si se asocia deficiencia y/o insuficiencia de carnitina plasmática (carnitina estatificada/carnitina libre > 0.25), su administración (50-200 mg/kg/día en 4 dosis), mejora la debilidad muscular, la cardiomiopatía y ocasionalmente la encefalopatía.

L-Triptófano. A la dosis de 300-900 mg/día puede ocasionalmente ejercer mejoría del mioclonus y de la ventilación en algunos pacientes con MERRF.

Dicloroacetato sódico. A la dosis de 25-50 mg/kg/día, inhibe la síntesis hepática de glucosa y estimula su utilización por los tejidos periféricos, favoreciendo el descenso de ácido láctico en sangre y LCR por su efecto directo sobre el complejo de la PDH, mejorando el metabolismo oxidativo cerebral. Se debe usar en asociación a tiamina.

En algunos casos se han ensayado la creatina y la asociación parenteral de citocromo C con flavina mononucleótido y fosfato de tiamina.

PRONÓSTICO

Aunque habitualmente constituyen procesos degenerativos, pueden tener un curso crónico estacionario, en forma de manifestaciones

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/

neurológicas recurrentes e incluso mostrar una mejoría espontánea hasta la recuperación, como ocurre con el déficit benigno de COX. Habitualmente, el pronóstico es mejor en las formas miopáticas puras que en las encefalopáticas. El tratamiento en general no consigue más que un enlentecimiento del proceso natural, con algunas excepciones entre las que se encuentran procesos primarios de deficiencia en CoQ10 o carnitina.

Asesoramiento genético. Cuando la alteración reside en el ADNn (deleciones múltiples, depleción del ADNmt, defectos en la traducción del ADNmt, alteración en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales, alteraciones en el medio lipídico y alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial), la herencia es mendeliana. Para las deleciones múltiples puede ser autosómica recesiva o dominante y, para el resto, autosómica recesiva. Cuando se conoce el gen podrá posibilitarse un diagnóstico prenatal y, en las demás circunstancias, únicamente podrá alertarse sobre la existencia genérica del riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

De Vivo DC. The expanding clinical spectrum of mitochondrial diseases. Brain Dev 1993; 15: 1-22.

DiMauro S, Ho M. Mitochondrial encephalomyopathies. An update. Neuromuscul Disord 2005; 15: 276-86.

Castro-Gago M, Eirís J. Encefalopatías mitocondriales. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 9ª ed. Madrid, 2006. p. 1958-1968.

García Silva MT. Clasificación y aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. An Esp Pediatr 1996; 83: S285-290.

Arenas J, Cabello A, Campos Y. Bioquímica e histoquímica de las enfermedades mitocondriales. An Esp Pediatr 1996; 83: S290-292.

Campos Y, Martín MA, Arenas J. Genética molecular de las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial. Rev Neurol 2002; 35: 153-8.

Castro-Gago M, Novo MªI, Eirís J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales durante la infancia y adolescencia. Rev Neurol 1998; 26 : S92-98.

NOTAS

© Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2008. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/