

Compromiso multisistémico: ¿y si fuera una enfermedad mitocondrial?

Dra. Karin Kleinsteuber S.
Dra. Isabel Margarita López S.
Unidad de Neurología Pediátrica y de Adolescentes.
Departamento de Pediatría.
Clínica Las Condes.

Resumen

Las mitocondrias como organelos subcelulares claves en la generación de la energía son esenciales para la supervivencia de la vida humana. Sus alteraciones conocidas en la actualidad como enfermedades o citopatías mitocondriales se han constituido en la última década en un área de acelerado desarrollo que involucra a todas las especialidades de la medicina. Focos de estudio de especial interés son la herencia “no tradicional” de estos trastornos con un doble control genético (nuclear y mitocondrial); la expresión variable de estas enfermedades en distintos tejidos (multisistémicas o multitisulares) y el creciente diagnóstico de estos cuadros que parecen ser más frecuentes.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales (EM) son alteraciones innatas del metabolismo energético que incluyen defectos del metabolismo de piruvato, ciclo de Krebs, cadena respiratoria, fosforilación oxidativa y oxidación de ácidos grasos.

Luft describió hace 40 años el primer error innato del metabolismo energético (1) introduciendo el término “miopatía

mitocondrial”, aunque ya se conocían casos que habían sido definidos por sus anomalías bioquímicas consistentes en “acidemia láctica congénita”. La identificación posterior de una alteración estructural del músculo teñido con tricromo Gomori, consistente en la presencia de acúmulos mitocondriales que le dan el aspecto de fibras rasgadas o raídas (fibras rojas rasgadas o FRR), se incluyó como otro elemento característico de estos desórdenes. La acumulación gradual de casos y series de pacientes con EM ha puesto en evidencia que su frecuencia excede con mucho a lo inicialmente estimado y que su presentación clínica es amplia y compleja. En 1988 se hicieron los primeros reportes de EM asociadas a defectos del ADN mitocondrial (ADNm) (2, 3). En la actualidad se conocen más de 200 mutaciones puntuales, deleciones, inserciones y rearrreglos del ADNm con carácter patogénico asociados a un amplio espectro de EM. Sin embargo, se estima que alrededor del 90% de ellas se relaciona con mutaciones menos conocidas del ADN nuclear (ADNn) que afectan la función energética. En los últimos 20 años, las EM han dejado de ser una

Resumen

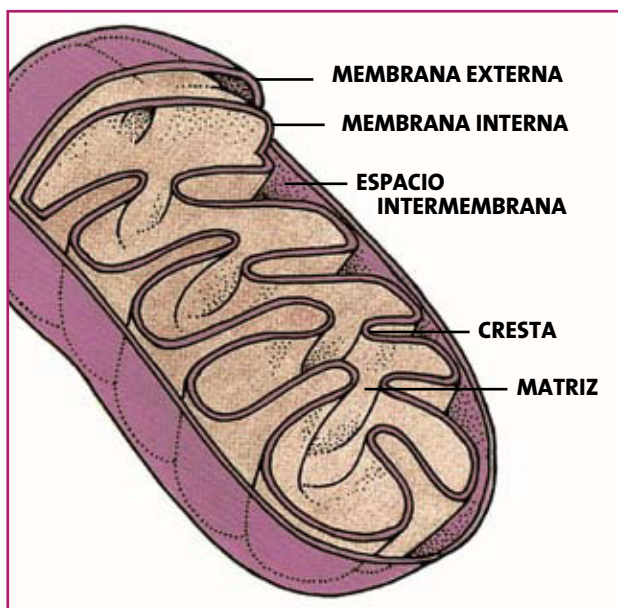


FIGURA 1: Estructura de la mitocondria.

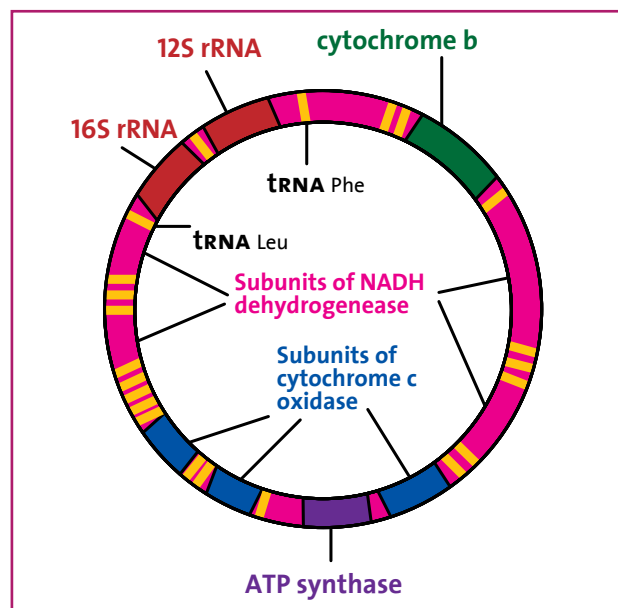


FIGURA 2: ADN mitocondrial, anillo constituido por 16569 pb.

curiosidad, para transformarse en un área de la medicina de enorme desarrollo cuyos principios deben ser familiares para el clínico.

MITOCONDRIA: ORIGEN, ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

La célula eucariota se desarrolló hace 2.700 millones de años. La adquisición de envolturas membranosas fue un paso crítico en la evolución de los organelos celulares que dio lugar a su complejidad característica. La hipótesis más aceptada es que estas células evolucionaron a través de su asociación simbiótica (endosimbiosis) con bacterias aeróbicas similares a la rickettsia. La mitocondria tiene un tamaño similar a una bacteria, se reproduce mediante escisión bipartita y contiene ADN propio que se replica cada vez que el organelo se divide. Su inclusión otorgó a la célula una enorme ventaja selectiva, la capacidad de realizar metabolismo oxidativo, un mecanismo eficiente de generación de energía (4).

La mitocondria se distribuye en forma ubicua, estando presente en cantidad de cientos a miles en todas las células del

organismo. Está rodeada por un sistema de doble membrana, externa e interna separadas por un espacio intermembranas. La membrana mitocondrial externa es una estructura completamente permeable con canales que permiten la difusión libre de moléculas pequeñas. El espacio intermembranas tiene consecuentemente una composición similar a la del citosol. La membrana mitocondrial interna forma numerosos pliegues o crestas que se extienden hacia el interior o matriz y que incrementan su superficie. Contiene más del 70% de las proteínas que intervienen en el proceso de fosforilación oxidativa así como en el transporte de metabolitos entre el citosol y la mitocondria. Constituye una barrera funcional puesto que es impermeable a la mayoría de los iones y moléculas pequeñas, propiedad crítica para mantener el gradiente de protones que dirige la fosforilación oxidativa. Finalmente en la matriz mitocondrial están contenidos el ADNm y las enzimas responsables de las reacciones centrales del metabolismo oxidativo (Figura 1).

La membrana interna y la matriz son los principales compartimentos funcionales de la mitocondria.

La mayor parte de la energía utilizable

obtenida de la degradación de hidratos de carbono o grasas deriva de los procesos metabólicos que ocurren dentro de la mitocondria, principalmente de la fosforilación oxidativa. El piruvato, producto terminal de la glicólisis aeróbica, es importado desde el citosol a través de la membrana mitocondrial interna por un transportador que intercambia piruvato por iones hidroxilos. El transporte de ácidos grasos requiere de un sistema más complejo que incluye dos enzimas: carnitín-palmitoil- transferasa (CPT) I y II, una molécula transportadora: L-carnitina y una translocasa: carnitín-acilcarnitina-translocasa. Los procesos de oxidación de piruvato y de β -oxidación de ácidos grasos ocurren en la matriz mitocondrial y resultan en un metabolito común, acetil-CoA. El acetil-CoA se oxida a CO_2 a través del ciclo de Krebs, vía final común y ruta principal del metabolismo oxidativo. Cada vuelta del ciclo genera un enlace de alta energía en forma de GTP que se utiliza en la síntesis de una molécula de ATP, además de tres moléculas del coenzimo nicotiamín-adenín-dinucleótido reducido (NADH) y una molécula del coenzimo flavín-adenín-dinucleótido reducido (FADH₂). Tanto en

la glicólisis como en el ciclo de Krebs la síntesis de ATP ocurre por transferencia directa al ADP de grupos fosfato de alta energía. La fosforilación oxidativa, proceso de producción de energía en forma de ATP y responsable de la mayor parte de la energía derivada del metabolismo oxidativo, ocurre en la cadena respiratoria mitocondrial localizada en la membrana mitocondrial interna. Durante este proceso los electrones de NADH y FADH₂ se combinan con O₂ y la energía liberada en el proceso genera ATP a partir de ADP. La gran cantidad de energía generada en esta reacción, se produce gradualmente mediante el paso de los electrones a través de una serie de transportadores que constituyen la cadena de transporte de electrones. Estos transportadores, ubicados en la membrana mitocondrial interna, están organizados en cuatro complejos multienzimáticos (I a IV) y dos moléculas pequeñas transportadoras de electrones: coenzima Q o ubiquinona y citocromo C. La energía derivada de las reacciones de transporte de electrones aporta a la síntesis de ATP, por la generación de un gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna. Un quinto complejo (V), es el encargado de acoplar la energía potencial almacenada en este gradiente a la síntesis de ATP en un proceso denominado acoplamiento oxidación/fosforilación. Se denomina cadena respiratoria a la unidad funcional constituida por la cadena de transporte de electrones y el complejo V.

GENÉTICA MITOCONDRIAL

El genoma mitocondrial (ADNmt) consiste en un anillo compacto de ADN formado por 16569 bp que codifica para 13 polipéptidos, dos ARN ribosomales (ARNr) y 22 ARN de transferencia (ARNt) (Figura 2). El ADNmt posee características que lo diferencian del ADN nuclear (ADNn): el ADNmt no posee intrones, de modo tal que las regiones que codifican son contiguas y su puntuación

es provista por genes de ARNt. La traducción de su información genética no obedece al código genético universal y requiere de ARNr y ARNt específicos. Su replicación es independiente del ciclo celular. Las 13 proteínas que codifica son componentes esenciales de los complejos I, III, IV y V del sistema de fosforilación oxidativa. Los componentes de complejo II en cambio, son codificados completamente por el ADNn. Por último, el ADNmt es altamente vulnerable a sufrir mutaciones, condición explicable por su proximidad a los complejos de la cadena respiratoria y a los radicales libres que éstos generan además de sistemas protectores y de reparación insuficientes.

Herencia mitocondrial: Todo el ADNmt de un individuo es heredado exclusivamente de su madre, el ADNmt paterno sufre de proteólisis cuando ingresa al ovocito. De este modo, la herencia de las mutaciones del ADNmt no es mendeliana, una mujer portadora de una mutación mitocondrial puntual la transmitirá a toda su progenie, pero sólo sus hijas pasarán a sus hijos (Figura 3). Cuando

una enfermedad se expresa en varones y mujeres de una familia sin evidencias de transmisión paterna, es muy sugerente de herencia mitocondrial. La gran variabilidad de expresión clínica de estas enfermedades determina que a menudo el modo de herencia no sea sencillo de establecer clínicamente.

El genoma mitocondrial es poliploide, es decir cada mitocondria contiene múltiples copias de ADNmt y cada célula desde cientos y hasta miles. Durante la mitosis, estas copias se distribuyen al azar en las células hijas. En un individuo normal todo el genoma mitocondrial es idéntico (homoplasmia). Cuando ocurre una mutación, se generan dos subpoblaciones de ADNmt que coexistirán en la misma célula (heteroplasmia). Se ha sostenido que éstas segregan al azar en las células hijas que contendrán por lo tanto proporciones variables de ADNmt mutante (segregación mitótica). Sin embargo, hay evidencia experimental reciente que apoya la existencia de un control nuclear de este proceso (5). La expresión fenotípica de la enfermedad ocurrirá cuando se

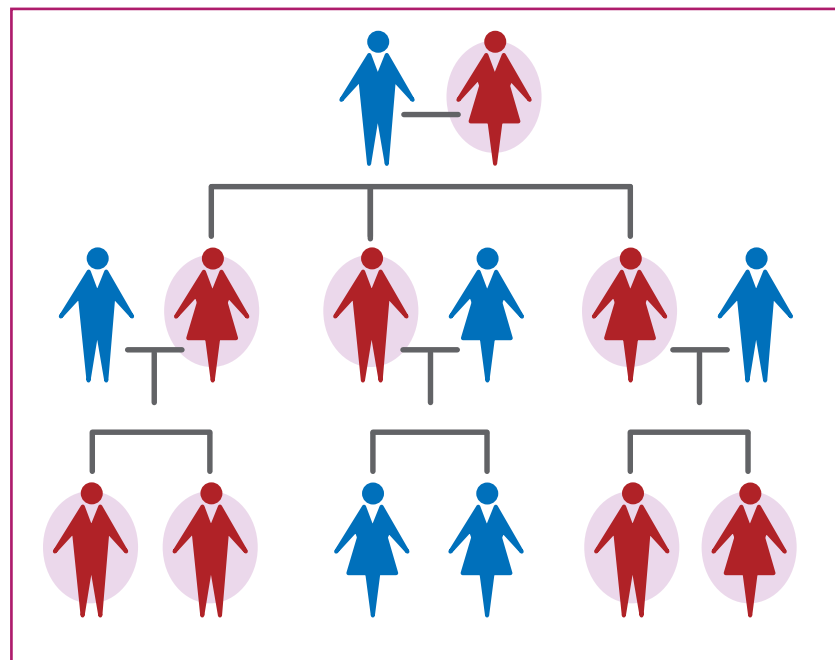


FIGURA 3: Herencia mitocondrial, caracterizada por transmisión por vía materna, que afecta a varones y mujeres en generaciones sucesivas

alcanza un número crítico de este ADNmt mutante en un tejido particular, capaz de afectar su funcionamiento (efecto umbral). Este umbral generalmente se alcanza cuando un 60-90% del ADNmt de una célula es mutante y refleja la incapacidad del ADNmt normal de compensar al alterado. La proporción requerida para afectar el funcionamiento es dependiente del tejido afectado, sin embargo otros factores como edad y sexo también contribuyen al proceso de la enfermedad. Estas características de heteroplasmía, segregación mitótica y efecto umbral explican la gran variabilidad fenotípica de

las enfermedades mitocondriales que se originan en mutaciones puntuales, delecciones o rearrreglos del ADNmt.

Como se ha señalado previamente, la disfunción mitocondrial también puede originarse en mutaciones de genes nucleares, grupo de condiciones en franca expansión en los últimos cinco años. Se ha descrito mutaciones nucleares que afectan componentes estructurales y el ensamblaje de factores de la fosforilación oxidativa, y otras que alteran la estabilidad del DNA mitocondrial y la biogénesis de la mitocondria. Las enfermedades mitocondria-

les causadas por mutaciones del ADNn se describen en pedigreos con herencia mendeliana autosómica recesiva o dominante y el fenotipo es homogéneo (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las alteraciones del metabolismo mitocondrial pueden afectar cualquier tejido especialmente los de mayor demanda energética, de modo que las manifestaciones clínicas de estos trastornos son múltiples y variables. Se pueden manifestar en un individuo como síntomas derivados de la disfunción de distintos órganos o sistemas (nervioso, cardíaco, renal, endocrino, digestivo, visual, auditivo, etc.) (**Tabla 1**).

Según el fenotipo clínico que adopte la enfermedad, podemos hablar de *Fenotipos Restringidos* cuando existe sólo un síntoma o hay síntomas restringidos a un sólo sistema o tejido. Lo que ocurre por ejemplo en la hipoacusia sensorioneural aislada, la epilepsia mioclónica de origen mitocondrial o algunas formas de miopatía mitocondrial con síntomas únicamente musculares. O bien de *Fenotipos Multisistémicos* cuando existen diferentes combinaciones de compromiso de dos o más sistemas.

Entre los tejidos que habitualmente se comprometen, uno de los de mayor gasto energético, y por tanto más vulnerable, es el sistema nervioso, de donde podemos tener variados tipos de compromiso neurológico (**Tabla 2**).

Estos síntomas no aparecen obligadamente en forma simultánea sino que pueden irse agregando a lo largo de la vida; o bien presentarse distintas combinaciones de síntomas en una familia.

De esta manera, debe sospecharse una enfermedad mitocondrial en casos de asociación no explicada de síntomas derivados del compromiso de diferentes tejidos, en un mismo individuo o en una misma familia.

TABLA 1/ Manifestaciones Multisistémicas de las Enfermedades. Mitocondriales:

- **Síntomas generales:** retraso desarrollo pondoestatural, fatiga, síntomas respiratorios episódicos que incluyen disnea intermitente.
- **Síntomas derivados de compromiso de sistema nervioso central (SNC) y periférico** (ver tabla 2).
- **Síntomas derivados de compromiso sensorial:** retinopatía, atrofia óptica, hipoacusia.
- **Síntomas derivados de compromiso renal:** Glomerulopatía, síndrome de Fanconi.
- **Síntomas digestivos:** vómitos o diarreas episódicas, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, pseudobstrucción intestinal, megacolon retardo en el vaciamiento gástrico, constipación.
- **Síntomas endocrinológicos:** diferentes endocrinopatías, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, déficit hormona crecimiento.
- **Síntomas cardíacos:** relacionados a arritmias, miocardiopatía, síncope.
- **Síntomas psiquiátricos:** esquizomorfos.
- **Síntomas hematológicos:** Síndrome de Pearson: anemia sideroblástica, pancitopenia, vacuolización de células hematopoyéticas y deficiencia pancreática exocrina (7).
- **Ocurrencia en una familia de:** muertes inexplicadas, hipoacusia, cardiomiopatía, siguiendo habitualmente un patrón de herencia materna.
- **Ocurrencia en una misma familia de individuos con distintas enfermedades** derivados de compromiso de sistemas no embriológicamente relacionados.

TABLA 2/ Manifestaciones Neurológicas de las Enfermedades. Mitocondriales:

- Trastornos paroxísticos (migraña, epilepsia, síncope, vómitos).
- Trastornos del movimiento (disonías, parkinson, espasticidad).
- Déficit neurológicos focales (que siguen un perfil vascular).
- Episodios tipo AVE "stroke-like" especialmente en menores de 40 años.
- Encefalopatías recurrentes.
- Demencia.
- Oftalmoplejia (ptosis).
- Síntomas derivados de compromiso de sistema nervioso periférico (miopatía o neuropatía): Intolerancia al ejercicio, debilidad muscular (puede ser intermitente), dolor neuropático, arreflexia, trastornos de la sudoración con alteración en la regulación de la temperatura, etc.

SÍNDROMES MULTISISTÉMICOS:

Las combinaciones de síntomas originados en compromiso de múltiples tejidos configuran diversos síndromes denominados en base a los síntomas más prominentes, y entre ellos destacan (8):

1) *Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas Rasgadas (MERRF)*

Causado generalmente por la mutación A8344G en el ADNmt, se presenta a cualquier edad con: epilepsia mioclónica, ataxia y miopatía con presencia de una alteración característica en la biopsia muscular como son las fibras rojas rasgadas (FRR). Se asocia habitualmente a demencia, neuropatía periférica, miopatía, atrofia óptica, sordera y disfunción tubular renal (9).

2) *MELAS (Encefalomiopatía Mitocondrial con Acidosis Láctica y episodios tipo Accidentes Vasculares Cerebrales)*: Se caracteriza por episodios tipo accidente cerebrovascular que ocurren generalmente en jóvenes, con acidosis láctica persistente o al menos durante el episodio, asociado a veces a miopatía, demencia o ambas. Otros elementos frecuentes son: desarrollo psicomotor precoz normal, cefalea hemicránea recurrente y/o vómitos episódicos, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular, hipoacusia sensorineural, alteraciones endocrinas (diabetes, talla baja, hipoparatiroidismo), alteraciones conductuales, manifestaciones psiquiátricas (cuadros esquizomorfos), miocardiopatía y trastornos digestivos episódicos.

El estudio neurorradiológico en el episodio, muestra áreas hipodensas en la tomografía e hiperintensas en T2 en resonancia magnética, habitualmente de ubicación posterior, pero a diferencia del ACV isquémico no corresponden a un territorio vascular determinado y no se modifican con el medio de contraste paramagnético (10).

Los episodios tipo accidente cerebrovascular (ACV) en MELAS pueden no pre-

sentarse en pacientes oligosintomáticos. En 80% de los casos el análisis genético en sangre confirma una mutación del nucleótido 3243 del RNA de transferencia, con cambio de A por G: (MELAS A3243G) y en el 20% restante, otras mutaciones.

3) *Oftalmoplejia externa progresiva crónica (CPEO)*

Se caracteriza por ptosis palpebral y oftalmoparesia simétrica, asociada a signos de compromiso muscular proximal de curso lento y progresivo.

4) *Síndrome de Kearns-Sayre (SKS)*

Causado por deleciones del ADNmt. Se manifiesta por oftalmoplejia externa progresiva, retinopatía pigmentaria de inicio precoz (antes de los 20 años), compromiso cerebeloso, bloqueos de conducción cardíaca, (manifestados por síncope, paro e insuficiencia cardíaca) e hiperproteorraquia (>100 mg/dL). Otros elementos asociados son los endocrinos: retraso puberal, talla baja, diabetes mellitus e hipoparatiroidismo. En las neuroimágenes pueden encontrarse hipodensidades o calcificaciones en los ganglios de la base (11). Los defectos de la conducción son causa de muerte frecuente, por lo que su sólo diagnóstico indica colocación de marcapaso (12).

5) *Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON)*

Se inicia entre los 20 y 30 años con rápida disminución de agudeza visual uni o bilateral, asociada a temblor, ataxia, compromiso cordonal posterior, corticoespinal, y/o medular, neuropatía periférica, distonía, sordera, deformidades esqueléticas y encefalopatía infantil. El fenotipo varía según sexo y tipo de mutación (13).

6) *Neuropatía, Ataxia y Retinitis Pigmentosa (NARP)*

Se caracteriza por neuropatía sensitiva, ataxia cerebelosa, retinitis pigmentosa y compromiso variable del sistema nervioso central: retraso del desarrollo psicomotor, demencia, convulsiones.

7) *Síndrome de Wolfram*

También conocido por la sigla DIDMOAD, se caracteriza por la asociación de diabetes insípida, diabetes mellitus insulino dependiente, atrofia óptica y sordera (14).

8) *Síndrome Mioneurogastrointestinal (MNGIE)*

En este síndrome también conocido bajo las siglas de POLIP (polineuropatía, oftalmoplejia, leucoencefalopatía y pseudo obstrucción intestinal) se asocian polineuropatía sensorimotora, oftalmoplejia, pérdida de peso, gastroparesia, y pseudo-obstrucción intestinal, con diarreas crónicas recurrentes. Se han detectado en estos pacientes deleciones múltiples del ADNmt y desde el punto de vista enzimático: defectos del complejo I y/o IV mitocondrial (15).

9) *Síndrome de Leigh o Encefalopatía Necrotizante Subaguda (16)*

Se presenta en el lactante o preescolar con regresión del desarrollo psicomotor, ataxia, atrofia óptica, oftalmoplejia, nistagmo, distonía, signos piramidales y trastornos respiratorios. Se asocia a hiperintensidades bilaterales de los ganglios basales, cerebelo y troncocefálico en T2 en resonancia magnética. Este cuadro puede ser causado por deficiencias en distintas enzimas y por alteraciones genéticas en ADN nuclear y mitocondrial.

SÍNDROMES ASOCIADOS A ALTERACIONES DE LOS COMPLEJOS ENZIMÁTICOS DE LA CADENA RESPIRATORIA (17).

Desde el punto de vista bioquímico, se han descrito diferentes fenotipos asociados a la deficiencia de cada complejo enzimático de la cadena respiratoria:

a) *Deficiencia del Complejo I*: Tiene tres formas de presentación: acidosis láctica congénita con compromiso muscular y miocárdico de curso fatal; forma miopática con intolerancia al ejercicio, de inicio variable; y una forma multisistémica

con oftalmoplejia, convulsiones, demencia, ataxia, movimientos involuntarios, epilepsia y Síndrome de Leigh (18).

b) Deficiencia del complejo II: Se presenta en la infancia con retraso de crecimiento y psicomotor, miopatía, acidosis láctica, insuficiencia respiratoria, ataxia y mioclonías; y en la adultez con miopatía, intolerancia al ejercicio y mioglobulinuria. Relacionado a este complejo, la deficiencia de Coenzima Q10 puede producir convulsiones, retraso psicomotor, ataxia, mioglobulinuria recurrente y FRR en la biopsia (19).

c) Deficiencia del complejo III: Se presenta como encefalomiopatía grave en el lactante, o con síntomas multisistémicos tardíos (20).

d) Deficiencia del complejo IV: Su expresión clínica depende de la cantidad de ADNmt mutante presente en los tejidos, si ésta es baja puede ser asintomática, pero si ésta es mayor puede manifestarse por acidosis láctica, Fanconi, cardiomiopatía retinopatía, ataxia, atrofia cerebelosa u olivopontocerebelosa, neuro y/o miopatía.

e) Deficiencia del complejo V: Se manifiesta como una miopatía de inicio congénito y lenta progresión con FRR en la biopsia.

TRASTORNOS POR

DEPLECIÓN DEL ADNMT:

Corresponden a cuadros de herencia au-

tosómica recesiva, que se presentan en el recién nacido y lactante con oftalmoplejia, hipotonía, compromiso hepático, y acidosis láctica asociados a una disminución del número de copias de ADNmt en los tejidos, evidenciado mediante Southern blot. (21).

Otras expresiones fenotípicas descritas son las deficiencias combinadas de complejos.

ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES:

Hay diferentes exámenes que podemos separar en exámenes de aproximación y exámenes que confirman el diagnóstico. La **Tabla 3** resume la orientación diagnóstica a considerar ante la sospecha de una citopatía mitocondrial.

EXÁMENES DE APROXIMACIÓN:

A) EN SANGRE, ORINA Y/O LCR:

1) Ácido láctico y pirúvico en sangre y LCR: La acidosis láctica es un elemento frecuente en estos trastornos. Para su determinación es esencial la técnica de punción, prefiriéndose la medición arterial que es más confiable. Si el láctico basal es normal, debe buscarse elevación de láctico en LCR o bien efectuarse maniobras de provo-

cación como la prueba de sobrecarga de glucosa, tomando muestras para determinación de glucosa, láctico, pirúvico, y cuerpos cetónicos (acetoacetato y 3-hidroxibutirato) antes de la ingesta de glucosa (basal) y luego de ingesta de glucosa a distintos tiempos.

Esto permite acercarse al punto de la vía metabólica alterado: una relación láctico/pirúvico normal (<20) o baja (< 10) sin aumento de cuerpos cetónicos sugiere defecto de la piruvato dehidrogenasa; en tanto que relaciones láctico/pirúvico elevadas con cetonemia post prandial apoyan un defecto de cadena respiratoria (22).

2) Gases arteriales y electrolitos plasmáticos: establece si hay acidosis metabólica y si ésta es producida por aumento en la producción de protones mediante el cálculo del anion gap.

3) Ácidos orgánicos en orina y acil carnitinas: Pueden mostrar una excreción anormal de ácido láctico, lo que orienta en el diagnóstico de los defectos de β oxidación y acidurias orgánicas.

4) Creatinquinasa (CK) y otras enzimas musculares: traducen compromiso muscular elevándose en: defectos de β -oxidación de ácidos grasos de cadena corta y mediana, Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas Rasgadas (MERRF), y algunos defectos de la cadena respiratoria.

B) ESTUDIO DE IMÁGENES:

La tomografía axial computada (TAC) puede mostrar hipodensidades o calcificaciones de los ganglios basales (MELAS, Kearns-Sayre y aquellos trastornos mitocondriales asociados a hipoparatiroidismo).

La Resonancia Magnética (RM) encefálica, puede evidenciar alteración difusa de la sustancia blanca (MNGIE); lesiones hiperintensas en localizaciones "no vasculares" en el episodio tipo accidente vascular del MELAS; o bien hiperintensidades multifocales a nivel de ganglios basales y núcleos del tronco cerebral en el síndrome de Leigh.

TABLA 3/ Orientación diagnóstica ante la sospecha de un cuadro mitocondrial

1. Antecedentes familiares e historia clínica completa incluyendo genealogía.
2. Examen neurológico y físico general, completo.
3. Electrocardiograma (ECG), evaluación cardiológica y ecocardiograma.
4. Examen oftalmológico (en busca de retinitis pigmentosa, atrofia óptica).
5. Audiometría, Potenciales evocados.
6. Hemograma, examen de orina, aminoácidos, ácidos orgánicos,
7. Perfil de acilcarnitinas. Carnitina.
8. Amonio, ácido láctico, piruvato.
9. Neuroimágenes.
10. Electroencefalograma (EEG).
11. Estudio endocrinológico orientado a estudiar endocrinopatías asociadas.
12. Estudios específicos de acuerdo al fenotipo: moleculares y/o enzimáticos.
13. Otros específicos según el fenotipo (Ej: Estudio gastroenterológico en busca de megacolon en MELAS y/o MNGIE).

C) ESTUDIO MULTISISTÉMICO:

- **Evaluación cardiológica:** para detección de trastornos del ritmo cardíaco, miocardiopatía hipertrófica o dilatada.
- **Estudio electrofisiológico:** electroencefalograma en las encefalopatías epilépticas, y estudio de conducción nerviosa y electromiografía en busca de neuropatía.
- **Estudios gastroenterológico,** nefrourológico, oftalmológico, auditivo y hematológico a fin de documentar compromiso sistémico en cuadros específicos.

EXÁMENES QUE CONFIRMAN EL DIAGNÓSTICO:

Los exámenes que confirman el diagnóstico de una citopatía mitocondrial no son exactamente los mismos para los diferentes fenotipos clínicos. En algunos casos el estudio genético molecular (en sangre) es suficiente y clave para precisar el diagnóstico (Ej. la determinación de la mutación 3243 en un paciente con fenotipo de MELAS es suficiente para establecer éste diagnóstico, incluso sin necesidad del estudio muscular). En otros casos el estudio especializado del tejido muscular será el examen de elección por ejemplo para precisar un defecto de alguno de los complejos de la cadena respiratoria.

Por estas consideraciones es esencial primero tener una orientación diagnóstica con la historia y exámenes de aproximación, para luego definir las técnicas y/o procedimientos a realizar dentro del estudio diagnóstico (**Tabla 4**).

En la biopsia muscular se buscan: FRR (fibras rojas rasgadas o raídas) que co-

rresponden a proliferación mitocondrial subsarcolemal con tinción de tricromo de Gomori; alteraciones ultraestructurales mitocondriales en la *microscopía electrónica*; y alteraciones de la *immunohistoquímica* (succinato dehidrogenasa (SDH) y la citocromo C oxidasa (COX)) (23).

El análisis enzimático permite hacer diagnóstico de la deficiencia enzimática en diferentes tejidos (cultivo de fibroblastos de piel, leucocitos, músculo, hígado), dependiendo de la enzima y tejido más afectado. Estos estudios requieren de regla un manejo óptimo de la muestra la cual debe, en el caso del músculo ser mantenida hasta su análisis a -70°C .

El análisis genético molecular del ADNmt permite demostrar deleciones, duplicaciones o mutaciones puntuales en sangre o en tejidos y así confirmar el diagnóstico, sin embargo el no encontrar una mutación no lo descarta, pues algunos de estos cuadros son causados por mutaciones en el ADN nuclear.

En suma, es importante considerar en el estudio de estos trastornos:

1. Los signos clásicos: hiperlactacidemia y fibras rojas rasgadas (biopsia muscular) NO siempre están presentes.
2. El defecto genético molecular no se reconoce en el 20% de los casos en centros especializados.
3. El estudio enzimático tiene dificultades.
4. El diagnóstico genético y del defecto enzimático no son excluyentes, ya que aportan información diferente.
5. Cada día se reconocen nuevas mutaciones y nuevos fenotipos clínicos.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad, puesto que no hay tratamiento curativo en la actualidad.

Se plantean una serie de medidas que aunque controvertidas, están orientadas a no sobrecargar la cadena respiratoria mitocondrial sobre la base de una dieta, administración de vitaminas y suplementos, y evitar factores estresantes:

- Evitar situaciones de alto gasto energético, que pueden precipitar una acidosis láctica, tales como infecciones, fiebre, estrés, ejercicio extenuante.
- Evitar ayuno; prevenir deshidratación y en situaciones de stress metabólico: manejo intrahospitalario para asegurar un aporte adecuado.
- Evitar fármacos que inhiben la síntesis proteica mitocondrial: (Tetraciclina, CAF), que secuestren Carnitina (ácido Valproico) o que inhiben la cadena respiratoria (24).
- Dieta: en algunos defectos de la OXPHOS, se ha indicado reducir la ingesta de lípidos.
- Vitaminas y cofactores: aumentarían la eficiencia en la síntesis de energía y servirían como antioxidantes, retardando la progresión de la enfermedad, sin embargo su dosificación es aún controversial. Se ha recomendado (25):
 - Riboflavina: forma parte de la cadena respiratoria y de varias acyl-CoA deshidrogenasas.
 - Tiamina: cofactor del complejo piruvato deshidrogenasa.
 - Biotina: participa como cofactor de la piruvato carboxilasa.
 - Vitamina C y E: actúan como antioxidantes.
- Coenzimo Q10: participa en la cadena respiratoria transportando electrones y eliminando radicales libres, demostrándose efectivo en la deficiencia primaria

TABLA 4

- **Estudio histológico (músculo):**
 - MO: FRR, COX, SDH
 - ME: inclusiones paracristalinas / alt. estructurales de las mitocondrias
- **Estudio bioquímico (actividad enzimática de cada complejo, en músculo u otros tejidos)**
- **Estudio genético:** Southern blot, PCR, otros

de Coenzimo Q10 (27). Su uso es recomendado en general en megadosis.

- Creatina: sustrato para síntesis de fosfocreatina, reservorio de energía en tejido muscular y cerebral (28).

- L-Carnitina: transporta ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria.

COMENTARIOS FINALES:

- Enfermedades misteriosas o multisistémicas PUEDEN ser mitocondriales

- Hay métodos diagnósticos para estudiarlas, pero debemos conocer sus indicaciones y limitaciones.

- Considerar que no siempre la herencia es materna y que NO todos los síntomas “se inician juntos” en un mismo individuo o en una misma familia.

- Es causa de consultas a múltiples especialistas, por tanto debemos estar alertas y trabajar en conjunto para diagnosticarlas.

BIBLIOGRAFÍA:

1> Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J. Clin. Invest* 1962;41:1776-804.

2> Holt IJ, Harding AE, Morgan Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;331:717-9.

3> Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242:1427-30.

4> Cooper GM. *La Célula*. 2ª edición, Marbán, 2002.

5> Battersby BB, Loredó-Ostí JC, Shoubridge EA. Nuclear genetic control

of mitochondrial DNA segregation. *Nat. Genet* 2003; 33:183-186.

6> Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2003, 16:585-594.

7> Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JW, Windmuller J, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrows precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979; 95:976-84.3.

8> DiMauro, Salvatore; Schon, Eric A. *Mechanisms of Disease: Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases*. New England Journal of Medicine 2003; 348(26): 2656-2668.

9> Wallace DC, Zheng XX, Lott MT: Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): Genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988; 55:601-610.

10> Valanne L, Ketonen L, Majander A:Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(2):369-377.

11> Demange R Pam-Cia H, Kalifa G, Sellier N. MR of Kearns- Sayre syndrome. *AJNR* 1989; 10: S91.

12> Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995; 91: 955-961.

13> Huoponen K. Leber hereditary optic neuropathy: clinical and molecular genetic findings *Neurogenetics*. 2001;3 (3):119-125.

14> Barrientos A., Volpini V., Casademont J., et al. Barrientos A.; Volpini V.; Casade-

mont J.; Genis D.; Manzanares J.M.; Ferrer I.; Corral J.; Cardellach F.; Urbano-Marquez A.; Estivill X.; Nunes V. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97:1570-1576.1;97 (7):1570-1576.

15> Ichizo Nishino I, Spinazzola A, Hirano M Thymidine Phosphorylase Gene Mutations in MNGIE, a Human Mitochondrial Disorder. *Science* 1999;29; 283: 689-692.

16> DiMauro S., Bonilla E., De Vivo DC. Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy? *J Child Child Neurol*;1999;14 (Suppl I): S23-35.

17> De Vivo DC, DiMauro S. Mitochondrial diseases. In Swaiman KF, Ashwal S eds. *Pediatric Neurology*. 3 ed. Vol 1. St. Louis: Mosby;1999.p.494-509.

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

19> Sobreira C., Hirano M., Shanske S., Keller RK, Hallen RG, Davidson E, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 1997; 48; 1238-43.

20> DiMauro S., Hirano M., Bonilla E., De Vivo DC. The mitochondrial disorders. In Berg BO, ed. *Principles of Child Neurology*. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1201-32.

21> Tritschler HJ; Andreetta F; Moraes CT; Bonilla E; Arnaudo E; Danon MJ; Glass S; Zelaya BM; Vámos E; Telerman-Toppet N; et al: Mitochondrial myopathy of childhood associated with depletion of mitochondrial DNA. *Neurology* 1992; 42:209-217.1992;42 (1):209-217.

22> Durán G. Trastornos del metabolismo del ácido pirúvico, ciclo de Krebs y cadena respiratoria. En: Colombo M.,

Cornejo V., Raimann E., eds. Errores innatos del Metabolismo en el Niño. Santiago de Chile, Editorial Universitaria 1999;11:275-298.

23> Smeitink J., van Den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. *Nat Rev Genet* 2001; 2:342-352.

24> Lam CW, Lau CH, Williams JC: Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997;156 (7)562-564.

25> Durán G. Trastornos del metabolismo del ácido pirúvico, ciclo de Krebs y cadena respiratoria. En: Colombo M, Cornejo V., Raimann E., eds. Errores innatos del Metabolismo en el Niño. Santiago de Chile, Editorial Universitaria 1999;11:275-298.

26> Abe K., Matsuo Y., Kadekawa J.: Effect of coenzyme Q10 in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): evaluation by noninvasive tissue oximetry. *J Neurol Sci* 1999;162 (1):65-68.

27> Musumeci O., Naini A., Slonim AE. Familial cerebellar ataxia with muscle coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2001;849-855.

28> Klopstock T., Querner V., Schmidt F.: A placebo-controlled crossover trial of creatine in mitochondrial diseases. *Neurology* 2000;55:1748-171.