ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

J Eirís Puñal y M Castro-Gago

INTRODUCCIÓN Y ASPECTOS GENERALES

Las mitocondrias son organelas citoplasmáticas implicadas en la fosforilación oxidativa.

La cadena respiratoria mitocondrial 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 ADN mitocondrial (ADNmt), que procede exclusivamente del óvulo, integrado por 16.569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la cadena respiratoria mitocondrial (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. Esta circunstancia condiciona que las enfermedades mitocondriales 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 disfuncio-

TABLA I

COMPLEJOS DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL. SU ACCIÓN Y CONSTITUYENTES PRINCIPALES(*).

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 (COX)	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)

(*) Entre paréntesis se recoge el número de peptidos codificados por el ADN mitocondrial

nes de la cadena respiratoria mitocondrial. El presente protocolo se refiere en especial a éstas últimas. En su clasificación se han tenido en cuenta aspectos bioquímicos (Tabla II) o genéticos (Tabla III), siendo difícil una 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.

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.

Prácticamente, cualquier síntoma o constelación de síntomas relacionados con afectación de cualquier sistema, 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 com-

plementarias generales y más adelante, específicas de disfunción mitocondrial. Una posible herencia materna puede sospecharse en ocasiones 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 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.

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 piruvato deshidrogenasa (PDH).

f) Acidos orgánicos en orina. Puede poner de manifiesto en los trastornos de la B-oxidación 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 cadena respiratoria mitocondrial, déficit enzimáti-

co de la B-oxidación, déficit de piruvato deshidrogenasa o piruvato carboxilasa) y b) despistaje genético molecular de mutaciones, deleciones o depleción del ADNmt y, en el futuro, 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 ADN 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 (sangre y músculo):

Encaminado a la demostración de alteraciones en el ADNmt y en el futuro también del ADNn. Los casos de transmisión materna deben de investigarse en búsqueda de mutaciones puntuales, duplicaciones y duplicación/deleción del ADNmt, mientras que los casos esporádicos pueden estar en relación con deleciones simples del ADNmt. Si la transmisión es dominante pueden existir de base delecciones múltiples, mientras que si es recesiva hay que descartar, al margen de deleciones múltiples, una posible depleción del ADNmt.

TRATAMIENTO.

No existe un tratamiento específico curativo para estos procesos, limitándose la actuación médica a proporcionar medidas paliativas, generales y farmacológicas. Entre las primeras se destaca: a) evitar

situaciones de estrés térmico (fiebre o temperaturas bajas), b) evitar ejercicio físico intenso, c) proscribir el uso de fármacos depresores de la cadena respiratoria mitocondrial (fenitoína, barbitúricos) asi como inhibidores de la síntesis de proteínas mitocondriales (cloranfenicol, tetraciclinas) o del metabolismo de la carnitina (ácido valproico). El manejo farmacológico incluye:

Coenzima Q_{10} (ubiquinona). Potente antioxidante que transfiere electrones desde los complejos NADH-CoQ reductasa y Succinato-CoQ reductasa al complejo de 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 CoQ_{10} 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 III, 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 monoamino-noxidasa. 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 (Cardiocrome®), con resultados esperanzadores.

PRONÓSTICO.

Aunque habitualmente constituyen procesos degenerativos, pueden tener un curso

crónico estacionario, en forma de manifestaciones neurológicas recurrentes e incluso mostrar una mejoría espontánea hasta la recuperación, como ocurre con el déficit benigno de COX. 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 CoQ_{10} o carnitina.

ASESORAMIENTO GENÉTICO.

La identificación de una mutación puntual, de una duplicación o duplicación / deleción del ADNmt (las deleciones simples suelen ser esporádicas), permite estudiar este aspecto en todos los familiares de la rama materna y alertar a las portadoras de la alteración genética que estén en edad reproductiva acerca de los riesgos de tener un niño afectado. La abundancia de la mutación o duplicación en sangre materna y en el material fetal "biopsia corial o células amnióticas" no permite predecir de que forma se distribuirá ésta entre los diferentes tejidos del feto, al menos en las mutaciones MERRF y MELAS. Existe una mejor correlación entre el porcentaje de ADNmt mutante en las vellosidades coriales y tejidos fetales para la mutación NARP/MILS, pero es necesario adquirir una mayor experiencia para evaluar su aplicabilidad en el diagnóstico prenatal.

Cuando el problema reside en el ADNn (deleciones múltiples o depleción del ADNmt, alteración en genes nucleares que codifican proteínas mitocondriales y alteración en la importación de proteínas mitocondriales) la herencia es, como ya se citó, mendeliana. Las deleciones múltiples pueden ser autosómicas dominantes "un progenitor afecto" o bien autosómicas recesivas "ambos progenitores portadores";

TABLA II

CLASIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES 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
  - Déficit de complejos I-V (aislados o combinados)
  - Deficiencia primaria de coenzima Q_{10}

TABLA III

CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

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 (AR)
- Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)
- Alteraciones en la comunicación intergenómica
  - Deleciones múltiples de ADNmt (AD/AR)
  - Depleción de ADNmt (AR)

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

TABLA IV

PRINCIPALES SIGNOS, SÍNTOMAS Y SÍNDROMES ESPECÍFICOS EN RELACIÓN CON LA EDAD.

	RN ó prenatal – 1 mes	1 mes – 1 año	1 año – 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 Tubulopatía renal	Debilidad miopática Retraso psicomotor Defecto crecimiento Trastorno hematológico Regresión neurológica Convulsiones Trastorno gastrointestinal Coma Alteraciones oculares Tubulopatía renal	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
Síndromes principales	MIOPATÍA FATAL POR DÉFICIT CIT-C-OXIDASA LEIGH/MILS HEPATOPATÍA FATAL PRECOZ MIOPATÍA CONGÉNITA	LEIGH MILS ALPERS PEARSON DEFICIT BENIGNO DE CIT-C OXIDASA	MERRF MELAS KEARNS-SAYRE NARP MNGIE CPEO PEARSON MIOPATIA MIOCARDIOPATIA	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 bloquoe cardíaco, con inicio antes de los 20 años; NARP: Neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinitis pigmentaria; MNGIE: Enfermedad mio-neuro-gastrointestinal con encefalopatía; CPEO: Oftalmoplejía externa progresiva, con o sin ptosis palpebral; PEARSON: Anemia sideroblástica, neutropenia, trombopenia e insuficiencia pancreática exocrina; LHON: Atrofia óptica hereditaria de Leber.

en las otras tres condiciones se acepta que la herencia es autosómica recesiva. En estas situaciones sólo se podrá alertar sobre el posible riesgo de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

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

2. Campos Y, Arenas J. Genética molecular de las citopatías mitocondriales. An Esp Pediatr 1996; 83: S293-296.

3. Castro-Gago M, Novo MªI, Eirís J. Encefalopatías mitocondriales de comienzo en la infancia y adolescencia. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1) : S61-71.

4. Castro-Gago M, Novo MªI, Eirís J. Tratamiento de las enfermedades mitocondriales durante la infancia y adolescencia. Rev Neurol 1998; 26 (Supl 1) : S92-98.

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

6. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. Arch Neurol 1993; 50:1197-1208.

7. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. En Rosenberg R, Prusiner S, DiMauro S, Barchi RL, eds. The molecular and genetics basis of neurological diseases. 2ª ed. Boston: Butterworth-Heineman, 1997: 201-235.

8. DiMauro S, Andreu AL, Bonilla E. Encefalomiopatías mitocondriales: ¿Hacia donde vamos?. Rev Neurol 1999; 28: 164-168.

9. Galán A, Coll J, Padrós A, Arambarri M, Pintos G. Estrategia diagnóstica de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol 1999; 29: 52-58.

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

NOTAS