

- Tanner, L., Nanto-Salonen, K., Niinikoski, H., et al. 2006, Hazards associated with pregnancies and deliveries in lysinuric protein intolerance, *Metabolism*, vol 55, pp: 224-231
- Toone, J. R., Applegarth, D. A., Kure, S., et al. 2002, Novel mutations in the P-protein (glycine decarboxylase) gene in patients with glycine encephalopathy (non-ketotic hyperglycinemia), *Mol Genet Metab*, vol. 76, pp. 243-249
- van Kuilenburg, A. B., van Lenth, H., Löffler, M., & van Gennip, A. H. 2004, Analysis of pyrimidine synthesis “de novo” intermediates in urine and dried urine filter- paper strips with HPLC-electrospray tandem mass spectrometry, *Clin Chem*, vol. 50, pp. 2117-2124
- Vockley, J., & Whiteman, D. A. 2002, Defects of mitochondrial beta-oxidation: a growing group of disorders, *Neuromuscul Disord*, vol. 12, pp. 235-246
- Warren, C. D., & Alroy, J. 2000, Morphological, biochemical and molecular biology approaches for the diagnosis of lysosomal storage diseases, *J Vet Diagn Invest*, vol. 12, pp. 483-496
- Wilcken, B. 2003, An introduction to nutritional treatment in inborn errors of metabolism—different disorders, different approaches, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, vol. 34, suppl. 3, pp. 198-201
- Wolf, B. 2002, Children with profound biotinidase deficiency should be treated with biotin regardless of their residual enzyme activity or genotype, *Eur J Pediatr*, vol. 161, pp. 167-168
- Yu, H., & Patel, S. B. 2005, Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome, *Clin Genet*, vol. 68, pp. 383-391

# TRASTORNOS MITOCONDRIALES

*Ashok Verma, Michio Hirano  
y Carlos T. Moraes*

## Genética de los trastornos mitocondriales 1798

Herencia materna del ADNmt 1800  
Heteroplasmia y segregación mitótica del ADNmt 1801  
Efecto umbral de la mutación del ADNmt 1801

## Fisiopatología de los trastornos mitocondriales 1801

### Abordaje diagnóstico de los trastornos mitocondriales 1802

Hallazgos de laboratorio 1803  
Neurooftalmología 1804  
Neurorradiología 1804  
Biopsia muscular 1804  
Histoquímica 1805  
Inmunohistoquímica e inmunotransferencias 1806  
Microscopia electrónica 1806  
Bioquímica 1806  
Electroforesis en gel de poliacrilamida Blue Native 1806  
Diagnóstico basado en el ADN 1806

## Principales síndromes clínicos mitocondriales 1807

Oftalmoplejía externa progresiva y síndrome de Keams-Sayre 1807  
Miopatías mitocondriales sin oftalmoplejía externa progresiva 1807  
Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al accidente vascular cerebral 1808  
Epilepsia mioclónica con miopatía de fibras rojas rasgadas 1808  
Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial 1808  
Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa 1808  
Encefalomiopatía necrotizante subaguda (síndrome de Leigh) 1808  
Neuropatía óptica hereditaria de Leber 1808

## Abordajes terapéuticos 1809

www.medilibros.com

Hace unos mil millones de años, ciertas bacterias se asentaron en células eucarióticas en evolución y dieron lugar a un estado de existencia simbiótica mutuamente beneficiosa. Las mitocondrias, los generadores de energía de las células animales, y los cloroplastos, las organelas de las plantas que aprovechan la luz, son el resultado final de la simbiosis de bacterias con los hospedadores eucariotas primitivos. Los eucariotas no fotosintéticos son, por lo tanto, organismos cuyas células contienen un núcleo, un citoesqueleto, membranas internas y mitocondrias que generan energía por respiración aeróbica. Durante años, a los estudiantes de bioquímica se les ha enseñado que ciertos tipos de eucariotas unicelulares «protistas» carecen de las organelas mitocondriales. En esa afirmación subyace la idea de que estos organismos eran ramificaciones derivadas del linaje eucariótico primitivo del que divergieron antes de que se desarrollara la simbiosis mitocondrial. Sin embargo, este punto de vista ha sido puesto en duda por los recientes descubrimientos de los remanentes genéticos de las mitocondrias en el núcleo o el citoplasma de las así llamadas protistas a las que les faltan las mitocondrias. Estos remanentes mitocondriales y otras estructuras citosólicas curiosas, como los hidrogenosomas y los mitosomas, se están uniendo a una lista creciente de reliquias mitocondriales crípticas en eucariotas que son capaces de producir energía incluso en ambientes hostiles (anóxicos) y que son capaces de llevar a cabo otras funciones además de la respiración (para una revisión, v. Tielens et al, 2002). En los últimos años, la investigación se ha centrado en la función de las mitocondrias en la transducción de la señal celular, como la plasticidad sináptica y las

vías apoptóticas (Shapira, 2002). A medida que se profundiza en la naturaleza de esas organelas misteriosas de las eucariotas, se aprende más sobre las funciones que llevan a cabo las mitocondrias, además de la respiración aeróbica. La creación reciente de modelos en ratón de la enfermedad mitocondrial humana posiblemente proporcionará nuevos datos al conocimiento de los trastornos mitocondriales (Biousse et al, 2002).

El conocimiento actual de la biología mitocondrial se inició en la década de 1940 con los datos de una herencia genética citoplásmica (factor *ro* en la levadura). Dos décadas más tarde, se encontró por primera vez ADN mitocondrial (ADNmt) en células y poco después, en la levadura, con lo que se estableció la identidad del factor *ro* con el ADNmt. En 1951, Denis Leigh hizo la primera descripción de la impresionante neuropatología, que semejava una encefalopatía de Wernicke, del cerebro de un niño que había muerto de una enfermedad neurológica que actualmente lleva su nombre (síndrome de Leigh, SL). En 1959, mediante las perspicaces observaciones clínicas de un solo paciente, Rolf Luft describió las alteraciones bioquímicas implicadas en un defecto de la fosforilación oxidativa y describió un trastorno poco frecuente que actualmente se conoce como enfermedad de Luft. En la década de 1960, mediante microscopia electrónica y tinciones especiales (trícromico de Gomori y su modificación), se reconocieron anomalías morfológicas de las mitocondrias en enfermedades musculares que llevaron a su nueva descripción. En 1970-1972, se publicaron las deficiencias de la cadena respiratoria (CR) en trastornos que afectaban fundamentalmente al sistema nervioso cen-

tral (SNC) y al músculo. Al año siguiente, se publicaron los primeros ejemplos de miopatías debidas a deficiencias aisladas en la carnitina muscular y de la carnitina palmitoil transferasa. Esos descubrimientos clínicos fueron el punto de partida de una rápida expansión en el campo de la fisiopatología mitocondrial. En 1981 se descifró la secuencia completa del ADNmt humano. En 1988, la revisión completa de Scholte de las bases bioquímicas de las enfermedades mitocondriales clasificó más de 120 entidades, todas ellas basadas en bioquímica mitocondrial.

En 1988 hubo un importante avance en el conocimiento de los trastornos mitocondriales con la publicación de la asociación de las encefalomiopatías (EM) humanas esporádicas con grandes eliminaciones de ADNmt y de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) con la mutación puntual en el par nucleotídico (pn) 11778 del ADNmt. Después de esas publicaciones, en los siguientes 14 años se publicaron más de 170 mutaciones patológicas puntuales del ADNmt, además de las delecciones y reordenaciones a gran escala del ADNmt (Schon, 2006). Dado que más del 85% de las proteínas mitocondriales están codificadas por el ADN nuclear (ADNn), un gran grupo de trastornos mitocondriales probablemente podrían deberse a defectos en el ADNn. La lista de defectos del ADNn que afectan a la función mitocondrial, incluida la replicación y la integridad del ADNmt, ha ido en aumento en los años recientes y se espera una mayor expansión (DiMauro y Hirano, 2005). La delineación de la variación del ADNmt humano y su genética han proporcionado también una mayor comprensión de la evolución y de las migraciones humanas sobre la Tierra (Wallace, 1995). Las mitocondrias también pueden ser relevantes en las enfermedades neurodegenerativas en los procesos de envejecimiento (Shapira, 2002). Con el conocimiento acumulado en tan corto período de tiempo y con la actual aceleración del desarrollo, es justo denominar a este campo médico en crecimiento «medicina mitocondrial».

Las enfermedades incluidas bajo el término *trastornos mitocondriales* son tan diversas y afectan a tantas partes del sistema nervioso y otros tejidos y órganos, que no se puede abordar el espectro completo en un solo capítulo. Por tanto, los trastornos relacionados con el metabolismo intermediario energético y el ciclo mitocondrial de Krebs se exponen en los errores congénitos del metabolismo en el Capítulo 66. Los síndromes que combinan la epilepsia y las fibras musculares rojas rasgadas (epilepsia mioclónica y fibras rasgadas rojas, MERRF) se exponen también en los Capítulos 43 y 71. El síndrome de oftalmoplejía externa progresiva (OEP) se expone junto con otras alteraciones de los movimientos de los ojos (Capítulo 16) y la NOHL con otras causas de pérdida visual, en el Capítulo 14. Este capítulo revisa los principios de la genética y de la fisiopatología mitocondrial, proporciona un resumen de las características clínicas de los trastornos mitocondriales y traza un esquema de la aproximación clínica general a los pacientes en los que se sospecha una enfermedad mitocondrial. A esto sigue un resumen de los síndromes clínicos mitocondriales más importantes y una revisión de los abordajes terapéuticos de estos trastornos.

## GENÉTICA DE LOS TRASTORNOS MITOCONDRIALES

El ADNmt es una molécula circular cerrada de doble hélice, de 16.569 pares de bases (pb), localizada dentro de la matriz de la doble membrana mitocondrial. Cada célula humana contiene una red dinámica de mitocondrias y centenares de moléculas de ADNmt. El

ADNmt humano codifica para 13 polipéptidos esenciales de las enzimas de la vía mitocondrial de producción de energía, la CR, más el ARNr pequeño (12S) y grande (16S) y 22 ARNt necesarios para la síntesis proteica mitocondrial (Fig. 67.1 A).

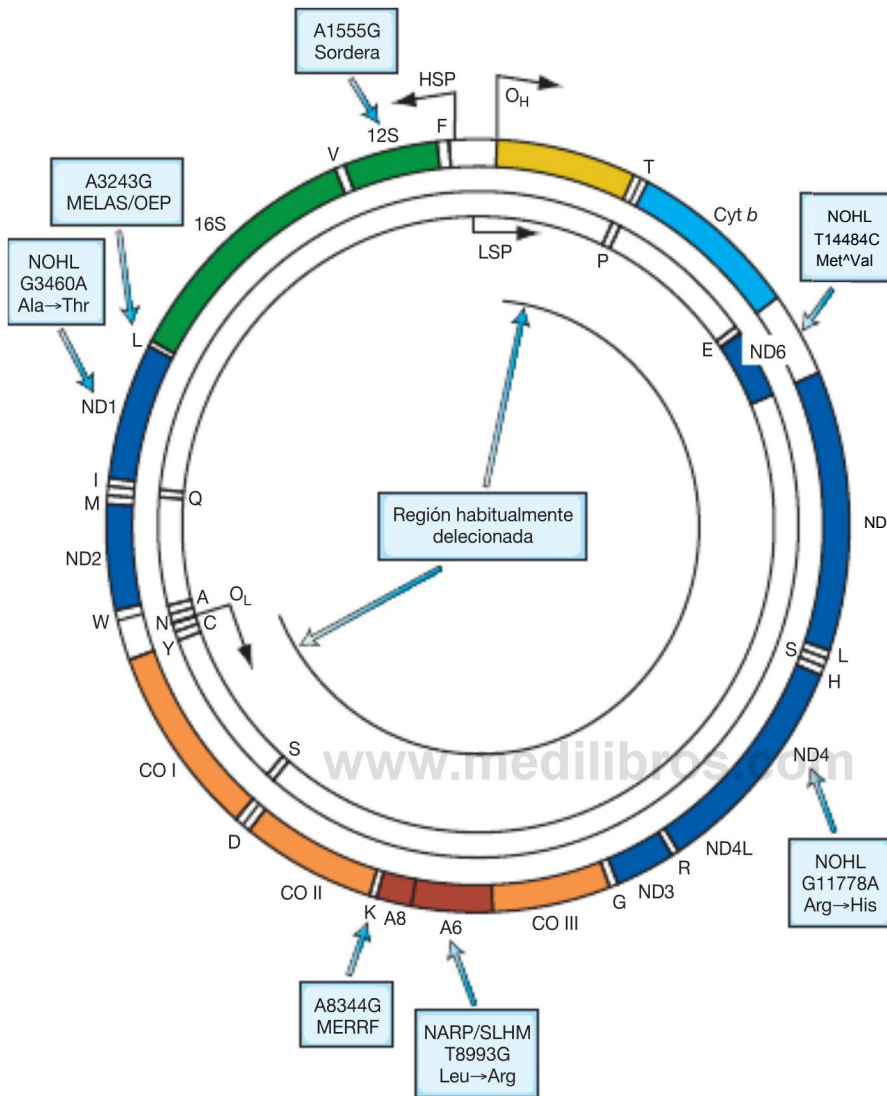
El ADNmt se replica y se transcribe mediante un origen y un promotor de cada una de las dos hebras de ADN. La hebra pesada (H) rica en guanina y la hebra ligera (L) rica en citosina. Los orígenes de las hebras H y L ( $O_H$  y  $O_L$ ; v. Fig. 67.1 A) están relativamente alejados dentro de la molécula, pero los promotores de las hebras H y L ( $P_H$  y  $P_L$ ) están poco espaciados y situados adyacentes a  $O_H$  en aproximadamente la región control no codificadora de 1.000 pb, que también comprende una triple-hebra «asa D». La investigación sobre la evolución de las especies de mamíferos y sobre el origen y la migración de los humanos sobre la Tierra se ha centrado en las variaciones de las pequeñas regiones no codificadoras del ADNmt dentro del asa D. Los datos recientes sugieren que el mecanismo de replicación del ADNmt puede ser más complejo. El ADNmt también puede replicarse por la extensión de las hebra guía y de la hebra retrasada, un proceso que se asemeja a la replicación del ADNn (Holt et al, 2000).

La cadena respiratoria (Fig. 67.1B) está localizada dentro de la membrana interna mitocondrial y se compone de cinco complejos enzimáticos multiméricos cuyos genes están dispersos entre el ADNmt y el ADNn. El complejo I (NADH: ubiquinona oxidoreductasa o NADH deshidrogenasa) acepta electrones del NADH, mientras que el complejo II (succinato: ubiquinona oxidoreductasa o succinato deshidrogenasa) colecciona electrones del succinato: estos donantes de electrones son productos del ciclo de Krebs. Ambos complejos enzimáticos transfieren, a continuación, los electrones a la coenzima  $Q_{10}$  ( $CoQ_{10}$ ). Desde la  $CoQ_{10}$ , los electrones fluyen a través del complejo III (ubiquinona: citocromo *c* oxidoreductasa) a citocromo *c*, y después al complejo IV (citocromo *c* oxidasa) y, finalmente, a una molécula de oxígeno para producir agua. La transferencia de electrones en la CR se une a la bomba de protones ( $H^+$ ) por los complejos I, III y IV, creando un gradiente electroquímico a través de la membrana interna. Este gradiente electroquímico es utilizado por el complejo V (ATP sintetasa) como fuente de energía para condensar ADP y el fosfato inorgánico (Pi) para sintetizar ATP, la fuente habitual de energía celular. A continuación, el ATP y el ADP se recambian a través de la membrana mitocondrial por el translocador del nucleótido adenina (ANT).

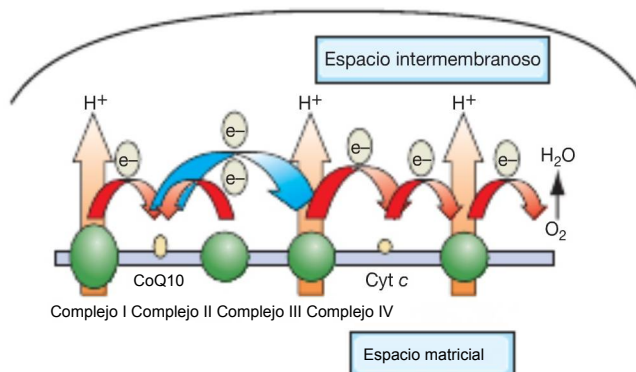
El complejo I comprende aproximadamente 42 polipéptidos, de los que 7 (ND-1, -2, -3, -4, -4L, -5 y -6) están codificados por el ADNmt; el complejo II comprende 4 polipéptidos, ninguno del ADNmt; el complejo III incluye 11 polipéptidos, 1 (citocromo *b*) del ADNmt; el complejo IV comprende 13 polipéptidos, 3 (COX-1, -2 y -3) del ADNmt, y el complejo V comprende 13 polipéptidos, 2 (ATPasa-6 y -8) del ADNmt. El resto de las subunidades de los complejos I, III, IV y V, todo el complejo II, las dos pequeñas coenzimas  $Q_{10}$  portadoras de electrones y el citocromo *c* y ANT son codificados por el ADNn. Los genes mitocondriales RNAr y RNAt suministran los RNA estructurales para la síntesis proteica mitocondrial (p. ej., para la expresión de los 13 polipéptidos codificados por el ADNmt). La mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por el ADNn en el citosol, transportado por un sistema intrincado a través de las membranas mitocondriales que se pliegan y se disponen en sus localizaciones correctas intramitocondriales. Por tanto, las enfermedades mitocondriales pueden originarse a partir de defectos del ADNmt (esporádicas o herencia materna; ver a continuación) o del ADNn (esporádicas o herencia materna; v. apartado siguiente). Los trastornos mitocondriales relacionados con el ADN nuclear son el resultado

Figura 67.1 A, Mapa

del ADNmt humano. El ADNmt comprende 16.569 pb. La numeración comienza en  $O_H$  y sigue el sentido de las agujas del reloj en un mapa circular. Cada gen se identifica por sombreado y el gen del ARNr por la letra de su correspondiente aminoácido. Se indican los sitios de mutación de las enfermedades mitocondriales comunes. MELAS: encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares al accidente vascular cerebral; MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NARP: neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber; OEP: oftalmoplejía externa progresiva; SLHM: síndrome de Leigh heredado por vía materna. B, Representación esquemática de la cadena de transporte de electrones. La cadena de transporte de electrones a lo largo del complejo V (ATP sintasa, no mostrado) comprende la cadena respiratoria localizada en la membrana mitocondrial interna. Los electrones se transfieren desde los complejos I y II al complejo III mediante el transportador lipídico móvil, la coenzima  $Q_{10}$ . A continuación, los electrones son transferidos al complejo IV por el transportador móvil de proteínas, el citocromo c. Finalmente, los electrones son transferidos al oxígeno molecular por el complejo VI, formando agua. El bombeo de protones al espacio intermembrana forma un potencial de membrana y un gradiente de protón que fluye hacia atrás a través del complejo V (no mostrado). El flujo de protones a través del complejo V crea la condición para la síntesis de ATP por este complejo.



A



B

de defectos que implican a polipéptidos codificados por el ADNn, incluidos los complejos de la CR, los defectos de importación de la proteína mitocondrial del citosol a la mitocondria o defectos relacionados con las señales intergenómicas, esto es, mutaciones en los genes nucleares que afectan a la replicación, transcripción o traducción del ADNmt. La Tabla 67.1 resume una clasificación simplificada, clínica y genética de las enfermedades mitocondriales.

Herencia materna del ADNmt

Con muy pocas excepciones (Schwartz y Vissing, 2002), los individuos heredan el ADNmt solamente de sus madres. Por lo tanto, el modo de transmisión del ADNmt, incluidas sus mutaciones patogénicas, sigue la herencia de la línea materna. La herencia materna difiere fundamentalmente de la herencia mendeliana. Una madre portadora

TABLA 67.1 Principales mutaciones genéticas en los trastornos mitocondriales

DEFECTOS DEL ADN MITOCONDRIAL ENFERMEDAD/SÍNDROME	PRINCIPAL MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN DEL GEN	MODO DE HERENCIA
OEP/OEP multislstémica		Gran delección aislada Delección-duplicación ARNt <sup>L6u,uun</sup>	Esporádica Esporádica Materna
	nt-A3243G nt-C3256T	ARNt <sup>L6u,uun</sup>	Materna
SKS		Gran delección aislada Gran duplicación en tándem Gran delección aislada	Esporádica Esporádica Esporádica
Síndrome de Pearson/SKS		ARNt <sup>L6u,uun</sup>	Materna
MELAS	nt-A3243G nt-T3271C	ARNt <sup>L8u,uun</sup>	Materna
MERRF	nt-A8344G	ARNt <sup>Lys</sup>	Materna
Miopatía		Gran delección aislada ARNt <sup>L6u,uun</sup>	Esporádica Materna
	nt-A3243G nt-G15762A	Citocromo <i>b</i> ARNt <sup>L6u,uun</sup>	Esporádica Materna
MIMiCa	nt-C3254G		Materna
NARP/SLHM	nt-T8993G	ATPasa 6	Materna
NOHL	nt-G3460A nt-G11778A nt-T14484C	ND1 ND4 ND6	Materna Materna Materna
Diabetes, atrofia óptica, sordera		Gran delección aislada	Esporádica
Tubulopatía, diabetes, ataxia		Gran duplicación en tándem	Materna
Anemia sideroblástica	nt-T6721C	COX-I	Esporádica
DEFECTOS DEL ADN NUCLEAR QUE AFECTAN AL ADN MITOCONDRIAL O COMPLEJOS ENZIMÁTICOS ENFERMEDAD/SÍNDROME	ADNMT/DEFECTO DEL COMPLEJO	GEN NUCLEAR/LOCUS*	MODO DE HERENCIA
OEP autosómica dominante o recesiva	Delecciones múltiples del ADNmt	<i>PE01, ANT1, POLG</i>	Autosómica dominante
MNGIE	Delecciones múltiples del ADNmt	<i>ECGF1</i>	Autosómica recesiva
Síndrome de Leigh	Complejo IV	<i>SURF1</i>	Autosómica recesiva
	Complejo I	<i>NDUFS4, 6, 7, 8, NDUFV2</i>	Autosómica recesiva
Leucodistrofia/mioclonía	Complejo I	<i>NDUFV1</i>	Autosómica recesiva
Encefalopatía/miocardiopatía	Complejo I	<i>NDUFV2</i>	Autosómica recesiva
Síndrome de Leigh	Complejo II	<i>SDH</i>	Autosómica recesiva
Síndrome GRACILE	Complejo III	<i>BCS1L</i>	Autosómica recesiva
Síndrome de Leigh	Complejo IV	<i>SCO1, COX10, COX15, LRPPRC</i>	Autosómica recesiva
Encefalomiopatía/miocardiopatía	Complejo IV	<i>SC02</i>	Autosómica recesiva
Encefalopatía, tubulopatía	Complejo IV	<i>COX10</i>	Autosómica recesiva
Miocardiopatía hipertrófica	Complejo IV	<i>COX15</i>	Autosómica recesiva
Encefalopatía, hepatopatía	Depleción de ADNmt	<i>DGUOK, SUCLA2</i>	Autosómica recesiva
Miopatía	Depleción de ADNmt	<i>TK2</i>	Autosómica recesiva
Síndrome de Alper	Depleción de ADNmt	<i>POLG</i>	Autosómica recesiva

ANT1: translocador del nucleótido adenina; COX10: citocromo c oxidasa; GRACILE: retraso del crecimiento, aminoaciduria, colestasis, sobrecarga de hierro, acidosis láctica y muerte precoz; MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al accidente vascular cerebral; MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MIMiCa: miopatía mitocondrial y miocardiopatía; MNGIE: encefalopatía mioneurogastrointestinal; NARP: neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa; NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber; NUDFS y NUDFV (componentes del complejo I); OEP: oftalmoplejía externa progresiva; SKS: síndrome de Kearns-Sayre; SLHM: síndrome de Leigh heredado maternalmente.

\*POLG (gamma-ADN polimerasa) SC01 y SC02 (proteínas de cobre mitocondrial), SURF (proteína de ensamblaje de la citocromo c oxidasa) y Twinkle (ADNmt helicasa) son proteínas codificadas por ADN nuclear, necesarias para la biogénesis mitocondrial.

Adaptado de: Servidei, S. 2003, «Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation», *Neuromuscul Disord*, vol. 13, págs. 109-114; y DiMauro, S. y Hirano, M. 2005, «Mitochondrial encephalomyopathies: an update», *Neuromuscul Disord*, vol. 15, págs. 276-286.



de una mutación puntual en el ADNmt, por ejemplo, la transmitirá a todos sus hijos e hijas, pero solamente sus hijas la transmitirán después a su progenie. Por tanto, una enfermedad expresada en todos los niños de ambos sexos de un individuo afectado, sin pruebas de herencia paterna, sugiere claramente una mutación puntual en el ADNmt. Sin embargo, se encuentran excepciones a esta regla general en la práctica clínica. En primer lugar, una mutación puntual de novo en la línea celular germinal materna no necesariamente se transmite a todos los hijos. En segundo lugar, por alguna razón, en casos esporádicos pueden ocurrir mutaciones del ADNmt que afectan a las reordenaciones en gran escala y mutaciones puntuales en algunos genes codificadores de proteína. Las delecciones múltiples del ADNmt y la depleción del ADNmt se transmiten autosómicamente, ya que son la consecuencia de mutaciones en los factores codificados en el núcleo y que afectan al metabolismo o a la replicación del ADNmt. En tercer lugar, la herencia materna no siempre puede ser clínicamente evidente por la extrema variabilidad de la expresión clínica en los miembros de la familia debido a la heteroplasmia y al efecto umbral (v. siguiente apartado para descripción). Finalmente, un caso referido recientemente demostraba de forma sorprendente una transmisión paterna del ADNmt, un suceso sin precedentes (Schwartz y Vissing, 2002).

## Heteroplasmia y segregación mitótica del ADNmt

Cada célula contiene miles de copias de ADNmt en su red mitocondrial. Normalmente, todas las moléculas del ADNmt son idénticas (homoplasmia). Sin embargo, pueden existir mutaciones patogénicas del ADNmt junto con un ADNmt normal (nativo) (dos poblaciones de ADNmt en el sistema, heteroplasmia) y, de esta manera, el efecto letal del ADNmt mutado puede soslayarse, al menos en cierta medida. Los sitios polimórficos neutros (mutaciones no patogénicas) del ADNmt son, por lo general, homoplásmicos, mientras que las mutaciones patogénicas son en su mayoría, aunque no invariablemente, heteroplásmicas, a diferencia del ADNn, donde en cada célula existe solamente un par de alelos, cada uno derivado de la madre o del padre.

Puede darse heteroplasmia al nivel de la célula o de una mitocondria individual (heteroplasmia intramitocondrial). Con la división celular, las mitocondrias y el ADNmt se dividen al azar en las células hijas (segregación mitótica). Por lo tanto, una mutación deletérea del ADNmt se representa de forma característica en una fracción de los genomas mitocondriales, con la consecuencia de que las células, los tejidos y todo el individuo albergarán dos poblaciones (patogénica y nativa) del ADNmt.

El grado de heteroplasmia varía en las células individuales, en los tejidos y en los sistemas orgánicos; la carga somática de una mutación generalizada puede alcanzar el umbral clínico patogénico solamente en algunos tejidos, pero no en otros. La segregación mitótica explica cómo ciertos pacientes con trastornos relacionados con el ADNmt pueden manifestar una forma frustrada de lesión en una edad temprana y cambiar de un fenotipo a otro al hacerse mayores. Por ejemplo, un paciente con MELAS puede presentar solamente una cefalea episódica en la infancia, pero puede sufrir episodios de tipo accidente vascular cerebral y déficits neurológicos según avanza la edad y se acumulan las mutaciones patogénicas en el cerebro y en la vasculatura cerebral. Los lactantes con síndrome de Pearson (una enfermedad hematopoyética) pueden sobrevivir a su enfermedad debido a que la proporción de ADNmt con eliminaciones puede disminuir según se va discriminando, a lo largo del tiempo, a las células

con un contenido alto de mutaciones entre la población celular hematopoyética que se divide activamente. Tras superar la anemia en la infancia, los individuos con síndrome de Pearson pueden desarrollar más tarde un fenotipo clínico diferente (síndrome Kearns-Sayre, SKS) a medida que se acumula la mutación en su cerebro posmitótico y células musculares.

## Efecto umbral de la mutación del ADNmt

El efecto umbral denota el mínimo número crítico de moléculas mutantes de ADNmt que, cuando están presentes, podrían causar disfunción mitocondrial en uno o más tejidos o sistemas orgánicos. La heteroplasmia asimétrica (p. ej., carga somática variable de la mutación del ADNmt en diferentes tejidos y sistemas orgánicos) es un hallazgo universal en estados heteroplásmicos y, a menudo, cambia con el tiempo, particularmente en células posmitóticas como las neuronas, en las que aumenta con la edad. Esto explica en parte la penetración dependiente de la edad de muchos fenotipos clínicos mitocondriales y la variabilidad relacionada con la edad en sus características clínicas. La carga de mutación del ADNmt necesaria para la expresión clínica es generalmente alta (70-90% para mutaciones puntuales y eliminaciones). El efecto umbral de mutación se cree que está afectado por el requerimiento metabólico oxidativo de un tejido particular. Por ejemplo, el efecto umbral se manifestará con menores concentraciones de ADNmt mutado en los tejidos que, inherentemente, dependen de un metabolismo oxidativo elevado como el cerebro, el ojo, el miocardio y el músculo esquelético.

## FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS MITOCONDRIALES

La función primaria de las mitocondrias es la producción de ATP del metabolismo oxidativo. Distintas vías metabólicas intermediarias de los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos convergen en las mitocondrias a nivel del acetil-CoA para la conversión final del combustible en energía química (p. ej., ATP). El piruvato, el producto terminal de la glicólisis anaeróbica, se transporta a través de la membrana interna mitocondrial. El transporte acoplado al flujo está hacia dentro de los iones de hidrógeno y rebaja su gradiente electroquímico a través de la membrana mitocondrial interna. El piruvato también puede producirse durante el catabolismo de los aminoácidos alanina, serina, glicina y cisteína. El transporte de ácidos grasos libres a través de la membrana mitocondrial requiere dos enzimas (carnitina palmitoil transferasas, CPTI y II), una molécula transportadora (L-carnitina) y una translocasa (translocasa carnitina-acil carnitina). Estos ácidos grasos también se metabolizan a acetil-CoA. El acetil-CoA entra en el ciclo de Krebs, donde se producen tres NADH y una molécula de la forma reducida de moléculas de flavina adenina dinucleótido (FADH) a partir de la acetil-CoA. Las moléculas de NADH y FADH<sub>2</sub> donan electrones a la cadena de transporte electrónico (NADH al complejo I y FADH<sub>2</sub> al complejo II) incrustada en la membrana mitocondrial interna. La unidad funcional que comprende la cadena de transporte de electrones (complejo I a IV) y complejo V (ATP sintetasa) constituye el sistema de la fosforilación oxidativa (FOSOX) (v. Fig. 67. IB).

El ácido láctico es el producto final del metabolismo anaeróbico del piruvato y actúa como un reservorio del exceso de piruvato. Las concentraciones de lactato en sangre dependen de su producción y de su utilización; el lactato se acumula cuando la producción exce-

de a la utilización. Los estados fisiológicos, como el ejercicio, pueden producir acidosis láctica transitoria. Una acidosis láctica patológica ocurre durante la anoxia-isquemia, en la insuficiencia metabólica por hepatopatía y en la diabetes mellitus (acidosis láctica secundaria) y en los defectos del metabolismo oxidativo (acidosis láctica primaria), como los trastornos mitocondriales. El cociente lactato a piruvato sanguíneo refleja el cociente  $\text{NADH}$  a  $\text{NAD}^+$ , o estado redox, y es útil en el diagnóstico de la acidosis láctica primaria. Los defectos de las enzimas próximas al piruvato en la vía metabólica (piruvato carboxilasa, piruvato deshidrogenasa) se asocian con un estado redox bajo y habitualmente producen un cociente lactato a piruvato bajo (cociente menor de 20), mientras que los defectos de la FOSOX que causan una acumulación de  $\text{NADH}$  generalmente producen un cociente mayor de 20.

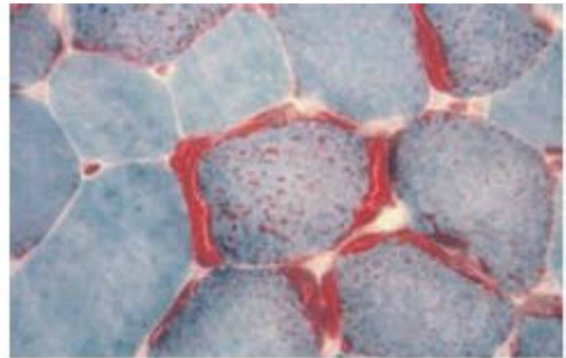
El metabolismo oxidativo intacto es esencial para la función normal del SNC. El miocardio y el músculo esquelético también necesitan niveles elevados de metabolismo oxidativo. La actividad metabólica elevada de los ganglios basales los convierte en especialmente vulnerables a los defectos del metabolismo oxidativo. La necrosis de los núcleos basales y del tronco encefálico es un dato precoz del SL y es habitual en otras EM mitocondriales. Los órganos más frecuentemente afectados en las enfermedades mitocondriales son el sistema nervioso, los músculos esquelético y cardíaco, el hígado y el riñón.

Clásicamente, las fibras musculares de la vecindad, con defecto menos severo o sin defecto, pueden parecer normales. Con una afectación más grave, la combinación de degeneración miofibrilar parcheada, junto con proliferación mitocondrial, da lugar a una apariencia desgarrada de la fibra roja con la tinción tricrómica modificada de Gomori (Fig. 67.2A). La fosforilación oxidativa defectuosa puede dar lugar a una proliferación mitocondrial compensatoria, particularmente en las fibras musculares tipo I y HA. Las mitocondrias pueden tener configuraciones, tamaños, estructuras y agrupamientos no habituales con inclusiones paracristalinas anormales (Fig. 67.2B).

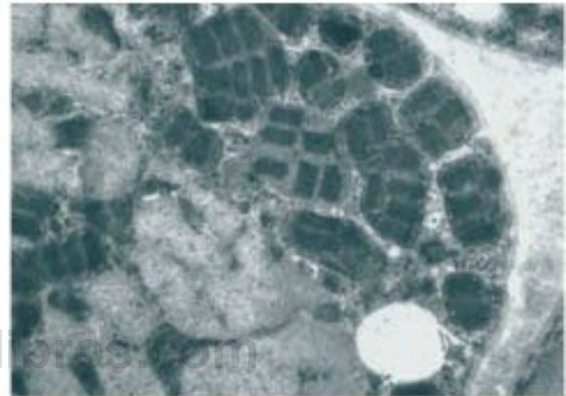
Aunque la menor producción de ATP en las enfermedades mitocondriales afecta más frecuentemente al cerebro, al músculo esquelético, al miocardio, al hígado y a los riñones, también afecta a otros sistemas. Por ello, los individuos con trastornos mitocondriales pueden mostrar un amplio abanico de síntomas, incluida cualquier combinación de retraso del desarrollo, talla baja, masa muscular reducida, convulsiones, pérdida de visión, deterioro auditivo, neuropatía periférica, dificultades en el sistema nervioso autónomo, disfunción gastrointestinal, problemas endocrinos, enfermedad hematopoyética e insuficiencia del desarrollo (Tabla 67.2). Por lo tanto, la presentación de un trastorno mitocondrial determinado puede ser variable, incluso en los individuos afectados dentro de la misma familia. Y por el contrario, más de una mutación patogénica puede dar lugar a una disfunción mitocondrial aparentemente idéntica y, como consecuencia, a un fenotipo clínico similar.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS MITOCONDRIALES

Los complejos patrones de herencia y la heterogeneidad clínica en las enfermedades mitocondriales a menudo son la causa de un diagnóstico incorrecto o tardío en los individuos afectados. Este retraso puede conducir al fallo de un tratamiento adecuado en los procesos presintomáticos o en estadios precoces de la enfermedad y ser la causa de una mayor morbilidad y mortalidad. Por ejemplo, los pacientes con defectos metabólicos que afectan a un nutriente especí-



**A**



**B**

**FIGURA 67.2 A**, Corte con tinción tricrómica de Gomori modificada de una biopsia que muestra fibras musculares rojas rasgadas. La mayor tinción mitocondrial en las regiones del subsarcolema e interfibrilares de las fibras musculares les confiere una apariencia de fibras rojas rasgadas. **B**, Miopatía mitocondrial. Microscopía electrónica de una parte de las fibras musculares que muestra la proliferación mitocondrial; muchas mitocondrias contienen las características inclusiones paracristalinas «en plaza de garaje».

fico (beta-oxidación de los ácidos grasos, por ejemplo) pueden mejorar con un adecuado control de la dieta y de la actividad física. Las sustituciones de la  $\text{CoQ}_{10}$  (ubiquinona) y L-carnitina a menudo son eficaces en los infrecuentes trastornos metabólicos con deficiencia sistémica primaria de  $\text{CoQ}_{10}$  y carnitina. Además, la falta de un diagnóstico seguro de la enfermedad y, a su vez, del riesgo de recidiva, puede llevar al nacimiento de niños afectados en parejas o familias sin sospecha. Un ejemplo es la enfermedad de Leigh, que puede darse en la línea materna (mutaciones en relación con el ADNmt) o en el patrón de herencia mendeliano (autosómico o ligado al sexo). A menudo, se requieren destreza y experiencia clínicas, una valoración sistémica completa y la interpretación experta de una batería de resultados de laboratorio complejos para diagnosticar con certeza muchos de estos trastornos. Recientemente se han propuesto criterios diagnósticos de consenso en los trastornos mito-

TABLA 67.2

**Características clínicas de las enfermedades mitocondriales****TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Retraso mental y demencia  
Crisis epilépticas  
Mioclonía  
Cefalea migrañosa  
Episodio de tipo accidente vascular cerebral  
Ataxia  
Distonía  
Parkinsonismo  
Déficit visual  
Sordera neurosensorial  
Atrofia muscular espinal

**TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

Polineuropatía sensitivomotora  
Polineuropatía autonómica

**MIOPATÍAS**

Oftalmoplejía externa progresiva  
Miopatía proximal de las extremidades  
Intolerancia al ejercicio, mialgia y astenia  
Rabdomiólisis, mioglobinuria

**MIOCARDIOPATÍAS**

Miocardiopatía hipertrófica  
Miocardiopatía dilatada  
Defectos de la conducción cardíaca

**DISFUNCIÓN HEPÁTICA**

Esteatosis hepática  
Insuficiencia hepática

**DISFUNCIÓN RENAL**

Acidosis tubular renal  
Síndrome de Fanconi  
Insuficiencia renal mlogloblnúrica

**ALTERACIONES GASTROINTESTINALES**

Gastroparesia  
Seudoobstrucción Intestinal  
Estreñimiento, diarrea  
Pancreatitis

**DISFUNCIÓN ENDOCRINOLÓGICA**

Diabetes mellitus  
Hipogonadismo hipotalámico  
Hipotiroidismo  
Hipoparatiroidismo  
Hipoadrenalismo

**MISCELÁNEA**

Incapacidad de crecer  
Retraso o regresión del desarrollo  
Talla baja  
Cataratas  
Anemia  
Pancitopenia  
Lipomas

condriales en lactantes y niños (Wolf y Smeitink, 2002) y en adultos (Bernier et al, 2002).

Aunque el espectro clínico global de los trastornos mitocondriales es amplio, con los años se han llegado a conocer ciertos patrones, hallazgos anormales o historias que sugieren esas alteraciones. En primer lugar, es esencial realizar una historia familiar detallada y extensa para descifrar las claves sutiles que sugieren una línea materna en la herencia. En segundo lugar, problemas aparentemente no relacionados y multisistémicos confusos, tanto clínicos como subclínicos, sugieren una enfermedad mitocondrial, ya que las mitocondrias están presentes en todos los tejidos y sistemas orgánicos. En las enfermedades mitocondriales son comunes las afectaciones del cerebro, el corazón, el músculo, el ojo, el oído, el hígado y el riñón en diversas combinaciones. En tercer lugar, las alteraciones infrecuentes, a menudo no observadas en enfermedades generales, pueden ser de origen mitocondrial. Por ejemplo, los accidentes vasculares cerebrales en niños o adultos jóvenes, asociados especialmente con otros trastornos neurológicos, podrían indicar MELAS. La oftalmoplejía crónica puede ser motivo para pensar en un SKS, y un trastorno del movimiento podría sugerir un SL.

En cuarto lugar, una combinación simultánea de neuropatía y miopatía en un paciente sugiere una enfermedad mitocondrial, aunque esto puede requerir pruebas electrodiagnósticas detalladas y biopsia muscular. En quinto lugar, a menudo se tiene noticia de pacientes y familiares que refieren una historia de periodos de astenia intensa con enfermedades intercurrentes, traumatismos o cirugía, en los que se pierde o se reduce la función normal durante algún tiempo antes de recuperar la capacidad normal. Los individuos afectados pueden sufrir un empeoramiento de sus síntomas, como un aumento en la actividad epiléptica, o la aparición de nuevos síntomas, como un episodio de acidosis láctica durante una enfermedad aparentemente menor. A veces, el paciente puede demostrar un déficit neurológico permanente después de estos desencadenantes. Un paciente de los autores con déficit de CoQ<sub>10</sub> desarrolló dos episodios concretos de polineuropatía aguda tras un síndrome menor de diarrea, así como cefalea intensa, vómitos, deshidratación y acidosis láctica que requirieron hospitalización tras una punción lumbar. Finalmente, los pacientes con enfermedades mitocondriales en general muestran regresión a largo plazo de sus capacidades y funciones. La ausencia de una historia similar hace menos probable el diagnóstico de enfermedad mitocondrial.

**Hallazgos de laboratorio**

Ante la sospecha de enfermedad mitocondrial, las pruebas metabólicas ayudan al diagnóstico clínico, determinan la afectación multisistémica del proceso y ayudan en la elección de posibles opciones de tratamiento y consejo genético. Las pruebas metabólicas en el intervalo también son útiles en el seguimiento seriado de un paciente y para juzgar la eficacia de la manipulación terapéutica. La batería de pruebas metabólicas mitocondriales incluye la creatinincasa (CK), el lactato y el piruvato, la carnitina plasmática, los aminoácidos en sangre y orina, los ácidos orgánicos en orina y el lactato y el piruvato en líquido cefalorraquídeo (LCR) (cuando está afectado el sistema nervioso central). Las pruebas metabólicas de detección en la orina aportan información limitada y no son útiles para apoyar el diagnóstico o determinar los problemas multisistémicos en las enfermedades mitocondriales.

El significado de los resultados de las pruebas metabólicas, en particular los valores de lactato y piruvato en sangre y LCR, pueden apre-



ciarse solamente a la luz de un conocimiento del metabolismo normal de la producción de lactato y piruvato en enfermedades que afectan la respiración oxidativa. Un trastorno en cualquier fase de la CR puede causar un aumento en el cociente NADH/NAD mitocondrial (estado redox) que, a su vez, dará lugar a un aumento en el lactato y en el cociente lactato:piruvato (cociente normal < 20:1). Por el contrario, los defectos en los escalones anteriores de la cadena respiratoria no alterarán el estado redox y, por lo tanto, el cociente lactato:piruvato puede permanecer inalterado. Por tanto, el cociente lactato:piruvato es un instrumento útil en el diagnóstico diferencial del deterioro del metabolismo oxidativo. Sin embargo, los valores normales de lactato y del cociente lactato:piruvato no excluyen la enfermedad mitocondrial. Las enfermedades relacionadas con el ADNmt generalmente se asocian con niveles normales, o tan sólo ligeramente elevados, de lactato en sangre. La medición de niveles de lactato en LCR o en el cerebro (espectroscopia de protones por resonancia magnética, [ERM]) puede ser útil. La CK sérica habitualmente es normal o es ligeramente mayor en pacientes con miopatías mitocondriales. Las concentraciones sanguíneas de la carnitina libre a menudo son menores en las enfermedades relacionadas con el ADNmt, con un aumento relativo en las concentraciones de acilcarnitina. La interpretación de los resultados de las pruebas de la carnitina libre y total, de los aminoácidos en sangre y orina y de los ácidos orgánicos en orina se exponen en el Capítulo 66.

Las pruebas de ejercicio muscular controlado pueden ofrecer un instrumento no invasivo y útil para investigar el metabolismo oxidativo del músculo. Se han medido el nivel de lactato, la extracción de oxígeno de la hemoglobina (espectroscopia cerca de la banda de infrarrojos) y el cociente fosfocreatina (PCr) a Pi ( $^{31}\text{P}$ -ERM) en el músculo en reposo y durante el ejercicio y en la recuperación. En los pacientes con disfunción mitocondrial, los cocientes PCr/Pi son menores de lo normal en reposo, disminuyen excesivamente durante el ejercicio y retornan a los valores basales más lentamente que en los controles normales. Sin embargo, los valores PCr/Pi normales pueden solaparse con los de los pacientes con trastornos mitocondriales, y esta prueba no es, obviamente, apropiada en lactantes y niños pequeños porque requiere un alto grado de cooperación.

## Neurooftalmología

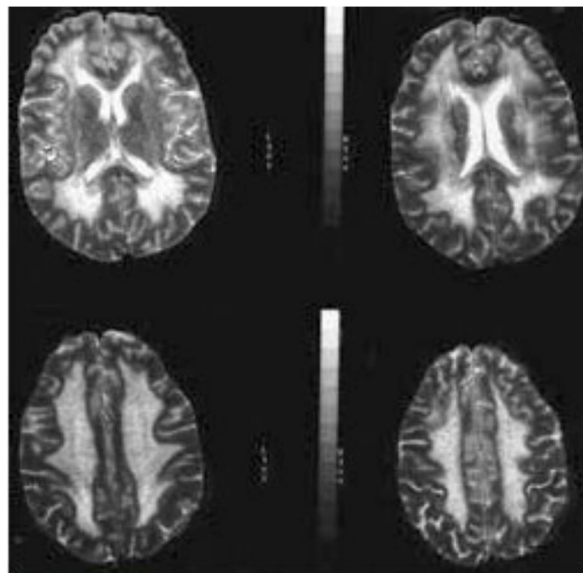
Las cuatro alteraciones neurooftalmológicas más frecuentes que se ven en los trastornos mitocondriales son la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), la oftalmoplejia externa progresiva, la retinopatía pigmentosa y la pérdida visual retroquiasmática. Las pruebas auxiliares en la NOHL son de valor limitado; en la NOHL, los electroretinogramas de centelleo estándar son típicamente normales. Las respuestas visuales evocadas son predeciblemente anormales en pacientes con pérdida visual. El SKS es un subgrupo de OEP en el cual las alteraciones neurológicas (ataxia, disfunciones cognitivas, cambios cerebrales espongiiformes) y sistémicas (defectos cardíacos de conducción, proteínas elevadas en LCR) son las más importantes. La apariencia más frecuente de la retinopatía pigmentaria en enfermedades relacionadas con el ADNmt es la de la retinopatía en sal-y-pimienta, que por lo general se hace más importante con la edad. La afectación de la mácula y la atenuación vascular son frecuentes en la retinopatía pigmentaria. La angiografía con fluoresceína en la NOHL revela vasculopatía sin extravasación, mientras que la electroretinografía de conos y bastones puede ayudar a confirmar pequeños cambios de retinopatía pigmentosa. Generalmente, la alteración de las vías visuales retroquiasmáticas produce defectos hemianópticos homónimos o ceguera cortical en pacientes con MELAS.

## Neurorradiología

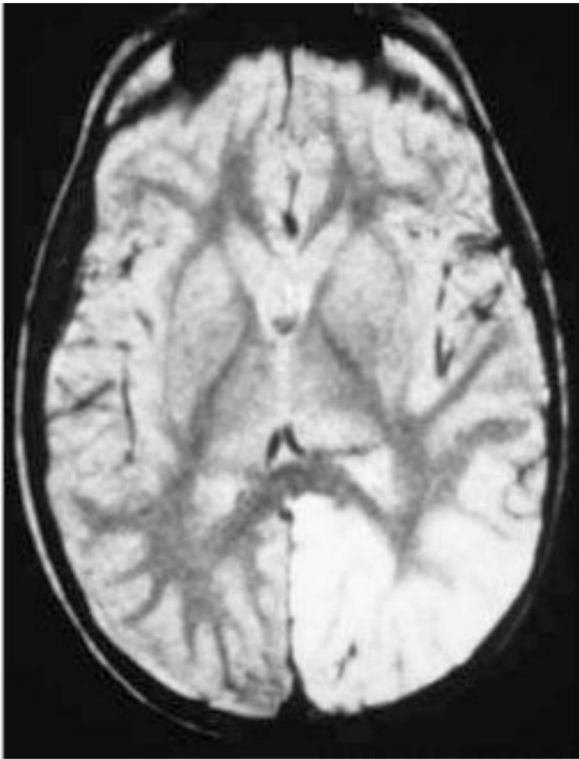
El uso de técnicas de imagen neurológicas, especialmente de la resonancia magnética (RM) del cerebro, han facilitado en gran medida la detección de la afectación del SNC en los trastornos mitocondriales. La atrofia cerebral es común en niños con enfermedades mitocondriales; el retraso de crecimiento y la calcificación de los ganglios basales son frecuentes en el SKS y MELAS, y las anomalías difusas de las señales de la sustancia blanca son características del SKS y MNGIE (Fig. 67.3). El diagnóstico de MELAS se apoya en la observación radiográfica del accidente vascular cerebral (AVC) (Fig. 67.4). Se denominan de tipo AVC porque no se ajustan a los territorios anatómicos de los vasos sanguíneos; predominantemente, afectan a la sustancia gris cortical (v. Fig. 67.4) y los cambios de las señales pueden ser evanescentes y de carácter superficial. Las lesiones iniciales o predominantes en el MELAS son generalmente del hemisferio cerebral posterior y aparecen nuevas lesiones con la agudización de la enfermedad y con las concentraciones elevadas de lactato en LCR. El SL muestra característicamente señales hiperintensas bilaterales en la RM potenciada en T2 y FLAIR (recuperación de la inversión atenuada por líquido) en el putamen, el globo pálido (Fig. 67.5) y el tálamo. La ERM- $^1\text{H}$  puede detectar la acumulación de lactato en LCR y áreas específicas del cerebro.

## Biopsia muscular

Una biopsia muscular puede descubrir gran cantidad de información morfológica, bioquímica y molecular en las enfermedades mitocondriales. Los autores prefieren la biopsia muscular abierta con anestesia local porque proporciona muestras óptimas y suficientes para los



**FIGURA 67.3** Síndrome neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE): la imagen axial de resonancia magnética potenciada en T2 muestra cambios difusos de la señal de la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales.



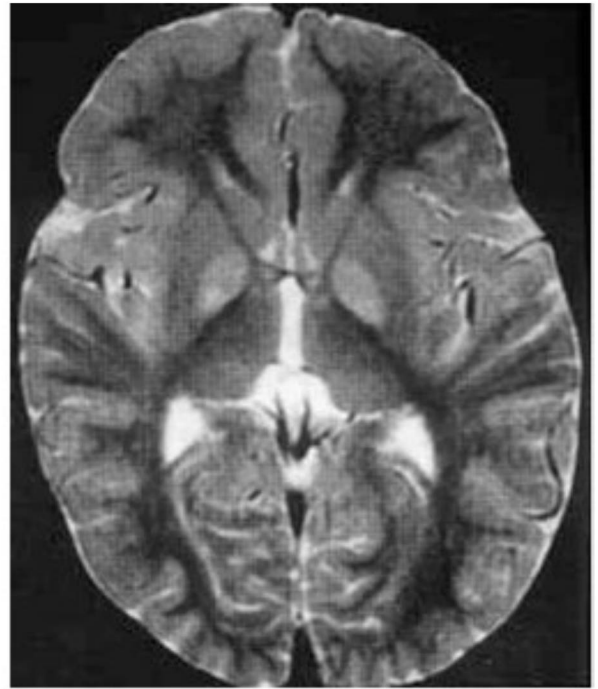
**FIGURA 67.4** Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al accidente vascular cerebral (MELAS). La imagen axial de resonancia magnética con densidad protónica muestra lesiones isquémicas en las regiones parietal posterior y occipital izquierda. (Obsérvense predominantemente las lesiones corticales cerebrales.)

estudios de morfología, bioquímica, cultivo de tejidos y genética molecular. Puede ser un medio muy útil la prueba electrodiagnóstica previa para evaluar el estado funcional de los músculos y los nervios, y además permite el examen de múltiples músculos y nervios que no es posible examinar con la biopsia muscular.

## Histoquímica

Muchos de los trastornos histopatológicos encontrados en las biopsias musculares de pacientes con enfermedades mitocondriales son inespecíficos e incluyen una variabilidad excesiva del calibre de la fibra muscular, atrofia específica de un tipo de fibra, necrosis y regeneración miofibrilar dispersas, además de la acumulación de lípidos o glucógeno entre las miofibrillas. Como ya se ha subrayado, la afectación de los nervios periféricos es frecuente en enfermedades mitocondriales. La biopsia muscular puede suministrar pruebas de desnervación parcial y la tinción para la enzima oxidativa puede mostrar agrupamiento de fibras diana y por tipo de fibra.

La característica fundamental en la histopatología muscular de enfermedades mitocondriales son las fibras rojas rasgadas (FRR,



**FIGURA 67.5** Síndrome de Leigh (SL). La imagen de resonancia magnética potenciada en T2 muestra cambios de señal simétricos en el globo pálido y el putamen.

v. Fig. 67.2A). En las secciones congeladas teñidas con tricrómico de Gomori, las acumulaciones de mitocondrias en el subsarcolemma y entre las miofibrillas aparecen como masas en rojo brillante contra un fondo de miofibrillas azules. Esas acumulaciones anormales representan una proliferación compensatoria de las mitocondrias, algunas de las cuales son estructuralmente normales y otras, distróficas (v. Fig. 67.2B). Las mismas fibras se tiñen intensamente en azul con la reacción histoquímica para la succinato deshidrogenasa (SDH), una enzima OXPHOS codificada enteramente por el ADNn. La tinción SDH es más sensible que el tricrómico de Gomori modificado para detectar la proliferación mitocondrial. La NADH-tetrazolio reductasa (NADH-TR) tiñe las fibras ricas en mitocondrias incluso más intensamente, pero la reacción enzimática es menos específica para las mitocondrias que la SDH. Se ven FRR en la mayoría de los pacientes con ADNmt y en algunos con mutaciones del ADNn; las FRR no son una manifestación universal en las alteraciones mitocondriales. Tampoco son específicas para las enfermedades mitocondriales primarias. Las FRR pueden ocurrir en otras enfermedades neuromusculares, como la miopatía por cuerpos de inclusión, y también en el envejecimiento normal. También ocurren en la miopatía tóxica por zidovudina, donde la patogenia subyacente es un daño del ADNmt inducido por el fármaco. En el MELAS, la proliferación mitocondrial en el músculo liso de los vasos intramusculares da lugar a vasos intensamente reactivos para la SDH.

La otra tinción histoquímica que resulta muy útil para evaluar a pacientes con sospecha de trastornos mitocondriales es la actividad

citocromo oxidasa (COX); la COX o complejo IV de la cadena respiratoria mitocondrial tiene 13 subunidades; tres, COX I, II y III, son codificadas en el ADNmt y las demás son codificadas en el genoma nuclear. La COX puede estar ausente en miofibras de pacientes con defectos de ADNmt, de transcripción y traducción mitocondrial o del ensamblaje del complejo IV. Las FRR, que también son COX-negativas con frecuencia, sugieren una alteración de la síntesis de proteínas mitocondriales ante la proliferación mitocondrial y suelen verse en deleciones de ADNmt y mutaciones puntuales del ARNt del ADNmt. Esta asociación se usa en la tinción histoquímica COX-SDH, tras la que las fibras COX-negativas con concentraciones normales o altas de SDH se tiñen de azul contra un fondo de fibras marrones normales, que tiene COX y SDH. La PCR de una única fibra de esas fibras (FRR y COX-negativa) muestra mayores concentraciones de moléculas de ADNmt mutado, sugiriendo que esas mutaciones son deletéreas.

La discordancia entre el estado de las FRR y la actividad COX no es infrecuente en las fibras musculares de las enfermedades mitocondriales. En los pacientes con mutaciones en los genes del ADNmt que codifican para proteínas y defectos en el complejo IV, las FRR y muchas fibras no-FRR muestran deficiencia o negatividad para la COX, mientras que en los pacientes con defectos del complejo I y III se observan muchas fibras FRR con actividad COX normal. Las mutaciones SC02 y SURF1 del ADNn que producen deficiencia del complejo IV se asocian generalmente con deficiencia difusa de la COX, pero sin FRR. Finalmente, la ausencia de FRR o fibras COX-negativas no descarta una enfermedad mitocondrial; por lo general, los pacientes con NARP/SLHM (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa/SL heredado por vía materna; mutación en el gen ATP8A4) o NOHL no tienen FRR ni fibras COX-negativas.

## Inmunohistoquímica e inmunotransferencias

En ciertas situaciones, los estudios inmunohistoquímicos que emplean anticuerpos creados específicamente contra las proteínas codificadoras del ADNmt o del ADNn pueden definir si el trastorno está relacionado con mitocondrias o con el genoma nuclear. Por ejemplo, en pacientes con deleciones del ADNmt o mutaciones del ARNt, falta la inmunotinción con anticuerpos anti-COX II (subunidad codificada por el ADNmt cuyo gen se pierde en la eliminación), mientras que la inmunotinción con anticuerpos para COX IV (subunidad del complejo IV codificada por el ADNn) es normal. Por lo general, las grandes deleciones del ADNmt y las mutaciones del ARNt dan lugar a un deterioro generalizado de la síntesis proteica mitocondrial. Por otra parte, las mutaciones en los genes del ADNmt que codifican para proteínas muestran por lo general inmunotinción defectuosa en lo que se refiere solamente al complejo específico afectado por el gen mutado. Las inmunotransferencias de homogenados hísticos o mitocondrias también pueden ser informativas. Las mezclas de anticuerpos actualmente disponibles pueden detectar una subunidad representativa de cada complejo del sistema de la FOSOX en una única inmunotransferencia.

## Microscopía electrónica

Generalmente, la electromicroscopía de las muestras de biopsia muscular de pacientes con enfermedad mitocondrial revela una proliferación subsarcoplásmica e interfibrilar de las mitocondrias y la presencia de mitocondrias anormales en las fibras musculares. Las mitocondrias agrandadas, alargadas, irregulares y en forma de pesa, con crestas hipoplásicas y distróficas e inclusiones paracristalinas

(v. Fig. 67.2B) en un paciente sugieren un escrutinio más detallado por la posibilidad de una enfermedad mitocondrial. Estos hallazgos se refieren en aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes con enfermedades mitocondriales y, sin embargo, son inespecíficos y también están presentes en otros trastornos neuromusculares. La proliferación mitocondrial interfibrilar significativa puede detectarse con microscopía de luz con las tinciones tricrómica de Gomori, NADH-TR y SDH. Las acumulaciones focales aisladas de mitocondrias en el espacio subsarcoplásmico o cerca del sitio de unión A-I en la fibra muscular pueden ser normales y no deben confundirse con la acumulación patológica.

## Bioquímica

En los laboratorios especializados en mitocondrias tienen experiencia en los análisis bioquímicos de las enzimas OXPHOS en el músculo, en los cultivos de fibroblastos cutáneos y en los linfocitos de sangre periférica. Esto puede ser útil en la detección de trastornos mitocondriales sospechados. Generalmente se prefiere el tejido muscular para el análisis bioquímico por su alto metabolismo oxidativo y que, casi invariablemente, está afectado en enfermedades mitocondriales. Pueden hacerse análisis bioquímicos en el tejido muscular en fresco o congelado. La ventaja del músculo en fresco es que pueden aislarse mitocondrias funcionalmente intactas para el análisis polarográfico, pero la desventaja es que el paciente debe desplazarse hasta el lugar de ubicación del laboratorio. La muestra muscular congelada puede ser almacenada y enviada a laboratorios especializados para análisis bioquímicos de las enzimas OXPHOS. Dado que la proliferación mitocondrial es una manifestación frecuente en las enfermedades mitocondriales, las actividades de los complejos respiratorios específicos deben compararse con la actividad de una enzima mitocondrial no relacionada, codificada por el núcleo, como la citrato sintasa, para documentar el deterioro del complejo de la OXPHOS.

Los defectos aislados de los complejos I, III o IV, cada uno de los cuales comprende subunidades codificadas por el ADNmt y el ADNn, pueden ocurrir con una herencia esporádica, mendeliana o materna. Los defectos combinados de los complejos I, III y IV sugieren implicación del ADNmt, sea como una única gran deleción, mutaciones del ARNt o un defecto en el ADNn que altera secundariamente el ADNmt (deleciones múltiples del ADNmt, depleción del ADNmt).

## Electroforesis en gel de poliacrilamida Blue Native

Una de las herramientas más potentes para el análisis de los complejos de la FOSOX que ha aparecido en los últimos años es la resolución de complejos individuales completamente ensamblados en la electroforesis en gel de poliacrilamida Blue Native (BN-PAGE). Mediante detergentes suaves, los complejos de la FOSOX normalmente permanecen intactos en el campo electroforético, pero empiezan a separarse entre sí si los componentes de la FOSOX son anormales (Ugalde et al, 2004). Los complejos y sus componentes pueden detectarse por tinción directa de proteínas por actividad enzimática o anticuerpos. Este procedimiento es especialmente útil para el análisis del complejo I, difícil con técnicas convencionales.

## Diagnóstico basado en el ADN

Actualmente se conoce un gran número de mutaciones del ADNmt y del ADNn que causan trastornos mitocondriales. Este número, espe-

cialmente el de las mutaciones genéticas del ADNn, ha continuado aumentando en años recientes (DiMauro y Hirano, 2005; Suomalainen y Kaukonen, 2001). No sería posible probar a ciegas todos y cada uno de los genes nucleares y mitocondriales conocidos. Por lo tanto, para limitar y racionalizar la elección de las pruebas de genética molecular es necesario un trabajo clínico y genealógico sólido. Las pruebas auxiliares y los resultados de investigaciones de laboratorio, incluidas la histoquímica muscular y las pruebas bioquímicas, en la posible enfermedad mitocondrial pueden ayudar a la selección de pruebas basadas en el ADN en un paciente individual o en una familia. Si el paciente tiene un síndrome muy definido, como OEP, SKS, MELAS, MERRF, NOHL o NARP, se debe descartar en primer lugar la mutación más frecuente asociada con dicho síndrome (v. Tabla 67.1) antes de embarcarnos en la búsqueda de mutaciones infrecuentes. Generalmente, la remisión a un centro con experiencia clínica en este campo en continuo desarrollo es útil para obtener un diagnóstico seguro con rapidez.

Habitualmente es adecuada una muestra de linfocitos de sangre periférica para las mutaciones del ARNt de ADNmt o para ciertas mutaciones heredadas por línea materna que implican a genes codificadores de proteínas (NOHL). Sin embargo, a menudo se requiere tejido muscular cuando la carga de mutación del ADNmt es mínima o específica de un tejido, como ocurre en pacientes esporádicos con OEP aislada y en mutaciones puntuales en familiares maternos oligosintomáticos o asintomáticos de un paciente con MELAS o MERRF. Esto es así en especial para las deleciones del ADNmt, que pueden estar ausentes en los leucocitos. En los síndromes infrecuentes se puede secuenciar el genoma objeto de interés o incluso el genoma mitocondrial entero con respecto a una mutación patogénica (Verma et al, 1997). El síndrome de depleción del ADN mitocondrial y las deleciones múltiples generalmente requieren muestras de ADN del tejido afectado. Las pruebas de genes nucleares pueden hacerse con una muestra de ADN aislada de los linfocitos periféricos.

## PRINCIPALES SÍNDROMES CLÍNICOS MITOCONDRIALES

Las mitocondrias y el ADNmt son ubicuos, lo que explica por qué cualquier tejido corporal o muchos de ellos pueden estar afectados en los trastornos mitocondriales. La Tabla 67.1 proporciona una lista de los trastornos mitocondriales encontrados más frecuentemente, clasificados de acuerdo con las mutaciones del ADNmt y del ADNn. Debido al gran número de mutaciones en el ADNmt y la lista rápidamente acumulativa de mutaciones en el ADNn, una lista completa de mutaciones está más allá de los límites de este capítulo. Los lectores interesados pueden buscar la referencia de una lista completa de esas mutaciones compiladas por Schon (2006). Aunque parezca haberse descubierto la mayoría de las enfermedades relacionadas con el ADNmt, el catálogo de mutaciones patogénicas del ADNn y sus fenotipos pediátricos y adultos se está ampliando a gran velocidad (DiMauro y Hirano, 2005; Suomalainen y Kaukonen, 2001). Los trastornos mitocondriales pueden ser una de las clases más comunes de enfermedad degenerativa, con una prevalencia *mínima* en niños y adultos de 1/5.000 (Schaefer et al, 2004).

Una característica interesante de las enfermedades mitocondriales relacionadas con el ADNn es que existen pocas mutaciones referidas en las subunidades proteicas codificadas por el núcleo de enzimas complejas. Muchas de las mutaciones del ADNn referidas hasta ahora lo han sido en productos de gen, muchos de los cuales regulan la organización de los complejos de la OXPHOS. La expresión de

la enfermedad en trastornos mitocondriales relacionados con el ADNn puede ser compleja y depende de la interacción entre los genes nucleares y el ADNmt.

## Oftalmoplejía externa progresiva y síndrome de Keams-Sayre

La combinación de ptosis progresiva y oftalmoplejía externa es una manifestación común de la enfermedad mitocondrial. El curso clínico es extremadamente lento en la OEP y el SKS. Generalmente, el estrabismo o la diplopía suelen estar ausentes o son transitorios, a pesar de la mirada no conjugada en algunos pacientes. En la mayoría de ellos, es notable un intervalo largo entre el comienzo del síntoma de OEP y la consulta clínica, y esto sugiere un grado bajo de incapacidad inicial en estos pacientes.

El SKS se define por la tríada de la OEP, comienzo antes de los 20 años de edad y al menos uno de los siguientes rasgos: talla baja, retinopatía pigmentaria, ataxia cerebelosa, bloqueo cardíaco y proteínas elevadas en LCR ( $> 100$  mg/dl). Muchos pacientes con SKS son normales física o mentalmente. Algunas características clínicas de MELAS y MERRF (descritas a continuación) pueden superponerse con el SKS (OEP/SKS multisistémico). El curso clínico del SKS es progresivo y la mayoría de los pacientes con retraso mental asociado mueren en la tercera o cuarta décadas de la vida.

Casi todos los casos de OEP y SKS son esporádicos y están producidos por una deleción grande aislada o una duplicación del ADNmt, que ocurre bien en el ovocito materno o en la vida embrionaria precoz. La mutación del ADNmt que comúnmente se asocia con MELAS (mutación A3243G) también es una causa frecuente de OEP, asociada habitualmente con otros síntomas, aunque no siempre.

Las formas autosómicas dominantes de OEP se han asociado con mutaciones en los genes nucleares relacionadas con la replicación del ADNmt, incluyendo la Twinkle (una helicasa del ADNmt codificada por *PEO1*), la ADN polimerasa gamma (la ADNmt polimerasa) y la ANT 1 (que regula los niveles de nucleótidos adenina en la mitocondria). En estos casos se observan múltiples deleciones del ADNmt en los tejidos afectados, más comúnmente en el músculo.

## Miopatías mitocondriales sin oftalmoplejía externa progresiva

El espectro clínico de la miopatía mitocondrial aislada varía desde debilidad leve no incapacitante del miembro proximal hasta miopatía infantil grave con acidosis láctica y muerte al año de edad. La forma leve puede producir solamente debilidad benigna limitada a los músculos de las cinturas principalmente. Es frecuente la intolerancia al ejercicio. Algunos de esos casos llaman la atención clínica en la vida adulta, pero del interrogatorio cuidadoso normalmente se obtiene una intolerancia al ejercicio durante toda la vida (debilidad, astenia, falta de respiración y taquicardia). Una forma esporádica de miopatía, que está relacionada con mutaciones somáticas en el gen citocromo *b* del ADNmt, se asocia con intolerancia progresiva al ejercicio y debilidad y, en algunos casos, crisis de rabdomiólisis (Andreu et al, 1999). Los patrones infrecuentes asociados con mutación del citocromo *b* incluyen debilidad y mioglobulinuria con el ejercicio. Con menos frecuencia, algunos pacientes con intolerancia al esfuerzo tienen mutaciones de ADNmt en genes que codifican subunidades de los complejos I o IV (DiMauro y Hirano, 2005).

Algunos pacientes con miopatía mitocondrial desarrollan OEP más tarde en la vida, y otros tienen defectos solapados que pertene-



een a MERRF y a MELAS. Hay una heterogeneidad genética molecular en los pacientes con miopatías mitocondriales.

## Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al accidente vascular cerebral

La encefalomiopatía mitocondrial, la acidosis láctica y los episodios similares al accidente vascular cerebral (MELAS) son una encefalomiopatía heredada por vía materna, caracterizada clínicamente por episodios similares al accidente vascular cerebral (AVC), cefaleas vasculares, vómitos, crisis epilépticas y acidosis láctica. Los déficits en los AVC son transitorios pero, en algunos casos, pueden dar lugar a encefalopatía progresiva con demencia. Los patrones clínicos infrecuentes incluyen crisis focales, a veces prolongadas, que pueden anunciar un AVC. La característica radiológica única es que el ictus afecta al córtex cerebral, conservando la sustancia blanca (v. Fig. 67.4), principalmente en la región parietooccipital. Las imágenes neurológicas pueden mostrar lesiones adicionales que no tienen correlaciones clínicas. Generalmente, comienza en la infancia o en los primeros años de la vida adulta. Muchos pacientes tienen FRR, pero existe debilidad clínica o intolerancia al ejercicio de forma infrecuente.

Un 80% de los pacientes con MELAS tienen mutación puntual A a G en el pb-3243 (gen  $ARNt^{UluUUR}$ ). Otra mutación puntual del gen pb-3271 del  $ARNt^{UUI}$  es responsable del 10% de casos de MELAS. El hallazgo de una carga excesiva de mutación en el endotelio y en el músculo liso de los vasos cerebrales se ha sugerido como la causa probable de episodios de AVC y cefaleas migrañosas en estos pacientes.

## Epilepsia mioclónica con miopatía de fibras rojas rasgadas

La epilepsia mioclónica con miopatía de fibras rojas rasgadas (MERRF) es otra encefalopatía heredada por vía materna caracterizada por mioclonía, epilepsia, ataxia cerebelosa y miopatía con FRR. Comienza habitualmente durante la infancia o al principio de la vida adulta. El síndrome empieza generalmente con epilepsia mioclónica en la infancia, y otros patrones de crisis se añaden muy pronto a continuación. El empeoramiento de la ataxia y el retraso mental se observan en la infancia más tardía. A esta constelación pueden añadirse otros elementos de trastornos mitocondriales, como estatura corta, sordera, atrofia óptica, OEP, lipomas cutáneos y neuropatía. Las características clínicas superpuestas de MERRF y MELAS pueden darse en el mismo paciente o en diferentes miembros de la misma familia (Verma et al, 1996). El curso clínico de MERRF es variable pero generalmente es progresivo.

Aproximadamente el 80% de casos de MERRF albergan una mutación puntual en el pb-8344 del gen  $ARNt^{Lys}$ . Lo mismo que en otras mutaciones del ADNmt, la edad de comienzo y la gravedad de la enfermedad se han relacionado con la carga cuantitativa de ADNmt mutado.

## Encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial

La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) es una enfermedad autosómica recesiva con alteraciones secundarias del ADNmt. Se reconoce clínicamente por la combinación de ptosis, OEP, alteración grave de la motilidad gastrointestinal que

conduce a caquexia, neuropatía periférica, leucoencefalopatía en la RM cerebral (v. Fig. 67-3) y pruebas de disfunción mitocondrial (es decir, acidosis láctica o FRR en la biopsia muscular) (Hirano et al, 2004). Suele comenzar en la adolescencia tardía y la mayoría de los pacientes mueren antes de los 40 años. La MNGIE está causada por mutaciones en el gen que codifica la timidina fosforilasa. La enfermedad se puede diagnosticar mediante análisis de sangre que demuestren pérdida de actividad timidina fosforilasa o elevación de timidina y desoxiridina plasmática.

## Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa

El síndrome de neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP) es un trastorno relativamente infrecuente causado por una mutación puntual en el pb-8993 del gen mitocondrial ATPasa-6 que da lugar a dos fenotipos heredados por línea materna y clínicamente relacionados: el NARP y el SL heredado por vía materna (SLHM). En el NARP y el SLHM se han notificado otras mutaciones puntuales en el mismo gen y en otros sitios. La gravedad del síndrome se corresponde con la carga de ADNmt mutado en los tejidos. Cuando la mutación afecta a más del 90% del ADNmt, origina el fenotipo más grave de SLHM.

## Encefalomiopatía necrotizante subaguda (síndrome de Leigh)

Éste es un trastorno mitocondrial familiar o esporádico caracterizado por regresión psicomotora y lesiones en estructuras profundas de la sustancia blanca (núcleos basales y tronco encefálico periacueductal; v. Fig. 67.5) con un amplio rango de manifestaciones clínicas. En algunos casos la herencia es transmitida por vía materna (mutaciones del ADNmt en el pb-8993 y pb-8344 o SLHM). Otros casos siguen un patrón de herencia autosómico (piruvato carboxilasa, mutaciones del gen *SURF1* con deficiencia de COX, deficiencias del complejo I) o ligado al sexo (mutaciones del gen *EL* piruvato deshidrogenasa). En más de la mitad de los casos comienza en el primer año de vida, mayoritariamente antes de los 6 meses de edad. También se han publicado variedades de comienzo tardío con un mayor grado de heterogeneidad clínica. Los límites clínicos precisos del SL no se han definido. Existe una heterogeneidad clínica incluso entre los miembros de la misma familia. El SL y la acidosis láctica congénita se describen en el Capítulo 66.

## Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Habitualmente, el déficit clínico en la neuropatía óptica hereditaria de Leber NOHL es una neuropatía óptica bilateral aislada. La NOHL se expresa predominantemente en hombres del linaje materno, pero está por explicar la mayor susceptibilidad de los hombres para la pérdida visual en la NOHL. Generalmente la edad de comienzo oscila entre los 15 y los 35 años. La pérdida de visión es indolora y central, y ocurre habitualmente en un ojo semanas o meses antes de la afectación del otro ojo. Pueden verse alteraciones en el fondo de ojo en pacientes con NOHL y en sus parientes asintomáticos. Especialmente durante la fase aguda de pérdida de visión, puede haber hiperemia de la cabeza del nervio óptico, dilatación y tortuosidad de los vasos peripapilares, telangiectasias circumpapilares, edema de las fibras nerviosas y hemorragia focal. Por lo general, la pérdida visual en la NOHL es permanente, pero una proporción de pacientes muestra una mejoría objetiva, a veces hasta un grado llamativo.



En la mayoría de los pacientes con NOHL, la pérdida visual es la única manifestación de la enfermedad. En algunas familias hay otros miembros con alteraciones asociadas en la conducción cardíaca, especialmente síndrome de preexcitación. También puede haber un trastorno del movimiento u otras alteraciones menores neurológicas o esqueléticas. Tres mutaciones puntuales primarias en el ADNmt al nivel del pb-11778 (69%), pb-14484 (14%) y pb-3460, que codifican todas ellas para subunidades del complejo I, son responsables del 80-95% de los casos de NOHL en el mundo.

## ABORDAJES TERAPÉUTICOS

El tratamiento de la enfermedad mitocondrial es principalmente sintomático, empírico y paliativo (DiMauro y Mancuso, 2007). Generalmente, el déficit sistémico primario de carnitina tiene una respuesta drástica a la terapéutica de sustitución (L-carnitina, 50-100 mg/kg por día, 1.000 mg tres veces por día, para un adulto medio). Los pacientes con deficiencia de CoQ<sub>0</sub> generalmente responden a la terapéutica sustitutiva con CoQ<sub>10</sub> (5-15 mg/kg por día, 200 mg tres veces por día para un adulto medio). Se desconoce si hay un nivel máximo de la dosis de carnitina o CoQ<sub>0</sub> que se pueda administrar a estos pacientes. La terapéutica de sustitución precoz en esos trastornos puede prevenir o detener los déficits neurológicos.

Dada la afectación multisistémica observada comúnmente en individuos con enfermedades mitocondriales, a menudo el neurólogo necesita trabajar junto con otros especialistas para tratar a estos pacientes. En los casos con OEP, la blefaroplastia o los sostenes de los párpados pueden aliviar la ptosis severa. La pérdida de audición es común en la EM mitocondrial, aunque el paciente puede beneficiarse del uso de un audífono; una opción es el implante coclear en la pérdida auditiva coclear aislada. Los defectos en la conducción cardíaca son frecuentes en el SKS y requieren monitorización periódica y tratamiento apropiado. En los casos con afectación miocárdica aislada y con insuficiencia cardíaca en estadio terminal se ha utilizado con éxito el trasplante cardíaco. Las crisis epilépticas, los problemas endocrinos (diabetes, hipoparatiroidismo), la disfunción pancreática exocrina, los trastornos de la motilidad intestinal y la acidosis tubular renal son tratables con farmacoterapia. En pacientes con enfermedad mitocondrial y crisis epilépticas debería utilizarse el ácido valproico con precaución y siempre coadministrado con L-carnitina por el riesgo de acidosis láctica grave y daño hepático. Los pacientes con miopatía y mioglobinuria por déficit de CoQ<sub>0</sub> y mutación del citocromo *b* requieren una rehidratación eficaz o diálisis renal cuando la mioglobinuria se complica con insuficiencia renal. Puede probarse la hormona de crecimiento humana en pacientes con talla baja. El ejercicio aeróbico puede aliviar el descondicionamiento y mejorar la función muscular en pacientes con miopatías mitocondriales (Taivassalo y Haller, 2004).

Se han intentado la eliminación de metabolitos tóxicos del metabolismo oxidativo y la terapéutica empírica con aceptores artificiales de electrones («el cóctel mitocondrial», v. apartado siguiente) para cortocircuitar el bloqueo metabólico. Cualquier bloqueo metabólico en la CR puede producir acumulación de piruvato, lactato y alanina (por transaminación de piruvato). Las concentraciones elevadas de lactato son tóxicas para el SNC. En la acidosis láctica aguda se utiliza bicarbonato para equilibrar el pH sistémico, aunque el uso desmedido de bicarbonato puede exacerbar los síntomas cerebrales. El dicloroacetato (DCA) inhibe la fosforilación de la piruvato deshidrogenasa (PDH), manteniendo así un estado redox bajo y reduciendo la formación de ácido láctico. La experiencia anecdótica del tratamien-

to con DCA mostró mejoría clínica en la asociación MELAS y el SL, pero en un estudio doble ciego, controlado con placebo de pacientes con MELAS, la toxicidad en los nervios periféricos eclipsó los beneficios potenciales (Kausmann et al, 2006). El difosfato de menadiol (40 mg/día), un precursor de la vitamina K<sub>2</sub> y la vitamina C (1.000 mg tres veces al día) se han utilizado como aceptores de electrones en pacientes con mutación del citocromo *b* e intolerancia al ejercicio con resultados controvertidos y transitorios. Se han intentado ensayos terapéuticos con eliminadores de radicales de oxígeno bajo la premisa de que la producción excesiva de las especies de oxígeno reactivo es nociva para la función mitocondrial. Varios eliminadores de radicales de oxígeno, incluido el CoQ<sub>10</sub>, la idebenona y el ácido dihidrolipoico, se han utilizado con beneficios anecdóticos en pacientes con trastornos mitocondriales.

Habitualmente se utiliza un «cóctel mitocondrial» de vitaminas y cofactores en pacientes con enfermedades mitocondriales. No hay un fundamento teórico sólido para su uso, pero algunos de ellos son los componentes normales de la CR, son inocuos y, ocasionalmente, benefician a algunos pacientes. El cóctel consiste en 100 mg de tiamina tres veces al día, 100 mg de riboflavina tres veces al día, CoQ<sub>10</sub>, también conocido como ubiquinona (50-200 mg tres veces al día), L-carnitina (500 a 1.000 mg tres veces al día), folato (1-10 mg/día), tiamina (50-100 mg/día), vitamina C (500 a 1.000 mg tres veces al día), menadiol (40 mg/día) y creatina (5 g/día). Un pequeño estudio controlado con suplemento con monohidrato de creatina en 7 pacientes con enfermedades mitocondriales observó mejoría en las actividades de alta intensidad, pero no en el ejercicio aeróbico de baja intensidad (Tarnopolsky et al, 1997). El tratamiento nutricional de pacientes con errores congénitos relacionados con la producción de energía debe individualizarse, fundamentalmente según el defecto específico subyacente (v. Capítulo 66). El ejercicio aeróbico en una instalación supervisada y monitorizada puede ser beneficioso en la miopatía mitocondrial.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de enfermedad mitocondrial, el consejo genético debe estar disponible para los pacientes y sus familias. Las enfermedades mitocondriales relacionadas con el ADN plantean problemas de diagnóstico prenatal seguro, dado que la carga de la mutación en las células amnióticas y en las vellosidades coriónicas puede no corresponderse con la de otros tejidos fetales, y la carga de mutación en las muestras prenatales puede cambiar en útero o tras el nacimiento debido a la segregación mitótica. La terapéutica genética en las enfermedades mitocondriales comporta los mismos obstáculos que en los trastornos mendelianos, además de las dificultades que suponen la heteroplasmia y los efectos umbral.

## Bibliografía

- Andreu, A. L., Hanna, M. G., Reichmann, H., et al. 1999, Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome *b* gene of mitochondrial DNA, *N Engl J Med*, vol. 341, pp. 1037-1044
- Bernier, F. P., Boneh, A., Dennett, X., et al. 2002, Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children, *Neurology*, vol. 59, pp. 1406-1411
- Biousse, V., Pardue, M. T., Wallace, D. C., & Newman, N. J. 2002, The eyes of mitochondria: mouse models of mitochondrial disease, *J Neuroophthalmol*, vol. 22, pp. 279-285
- DiMauro, S. 1999, Mitochondrial encephalomyopathies: back to Mendelian genetics, *Ann Neurol*, vol. 45, pp. 693-694
- DiMauro, S., & Hirano, M. 2005, Mitochondrial encephalomyopathies: an update, *Neuromuscul Disord*, vol. 15, pp. 276-286

- DiMauro, S., & Mancuso, M. 2007, Mitochondrial diseases: therapeutic approaches, *Biosci Rep*, vol. 27, pp. 125-137
- Hirano M., Nishigaki Y., & Marti R. 2004, Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes, *Neurologist* vol. 10, pp. 8-17
- Holt, I. J., Lorimer, H. E., & Jacobs, H. T. 2000, Coupled leading- and lagging-strand synthesis of mammalian mitochondrial DNA, *Cell*, vol. 100, pp. 515-524
- Kaufmann P., Engelstad K., Wei Y., et al. 2006, Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial, *Neurology*, vol. 66, pp. 324-330
- Schaefer, A. M., Taylor, R. W., Turnbull, D. M., & Chinnery, P. F. 2004, The epidemiology of mitochondrial disorders—past, present and future, *Biochim Biophys Acta*, vol. 1659, pp. 115-120
- Schon, E. A. 2006, Phenotypes associated with pathogenic mtDNA point mutations, in *Mitochondrial Medicine*, edited by S. DiMauro, M. Hirano, E. A. Schon, Informa Healthcare, Oxford, UK, pp. 329-335
- Schwartz, M., & Vissing, J. 2002, Paternal inheritance of mitochondrial DNA, *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 576-580
- Shapira, A. H. V. 2002, The “new” mitochondrial disorders, *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, vol. 72, pp. 144-149
- Suomalainen, A., & Kaukonen, J. 2001, Diseases caused by nuclear genes affecting mtDNA stability, *Am J Med Genet*, vol. 106, pp. 53-61
- Taivassalo T., & Haller R. G. 2004, Implications of exercise training in mtDNA defects—use it or lose it? *Biochim Biophys Acta*, vol. 1659, pp. 221-231
- Tarnopolsky, M. A., Roy, B. D., & MacDonald, J. R. 1997, A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies, *Muscle Nerve*, vol. 20, pp. 1502-1509
- Tielens, A. G., Rotte, C., van Hellemond, J. J., & Martin, W. 2002, Mitochondria as we don't know them, *Trends Biochem Sci*, vol. 27, pp. 564-572
- Ugalde, C. Janssen, R. J., van den Heuvel, L. P. et al. 2004, Differences in assembly or stability of complex I and other mitochondrial OXPHOS complexes in inherited complex I deficiency, *Hum Mol Genet*, vol. 13, pp. 659-667
- Verma, A., Moraes, C. T., Shebert, R. T., & Bradley, W. G. A. 1996, MERRF/PEO overlap syndrome associated with the mitochondrial DNA 3243 mutation, *Neurology*, vol. 46, pp. 1334-1336
- Verma, A., Piccoli, D. A., Bonilla, E., et al. 1997, A novel mitochondrial G8313A mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephaloneuropathy, *Pediatr Res*, vol. 42, pp. 448-454
- Wallace, D. C. 1995, 1994 William Allan Award Address. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging, *Am J Hum Genet*, vol. 57, pp. 201-223
- Wolf, N. I., & Smeitink, J. A. M. 2002, Mitochondrial disorders. A proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children, *Neurology*, vol. 59, pp. 1402-1405

Se puede encontrar una lista de lecturas recomendadas para este capítulo en [www.nicp.com](http://www.nicp.com).