

Enfermedad mitocondrial: abordaje práctico para los médicos de atención primaria

Richard H. Haas, MB, BChir, MRCP^{a,b}, Sumit Parikh, MD^c, Marni J. Falk, MD^d, Russell P. Saneto, DO, PhD^e, Nicole I. Wolf, MD^{f,g}, Niklas Darin, MD^h, y Bruce H. Cohen, MD^c

La notoria variabilidad de la presentación de la enfermedad mitocondrial en el lactante y el niño pequeño complica su diagnóstico clínico. La enfermedad mitocondrial no es una sola entidad, sino un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la alteración de la producción de energía debida a la disfunción genética de la fosforilación oxidativa. En conjunto, estos trastornos constituyen la enfermedad neurometabólica más habitual de la infancia, con un riesgo mínimo estimado de desarrollar una enfermedad mitocondrial de 1 por 5.000. La dificultad diagnóstica se debe no sólo a la variable y a menudo inespecífica presentación de estos trastornos, sino también a la ausencia de un biomarcador específico y fiable para la detección sistemática o el diagnóstico de la enfermedad mitocondrial. Es necesario un abordaje simplificado y normalizado para facilitar el reconocimiento clínico de la enfermedad por los médicos de atención primaria. Este manuscrito trata de mejorar el reconocimiento clínico de la enfermedad mitocondrial por los profesionales de la atención primaria y capacitar al médico de familia para iniciar el estudio diagnóstico antes de determinar la necesidad de traslado a un especialista. Esto es especialmente importante a la luz de la escasez internacional de especialistas en el metabolismo para evaluar exhaustivamente a esta gran y compleja población enferma. Es de esperar que la mayor familia-

ridad de los médicos de atención primaria con las manifestaciones proteicas de la enfermedad mitocondrial facilite el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta creciente cohorte de pacientes pediátricos que se presenta en todas las especialidades.

El reconocimiento de la enfermedad mitocondrial suele ser una tarea difícil. La genética disfunción mitocondrial primaria se presenta como un grupo heterogéneo de trastornos, que en conjunto se reconocen como constituyentes del trastorno neurometabólico más habitual de la infancia¹. Los estudios epidemiológicos de la enfermedad mitocondrial están limitados por la heterogeneidad de la enfermedad y el infradiagnóstico. Al estimar la frecuencia de la enfermedad mitocondrial, las cifras de prevalencia son menos exactas que las de incidencia a causa de la gran mortalidad infantil de estos trastornos. La incidencia preescolar fue de 1 por 11.000 en un estudio sueco², mientras que la incidencia de enfermedad mitocondrial de inicio a los 16 años de edad fue cercana a 1 por 16.000 en un estudio australiano³. El grupo australiano combinó las cifras de prevalencia con las de incidencia infantil para llegar a una "prevalencia al nacer" mínima estimada de 1 por 7.634. Si tenemos en cuenta que la detección es incompleta, es más probable la estimación de un riesgo de desarrollar una enfermedad mitocondrial durante la vida de 1 por 5.000 nacidos vivos^{1,4}. La presentación más habitual de la enfermedad mitocondrial de inicio infantil es el síndrome de Leigh, un trastorno neurodegenerativo progresivo que implica la regresión del desarrollo, la disfunción del tronco cerebral y la acidosis láctica, aunque se estima que esta presentación clásica sólo abarca el 18% de los casos de enfermedad pediátrica mitocondrial⁵.

Las enfermedades mitocondriales suelen ser progresivas y multisistémicas. Los órganos típicamente afectados son los que tienen una gran demanda energética, como el músculo esquelético y cardíaco, los órganos endocrinos, el riñón, los componentes no musculares del tracto intestinal, la retina y el sistema nervioso central. Sin embargo, prácticamente cualquier órgano o tejido puede estar afectado. Por norma general, la afectación de tres o más sistemas orgánicos sin un diagnóstico único debe plantear la sospecha de una enfermedad mitocondrial.

^aDepartments of Neurosciences and Pediatrics, University of California San Diego, La Jolla, California; ^bDepartments of Neurosciences and Pediatrics, Rady Children's Hospital and Health Center, San Diego, California, Estados Unidos; ^cDivision of Neuroscience, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Estados Unidos; ^dDivision of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos; ^eDivision of Pediatric Neurology, Children's Hospital and Regional Medical Center, University of Washington, Seattle, Washington, Estados Unidos; ^fDivision of Child Neurology, University Children's Hospital, Heidelberg, Alemania; ^gDivision of Child Neurology, University Children's Hospital, Zúrich, Suiza; ^hDivision of Child Neurology, Queen Silvia Children's Hospital, Göteborg, Suecia.

Correspondencia: Richard H. Haas, MB, BChir, MRCP, Departments of Neurosciences and Pediatrics, University of California San Diego, 9500 Gilman Dr, La Jolla, CA 92093-0935, Estados Unidos.

Correo electrónico: rhaas@ucsd.edu

Aunque los tratamientos eficaces siguen siendo esquivos, el diagnóstico definitivo es crucial para permitir el adecuado tratamiento sintomático, así como el pronóstico exacto y el asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia. La dificultad diagnóstica se debe no sólo al amplio espectro de síntomas y signos que puede presentar un paciente en concreto, sino también a la ausencia de una detección sistemática fiable o un biomarcador diagnóstico sensible y específico en todos los casos de enfermedad mitocondrial. Aunque la enfermedad mitocondrial primaria tiene, por definición, una etiología genética, la anomalía genética se puede encontrar tanto en el ADN mitocondrial (ADNmt) como en el nuclear (ADNn). En los pacientes sintomáticos se han identificado más de 150 mutaciones patogénicas del ADNmt y 100 deleciones de ADNmt^{6,7}. Sin embargo, las mutaciones del ADNn explican la mayor parte de los casos de enfermedad mitocondrial que se presentan en los lactantes y los niños⁸⁻¹⁰.

Es necesario encontrar un abordaje simplificado y normalizado para facilitar el reconocimiento clínico de la enfermedad mitocondrial por los médicos de atención primaria. Los objetivos de este trabajo son ayudar al médico de familia a reconocer los rasgos más indicativos de enfermedad mitocondrial, normalizar las definiciones de enfermedad mitocondrial primaria frente a secundaria y ofrecer un abordaje de acuerdo para capacitar al médico de familia a iniciar el oportuno estudio diagnóstico y ayudarlo en la decisión del traslado a un centro especializado de lo que antes podría ser una presentación inespecífica.

¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL?

Signos de alerta

La enfermedad mitocondrial puede presentarse con "cualquier síntoma en cualquier órgano a cualquier edad"¹¹, pero algunos síntomas y signos son realmente más sugerentes de un trastorno mitocondrial que otros. Estos "signos de alerta" merecen el inicio de una valoración diagnóstica de la enfermedad mitocondrial (véase la tabla 1). Por el contrario, numerosos síntomas inespecíficos aparecen con frecuencia en los lactantes y niños con enfermedad mitocondrial, pero tienen un amplio diagnóstico diferencial y conducen más a menudo a otros diagnósticos (véase la tabla 2). Por ejemplo, la retinopatía pigmentaria en un niño preadolescente puede ser un rasgo de enfermedad mitocondrial, pero debería evocar la posibilidad de una lipofuscinosis ceroides neuronal juvenil u otro síndrome genético. Así pues, los síntomas inespecíficos, especialmente los aislados, no indican *per se* un problema mitocondrial. Sin embargo, cuando se observan combinados aumenta la probabilidad de trastorno mitocondrial, especialmente si los aspectos inespecíficos afectan a diferentes sistemas orgánicos, lo que provoca el inicio de las adecuadas investigaciones diagnósticas iniciales (véase la tabla 3).

Acidosis láctica

El lactato, producto del metabolismo anaerobio de la glucosa, se acumula cuando se altera el metabolismo ae-

TABLA 1. Hallazgos de "alerta" en la enfermedad mitocondrial

Neurológicos
Lesiones cerebrales parecidas al ictus en un patrón no vascular
Enfermedad de los ganglios basales
Encefalopatía: recurrente, o con dosis baja/moderada de valproato
Neurodegeneración
Epilepsia parcial continua
Mioclonias
Ataxia
RM compatible con enfermedad de Leigh
Picos característicos en la ERM
Pico de lactato a 1,3 ppm (tiempos de TE 35 y 135)
Pico de succinato a 2,4 ppm
Cardiovasculares
Miocardopatía hipertrófica con alteración del ritmo
Bloqueo cardíaco inexplicable en un niño
Miocardopatía con acidosis láctica > 5 mM
Miocardopatía dilatada con debilidad muscular
Arritmia de Wolff-Parkinson-White
Oftalmológicos
Degeneración retiniana con signos de ceguera nocturna, deficiencias de la visión del color, disminución de la agudeza visual o retinopatía pigmentaria
Oftalmoplejia/paresia ocular
Movimientos oculares fluctuantes, no conjugados
Ptosis
Neuropatía/atrofia óptica de inicio repentino o insidioso
Gastroenterológicos
Insuficiencia hepática inexplicada o inducida por valproato
Dismotilidad intensa
Episodios pseudoobstructivos
Otros
Neonato, lactante o niño pequeño con hipotonía, debilidad, fracaso de crecimiento y acidosis metabólica (especialmente acidosis láctica) inexplicadas
Intolerancia al esfuerzo desproporcionada con la debilidad
Hipersensibilidad a la anestesia general
Episodios de rabdomiolisis aguda

róbico, causando una desviación de la razón oxidado a reducido en las mitocondrias (es decir, una disminución de la proporción "redox" NAD+/NADH). Se puede encontrar un aumento de la concentración plasmática de lactato, piruvato, o ambas sustancias, en una amplia gama de alteraciones (véase la tabla 4). Pese a su falta de especificidad, un aumento de la concentración plasmática de lactato o piruvato puede ser un importante marcador de la enfermedad mitocondrial. Por desgracia, la interpretación de las concentraciones anormales de lactato y piruvato no siempre es sencilla. Es habitual encontrar aumentos espurios de la concentración plasmática de lactato, consecuencia del ejercicio físico antes de la recogida, ya que un niño que lucha simula el ejercicio de esta extremidad, o del empleo de un torniquete que produce estasis venosa durante la recogida. La colocación de una palomita o un catéter permanente para permitir la toma de sangre una vez que el paciente se haya calmado durante 30 min puede eliminar los aumentos erróneos de lactato debidos a una mala técnica de punción venosa. Las muestras de lactato suelen tomarse en tubos con flúor (como los utilizados en las determinaciones de la glucemia), y la medición a la cabecera del enfermo con un analizador portátil de lactato aprobado por la FDA constituye una alternativa. La determinación de los valores de pirúvico también puede constituir un desafío, ya que pueden aumentar o disminuir, dependiendo de la manipulación. La correcta manipulación del piruvato plasmático requiere de la toma de muestras en perclorato al 8%, su inmediata colocación en hielo, y el análisis rápido. Es importante prestar atención a la

TABLA 2. Hallazgos inespecíficos en la enfermedad mitocondrial

Constitucional
Fracaso de crecimiento
Talla baja
Retraso del crecimiento intrauterino
Microcefalia
Neurológicos
Hipotonía
Espasmos del lactante
Trastorno inexplicado del movimiento
Sordera (neurosensorial)
Neuropatía axonal
Estatus epiléptico con rasgos adicionales de alerta o inespecíficos
Coma
Ototoxicidad a determinados medicamentos
Cardiovasculares
Taquicardia (postural o paroxística)
Oftalmológicos
Hipoplasia del nervio óptico
Gastroenterológicos
Vómitos crónicos o cíclicos
Estreñimiento o diarrea crónica inexplicada
Dermatológicos
Lipomatosis simétrica
Endocrinos
Hipotiroidismo
Hipoparatiroidismo
Deficiencia idiopática de la hormona de crecimiento
Renales
Disfunción tubular renal (incluye la ATR, la aminoaciduria, o ambos)
Síndrome nefrótico
De la imagen
Lesiones inexplicadas de los ganglios basales
Atrofia inexplicada del SNC (cerebral o cerebelosa)
Leucodistrofia inexplicada
Historia familiar
SMSL
Patrón de herencia materna multigeneracional de cefaleas migrañosas, depresión o trastorno de ansiedad

SNC: sistema nervioso central.

cronología de la recogida de muestras en relación con las comidas, ya que en las primeras horas posprandiales puede aparecer un aumento de los valores de piruvato en los individuos normales. Por lo tanto, el aumento de la alanina plasmática, cuando existe, puede ser un útil indicador de la acumulación del pirúvico de larga evolución.

Aunque las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato sean normales, las concentraciones de lactato en el LCR pueden estar elevadas en los pacientes mitocondriales con manifestaciones predominantemente cerebrales¹². El lactato del LCR no está influido por la técnica de recogida, aunque sus valores aumentan en

TABLA 4. Diagnóstico diferencial de la acidosis láctica

Aumento erróneo
Mala técnica de recogida (empleo de torniquete)
Mala manipulación de la muestra
Fisiológica
Ejercicio anaeróbico
Enfermedades sistémicas que provocan un aumento del lactato sanguíneo
Hipoxia
Hipotensión
Shock
Sepsis
Insuficiencia cardíaca/miocardopatía
Insuficiencia renal
Síndrome del intestino corto (D-lactato)
Enfermedades cerebrales que producen un aumento del lactato en el LCR
Convulsiones prolongadas
Meningitis/encefalitis
Isquemia cerebral
Neoplasia
Otros trastornos metabólicos
Enfermedades metabólicas
Trastornos de los aminoácidos
Academias orgánicas
Defectos del ciclo de la urea
Defectos del metabolismo del pirúvico
Defectos del ciclo de Krebs
Trastornos OXPHOS mitocondriales
Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos
Trastornos del metabolismo del glucógeno hepático
Trastornos de la gluconeogénesis hepática
Deficiencia de biotinidasa
Otras
Deficiencia de tiamina
Exposición a toxinas (monóxido de carbono, metanol)

asociación con otras muchas enfermedades, como las convulsiones, el ictus, la infección intracraneal, la inflamación y la neoplasia¹³. Alguna enfermedad mitocondrial puede tener concentraciones normales de lactato en el plasma, e incluso en el LCR, excepto durante los episodios de descompensación metabólica, que puede ser el único momento en que se observe un aumento de lactato, piruvato, o ambas sustancias. Finalmente, el reconocimiento de que un aumento pronunciado de lactato, piruvato, o ambas sustancias, no constituye un hallazgo universal en la enfermedad mitocondrial demuestra su limitada utilidad como biomarcador diagnóstico. Además, algunos fenotipos de enfermedad, como la enfermedad de Leigh, el síndrome de Kearns-Sayre, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) y las enfermedades asociadas con la gamma polimerasa mitocondrial (*POLG1*), suelen ocurrir con un aumento del lactato mínimo o nulo.

TABLA 3. Estudio sistemático inicial de la enfermedad mitocondrial

Estudio metabólico en sangre y orina en todos los pacientes	Estudio metabólico en líquido cefalorraquídeo en el paciente con síntomas neurológicos	Caracterizar la afectación sistémica en todos los pacientes	Valoración clínica neurogenética en el paciente con retraso del desarrollo
Bioquímica básica Enzimas hepáticas y amoníaco Hemograma completo Creatina quinasa (CPK) Lactato, piruvato y razón L:P en sangre Aminoácidos en plasma Ácidos orgánicos en orina Acilcarnitina plasmática	Láctico y pirúvico Aminoácidos Estudios de rutina incluyendo recuento celular, medición de glucosa y proteína	Ecocardiografía Electrocardiograma (ECG) Exploración oftalmológica Estudio audiológico RM cerebral	Cariotipo X frágil Consulta al neurólogo pediátrico Consulta a Genética

L: lactato; P: piruvato; RM: resonancia magnética. Remitir a un centro mitocondrial los resultados anormales. Los resultados negativos tienen una gran tasa de falsos negativos, de forma que, si se sospecha una enfermedad mitocondrial, por favor remítala a un centro especializado.

Hallazgos de la neuroimagen

Aunque la imagen cerebral puede ser normal en condiciones de miopatía pura¹⁴, la mayoría de los pacientes mitocondriales con alteración del sistema nervioso central presenta anomalías en la RM^{15,16}. Al principio de la enfermedad se puede observar un patrón inespecífico de retraso de la mielinización^{14,16,17}. Además, determinados hallazgos en la RM son muy sensibles y específicos respecto a la enfermedad mitocondrial. El hallazgo específico de RM de mayor frecuencia es una anomalía simétrica de la señal de la sustancia gris profunda, observado como señal T2 alta y FLAIR con una señal T1 baja. Cualquier estructura profunda puede estar afectada, siendo el carácter de la lesión homogéneo o en placas¹⁸. La enfermedad de Leigh es el prototipo de enfermedad mitocondrial en que los hallazgos de la imagen pueden mostrar la afectación del tronco cerebral, el diencéfalo, los ganglios basales y el cerebelo, aunque las lesiones simétricas de los ganglios basales son el hallazgo más habitual. Los trastornos de eliminación (*deleción*) de ADNmt suelen afectar la atrofia cerebral y cerebelosa con lesiones bilaterales del tálamo y de los ganglios basales¹⁸⁻²⁰. Por el contrario, la imagen característica de EMALI (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus) son lesiones similares a infarto que parecen sólo transitorias y no se confinan a los territorios vasculares²¹⁻²³. La obtención de secuencias RM de difusión ponderada durante un ictus es crucial para el estudio diagnóstico, ya que las lesiones muestran un aumento del coeficiente de difusión en la enfermedad mitocondrial, y una significativa disminución del coeficiente de difusión en el ictus isquémico agudo²⁴⁻²⁶.

La espectroscopia resonancia magnética (ERM) de protones (¹H) cerebral es una nueva modalidad que puede realizarse en el momento de la RM cerebral para medir de forma incruenta el lactato cerebral y en el LCR como ayuda en el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad mitocondrial^{14,21,27,28}. Sin embargo, las anomalías de la ERM con protones suelen estar presentes sólo en los pacientes con afectación del SNC en lugar de los pacientes con miopatía “pura”. Como todo estudio diagnóstico de una posible enfermedad mitocondrial, ninguna imagen aislada define con exactitud a todos los pacientes. Véase un análisis más amplio de los hallazgos típicos de RM y ERM en las enfermedades mitocondriales específicas en www.mitosoc.org/diagnosis

El niño mayor y el adulto joven

La enfermedad mitocondrial puede aparecer a cualquier edad. La presentación sintomática de la enfermedad mitocondrial en los pacientes ancianos se distingue de la observada en los lactantes y los niños pequeños. La norma general de que “cuanto más intenso el trastorno metabólico, antes se presenta en la vida” suele aplicarse a la enfermedad mitocondrial. Las enfermedades mitocondriales primarias genéticas de inicio posterior tienden a seguir un curso crónico, aunque abundan las excepciones. Los pacientes pueden informar de buena salud general hasta que desarrollan unos signos insidiosos de enfermedad crónica o síntomas neurológicos. Las presentaciones miopáticas o de miocardiopatía aisladas, a menudo con intolerancia al esfuerzo, son habituales en

los adolescentes y los adultos jóvenes. El diagnóstico de fibromialgia o del síndrome de fatiga crónica puede considerarse antes del diagnóstico de enfermedad mitocondrial. Por el contrario, la rápida progresión del curso de la enfermedad puede verse con regresión repentina, a menudo asociada con una situación de estrés fisiológico, como una enfermedad viral o una infección bacteriana, el embarazo y el parto, la cirugía u otra enfermedad grave. La regresión puede manifestarse como ictus no vascular, oftalmoplejía, declinación de la agudeza visual, cambios del estado mental, una gama de nuevas dolencias neurológicas o empeoramiento de la tolerancia al esfuerzo y fatiga. Es importante reconocer que el primer episodio de ictus metabólico en EMALI, o de encefalopatía metabólica en la enfermedad de Leigh, puede ser fatal a cualquier edad.

PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Enfermedad mitocondrial primaria

La expresión “enfermedad mitocondrial primaria” se refiere específicamente a la disfunción mitocondrial causada por las mutaciones genéticas, que inciden directamente sobre la composición y la función de la cadena de transporte de electrones. Estos defectos alteran la fosforilación oxidativa (OXPHOS) mitocondrial, el proceso por el que la *oxidación* de los productos finales del metabolismo en la cadena de transporte de electrones se acopla a la *fosforilación* de adenosina difosfato para producir energía en forma de adenosina trifosfato (ATP). Estos trastornos son singulares porque la cadena de transporte de electrones es la única vía metabólica bajo control dual de los genomas mitocondrial (ADNmt) y nuclear (ADNn). Por lo tanto, la transmisión de la enfermedad mitocondrial puede producirse según la genética mendeliana tradicional o la genética mitocondrial, complicada por consideraciones especiales como la heteroplasmia, el efecto umbral, la segregación mitótica y la herencia materna⁶.

Enfermedades mitocondriales primarias basadas en el ADNn

Las mutaciones de los genes nucleares se reconocen cada vez más como la causa principal de la enfermedad mitocondrial pediátrica²⁹. Esto se explica por el predominio de proteínas expresadas en las mitocondrias que se sintetizan por el ADNn (~850 genes) respecto al ADNmt³⁰ (13 genes). La herencia autonómica recesiva de los defectos genéticos nucleares probablemente es la etiología más común en los niños con trastornos mitocondriales, aunque en ocasiones se observan manifestaciones leves en los portadores heterocigotos¹⁰.

Los genes nucleares implicados hasta ahora en la enfermedad mitocondrial codifican las proteínas que actúan como subunidades estructurales de los complejos enzimáticos mitocondriales, los cofactores, los factores de ensamblaje, los factores de traducción, los factores de mantenimiento de la ADNmt, y factores importantes para la fisión y la fusión de este organillo dinámico. Sin embargo, el defecto específico del gen causante aún debe ser identificado en la mayoría de los pacientes con

probable enfermedad mitocondrial que se sospecha de origen nuclear. Por ejemplo, la base genética sigue siendo un misterio en más del 50% de los pacientes con disfunción del complejo I, que es la principal proteína compleja de los cinco complejos de la cadena de transporte de electrones y el implicado con mayor frecuencia en la enfermedad mitocondrial. Las enfermedades del ADNn que causan una intensa deficiencia de coenzima Q₁₀ merecen especial consideración porque plantean una rara oportunidad de tratamiento en la enfermedad mitocondrial, porque la aparición de sus síntomas, que oscila entre la lactancia y la edad adulta, suele responder al suplemento con coenzima Q₁₀³¹. El análisis completo de los hallazgos clínicos observados en los defectos del ADNn individual escapa al ámbito de este artículo, pero ha sido abordado en varias revisiones excelentes³². Véase un análisis detallado de la presentación clínica de los trastornos mitocondriales primarios basados en el ADNn en www.mitosoc.org/diagnosis

Enfermedades mitocondriales primarias basadas en el ADNmt

El ADNmt humano es una pequeña molécula de 16.569 pares de bases que codifica 37 genes. Las anomalías primarias del ADNmt consisten en mutaciones puntuales, deleciones o duplicaciones. Las mutaciones puntuales son de herencia materna y pueden afectar a los genes del ARNt, ARNm, ARNr mitocondrial, la región de control, o los 13 genes del ADNmt que codifican las subunidades de la cadena de transporte de electrones. Las deleciones y las duplicaciones del ADNmt suelen ser esporádicas. Los trastornos del ADN mitocondrial son clínicamente heterogéneos pero algunos fenotipos, como la enfermedad de Leigh y la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (EMALI) son especialmente comunes^{6,33}. Puede producirse la depleción del número de copias de ADNmt en un tejido, aunque la causa de esta depleción suele ser una mutación en un gen ADNn.

Es interesante que, con la edad, la causa genética de la enfermedad mitocondrial tiene más probabilidades de observarse en el ADNmt que en el ADNn^{4,34}. Las enfermedades mitocondriales primarias comunes en los pacientes mayores incluyen las enfermedades por deleción del ADNmt (es decir, la oftalmoplejia crónica progresiva o el síndrome de Kearns-Sayre) y las mutaciones puntuales ADNmt en los genes ARNt (como EMALI y la neuropatía óptica hereditaria de Leber). Véase un análisis detallado de la presentación clínica de los trastornos primarios del ADNmt en www.mitosoc.org/diagnosis

Enfermedad mitocondrial secundaria

Aunque el estudio bioquímico sofisticado confirme la disfunción mitocondrial, puede constituir un reto distinguir si la causa de esta disfunción es un gen que incide directamente en la cadena de transporte de electrones (véase anteriormente), o es secundaria a una causa genética o ambiental no relacionada. Así, el diagnóstico definitivo de la enfermedad mitocondrial no puede basarse sólo en los hallazgos bioquímicos, ya que la actividad *in vitro* de la enzima de la cadena de transporte de electrones en una muestra de tejido de paciente puede estar dis-

minuida como consecuencia de otras enfermedades metabólicas o de temas relacionados con el manejo de muestras.

La disfunción mitocondrial que puede, o no, ser clínicamente relevante se observa cuando el defecto principal radica en otra vía metabólica relacionada con la energía, como la oxidación de los ácidos grasos³⁵ o el metabolismo de los aminoácidos³⁶. Además, se ha observado la alteración de la OXPHOS con disminución de la actividad *in vitro* de la enzima de la cadena del transporte de electrones en hasta el 50% en muestras de tejido de pacientes con otras enfermedades metabólicas. Desde luego, otros diagnósticos que han sido finalmente confirmados en individuos con sospecha de enfermedad mitocondrial y muestras bioquímicas de disfunción mitocondrial *in vitro* incluyen los trastornos del metabolismo del cobre^{37,38} (enfermedad de Menkes y enfermedad de Wilson), los trastornos lisosomales^{39,40} (lipofuscinosis ceroides neuronal y enfermedad de Fabry), trastornos peroxisomales^{41,42}, la neurodegeneración asociada con pantotenato quinasa, la deficiencia de holocarboxilasa sintetasa, la deficiencia de cofactor molibdeno y la hemocromatosis neonatal⁴³.

Cada vez es más aceptado que la alteración de OXPHOS puede contribuir a la patología en algunas alteraciones genéticas que no se clasifican típicamente como trastornos mitocondriales o metabólicos, como el síndrome de Rett⁴⁴, el síndrome de Aicardi-Goutières⁴⁵, diversos trastornos neuromusculares⁴⁶ y la distrofia muscular de Duchenne⁴⁷. Además, las actividades de los complejos del transporte de electrones en el músculo esquelético pueden disminuir en los niños malnutridos, corrigiéndose a valores normales tras la mejoría de la nutrición⁴⁸.

Los medicamentos y las toxinas también pueden alterar significativamente la función mitocondrial. El valproato sódico puede alterar la función mitocondrial mediante la inducción de deficiencia de carnitina, la depresión de la oxidación intramitocondrial de los ácidos grasos y/o la inhibición de OXPHOS⁴⁹⁻⁵¹; lo que debería plantear el empleo de un anticonvulsivante alternativo en la enfermedad mitocondrial, especialmente en los pacientes con mutaciones *POLG1*⁵². Otros importantes ejemplos de fármacos que pueden inducir disfunción mitocondrial son los análogos de nucleósidos retrovirales en la infección por VIH^{53,54}, así como los salicilatos que pueden alterar la mitocondria hepática en el síndrome de Reye⁵⁵.

Al ser tantos los rasgos clínicos inespecíficos que pueden plantear la sospecha de enfermedades mitocondriales (véase la tabla 2), el diagnóstico diferencial puede ser muy amplio. La presentación clínica de la enfermedad mitocondrial en los niños puede mimetizar otros trastornos multisistémicos, como los trastornos congénitos de la glucosilación o síndrome de Marinesco-Sjögren^{56,57}, o incluso ser confundida con un síndrome de ictus vascular o inmunológico. Aunque los rasgos clínicos y de la neuroimagen del síndrome de Leigh suelen sugerir claramente un trastorno mitocondrial, otras alteraciones pueden dar origen a necrosis del estriado, que debería ser tenida en cuenta. De forma similar, los hallazgos clínicos y de la neuroimagen pueden sugerir a veces otras leucoencefalopatías o trastornos degenerativos¹⁸.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

El principal desafío para establecer correctamente la disfunción mitocondrial como causa de la presentación de un paciente en concreto es la ausencia de un biomarcador definitivo que caracteriza la enfermedad mitocondrial en todos los pacientes. Así, la valoración diagnóstica es obligatoriamente amplia y de numerosos niveles, con un foco en la formación integrada de muchas fuentes: la historia médica y familiar completa, los hallazgos clínicos que pueden sugerir una enfermedad mitocondrial (véanse las tablas 1 y 2), las anomalías del laboratorio bioquímico como la acidosis láctica (que, como analizamos antes, no es sensible ni específica como biomarcador aislado en muchos trastornos mitocondriales), las pruebas por biopsia tisular de la actividad anormal de la enzima de la cadena de transporte de electrones o de una alteración de la capacidad respiratoria y, si es posible, la identificación de una mutación patógena del ADNmt o el ADNn. Este proceso suele implicar ensayos sofisticados que soliciten procedimientos invasores, como la biopsia muscular o hepática para obtener tejido a estudiar en laboratorios especializados. Estas investigaciones pueden ofrecer unos resultados intermedios o ambiguos, y la disminución de las actividades de las enzimas de la cadena de transporte de electrones puede ser secundaria a los trastornos de la cadena no respiratoria⁴³. Para ayudar en la interpretación se han propuesto dos esquemas diagnósticos para los lactantes y los niños para clasificar la probabilidad de una enfermedad mitocondrial de un paciente en concreto como clara, probable, posible o improbable^{58,59}. Un grupo europeo de trabajo propuso hace poco las pautas para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos mitocondriales en los lactantes y los niños, que pueden obtenerse en inglés en <http://aps-med.de>. Sin embargo, estos complejos y sofisticados algoritmos diagnósticos se dirigen al especialista metabólico y tienen una limitada utilidad clínica para el médico de familia que contempla el inicio de la evaluación diagnóstica de un paciente en concreto.

La evaluación diagnóstica comienza típicamente con la valoración clínica general, pasa por las pruebas de detección sistemática, por la imagen y metabólicas, hasta las determinaciones bioquímicas y genéticas más específicas. Esto comienza con las determinaciones menos cruentas y pasa a los análisis basados en la biopsia, más cruentos, según sea necesario. Evidentemente, el proceso diagnóstico completo puede ser complicado e incluir la intervención temprana de un especialista local en metabolismo puede resultar muy útil. La remisión a un especialista metabólico se debe realizar siempre que los síntomas y los signos sugieran claramente una enfermedad mitocondrial (véanse las tablas 1 y 2), los pacientes estén potencialmente inestables con los clásicos rasgos de la enfermedad metabólica, exista acidosis láctica en la sangre o el LCR, se observe un patrón de herencia materna o se identifiquen anomalías en la valoración diagnóstica inicial. La remisión por un médico de atención primaria también es prudente cuando es necesario un estudio más elaborado, como una prueba de provocación o una biopsia muscular con estudio de las enzimas de la cadena de transporte de electrones.

Si se ha establecido un diagnóstico bioquímico pero su base molecular sigue siendo desconocida, el posterior estudio y consejo genético debe estar coordinado por un especialista. La enfermedad mitocondrial no es claramente una entidad única, sino un trastorno heterogéneo de disfunción de energía causado por centenares de distintas mutaciones, deleciones, duplicaciones y otros defectos de los genes nucleares y mitocondriales. Así pues, en la actualidad no existe un algoritmo diagnóstico aceptado y basado en los genes que sea útil para todos los pacientes o empleado por todos los especialistas metabólicos. El estudio de las mutaciones de ADNn puede realizarse en cualquier tejido, incluida la sangre. Sin embargo, la mayor parte del estudio diagnóstico de los genes del ADNn no se debe realizar *a priori*, sino guiado por el cuadro clínico, los signos titulares específicos y los hallazgos bioquímicos en un paciente determinado. Por el contrario, el estudio de las mutaciones del ADNmt habitualmente más informativo es el realizado en una muestra de biopsia muscular, aunque también puede ser útil el sedimento urinario y las células bucales⁶⁰.

Es importante reconocer que el consejo dietético siempre se debe ofrecer en un marco especializado. Además, aunque sólo existen unas pocas opciones terapéuticas viables para la enfermedad mitocondrial, lo mejor es que las ofrezcan los clínicos con experiencia en estos trastornos.

PAPEL DEL PROFESIONAL DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO

La relativa escasez mundial de especialistas en metabolismo subraya el valor de contar con la ayuda del médico de atención primaria, siempre que sea posible, en las etapas preliminares de la valoración diagnóstica mediante el inicio del adecuado estudio diagnóstico inicial (véase la tabla 3). Es especialmente útil solicitar este tipo de estudio en los niños con presentaciones "vagas", cuando el profesional de atención primaria puede no estar seguro de si existen suficientes pruebas para merecer un traslado a un especialista en metabolismo. Del mismo modo, los resultados normales del estudio inicial pueden aminorar la preocupación de estar pasando por alto un diagnóstico mitocondrial. Desde luego, si los síntomas o signos persisten, empeoran o siguen inexplicados, todavía puede estar indicada la consulta con un especialista en metabolismo.

CONCLUSIÓN

La singular naturaleza de la fisiología simbiótica y semi-autónoma de la biología mitocondrial da origen a una amplia gama de enfermedades mitocondriales humanas. Lo que en tiempos fueron consideradas como unas pocas enfermedades raras a describir en las sesiones clínicas o en forma de casos clínicos en las revistas en la actualidad son trastornos habitualmente conocidos y observados cada día en una amplia gama de consultas. Es de esperar que la mayor familiaridad de los médicos de asistencia primaria con las manifestaciones cambiantes pero reales de la enfermedad mitocondrial facilite el adecuado diagnóstico y tratamiento de esta creciente cohorte de enfermedad que se presenta en todas las especialidades.

BIBLIOGRAFÍA

- Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child*. 2006;91:896-9.
- Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 2001;49:377-83.
- Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain*. 2003;126:1905-12.
- Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, Chinnery PF. The epidemiology of mitochondrial disorders: past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1659:115-20.
- Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Campos-Gonzalez Y, Arenas-Barbero J, Pintos-Martinez E, Eiris-Punal J. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatr Neurol*. 2006;3:204-11.
- Dimauro S, Davidzon G. Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med*. 2005;37:222-32.
- Greaves LC, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *IUBMB Life*. 2006;58:143-51.
- Jacobs HT, Turnbull DM. Nuclear genes and mitochondrial translation: a new class of genetic disease. *Trends Genet*. 2005;21:312-4.
- Triepels RH, Van Den Heuvel LP, Trijbels JM, Smeitink JA. Respiratory chain complex I deficiency. *Am J Med Genet*. 2001;106:37-45.
- Shoubridge EA. Cytochrome c oxidase deficiency. *Am J Med Genet*. 2001;106:46-52.
- Munnich A, Rötig A, Chretien D, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inher Metab Dis*. 1996;19:521-7.
- Finsterer J. Cerebrospinal-fluid lactate in adult mitochondrialopathy with and without encephalopathy. *Acta Med Austriaca*. 2001;28:152-5.
- Chow SL, Rooney ZJ, Cleary MA, Clayton PT, Leonard JV. The significance of elevated CSF lactate. *Arch Dis Child*. 2005;90:1188-9.
- Dinopoulos A, Cecil KM, Schapiro MB, et al. In vivo MRI and proton MRS findings in infants and children with respiratory chain defects. *Neuropediatrics*. 2005;36:290-301.
- Barragan-Campos HM, Vallee JN, Lo D, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol*. 2005;62:737-42.
- Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:369-77.
- Muñoz A, Mateos F, Simon R, Garcia-Silva MT, Cabello S, Arenas J. Mitochondrial diseases in children: neuroradiological and clinical features in 17 patients. *Neuroradiology*. 1999;41:920-8.
- Haas R, Dietrich R. Neuroimaging of mitochondrial disorders. *Mitochondrion*. 2004;4:471-90.
- Leutner C, Layer G, Zierz S, Solymosi L, Dewes W, Reiser M. Cerebral MR in ophthalmoplegia plus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15:681-7.
- Wray SH, Provenzale JM, Johns DR, Thulborn KR. MR of the brain in mitochondrial myopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:1167-73.
- Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:1119-37.
- Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*. 1992;2:125-35.
- Matthews PM, Tampieri D, Berkovic SF, et al. Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology*. 1991;41:1043-6.
- Oppenheim C, Galanaud D, Samson Y, et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:248-50.
- Yonemura K, Hasegawa Y, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Diffusion-weighted MR imaging in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:269-72.
- Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology*. 1997;49:113-9.
- Bianchi MC, Tosetti M, Battini R, et al. Proton MR spectroscopy of mitochondrial diseases: analysis of brain metabolic abnormalities and their possible diagnostic relevance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1958-66.
- Lin DD, Crawford TO, Barker PB. Proton MR spectroscopy in the diagnostic evaluation of suspected mitochondrial disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:33-41.
- DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:276-86.
- Cotter D, Guda P, Fahy E, Subramaniam S. MitoProteome: mitochondrial protein sequence database and annotation system. *Nucleic Acids Res*. 2004;32:D463-7.
- Quinzii CM, Dimauro S, Hirano M. Human coenzyme Q10 deficiency. *Neurochem Res*. 2007;32:723-7.
- Holt IJ. *Genetics of Mitochondrial Diseases*. Oxford, Reino Unido: Oxford University Press; 2003.
- Zeviani M, Di Donato S. Mitochondrial disorders [revisión en *Brain*. 2004;127:2783]. *Brain*. 2004;127:2153-72.
- Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. I. Biochemical and morphologic investigations. *J Pediatr*. 1991;119:242-50.
- Das AM, Fingerhut R, Wanders RJ, Ullrich K. Secondary respiratory chain defect in a boy with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: possible diagnostic pitfalls. *Eur J Pediatr*. 2000;159:243-6.
- Sgaravatti AM, Rosa RB, Schuck PF, et al. Inhibition of brain energy metabolism by the alpha-keto acids accumulating in maple syrup urine disease. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1639:232-8.
- Gu M, Cooper JM, Butler P, et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet*. 2000;356:469-74.
- Pedespan JM, Jouaville LS, Cances C, et al. Menkes disease: study of the mitochondrial respiratory chain in three cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3:167-70.
- Luiro K, Kopra O, Blom T, et al. Batten disease (JNCL) is linked to disturbances in mitochondrial, cytoskeletal, and synaptic compartments. *J Neurosci Res*. 2006;84:1124-38.
- Lucke T, Hoppner W, Schmidt E, Illsinger S, Das AM. Fabry disease: reduced activities of respiratory chain enzymes with decreased levels of energy-rich phosphates in fibroblasts. *Mol Genet Metab*. 2004;82:93-7.
- Reiser G, Schonfeld P, Kahlert S. Mechanism of toxicity of the branched-chain fatty acid phytanic acid, a marker of Refsum disease, in astrocytes involves mitochondrial impairment. *Int J Dev Neurosci*. 2006;24:113-22.
- Powers JM, DeCiero DP, Cox C, et al. The dorsal root ganglia in adrenomyeloneuropathy: neuronal atrophy and abnormal mitochondria. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60:493-501.
- Hui J, Kirby DM, Thorburn DR, Boneh A. Decreased activities of mitochondrial respiratory chain complexes in non-mitochondrial respiratory chain diseases. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:132-6.
- Kriacounis S, Paterson A, Curtis J, Guy J, Macleod N, Bird A. Gene expression analysis exposes mitochondrial abnormalities in a mouse model of Rett syndrome. *Mol Cell Biol*. 2006;26:5033-42.
- Barnerias C, Giurgea I, Hertz-Pannier L, et al. Respiratory chain deficiency in a female with Aicardi-Goutieres syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:227-30.
- Yamamoto M, Koga Y, Ohtaki E, Nonaka I. Focal cytochrome c oxidase deficiency in various neuromuscular diseases. *J Neurol Sci*. 1989;91:207-13.
- Kuznetsov AV, Winkler K, Wiedemann FR, von Bossanyi P, Dietzmann K, Kunz WS. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle of the dystrophin-deficient mdx mouse. *Mol Cell Biochem*. 1998;183:87-96.

48. Morava E, Rodenburg R, van Essen HZ, De Vries M, Smeitink J. Dietary intervention and oxidative phosphorylation capacity. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:589.
49. Becker CM, Harris RA. Influence of valproic acid on hepatic carbohydrate and lipid metabolism. *Arch Biochem Biophys*. 1983;223:381-92.
50. Coulter DL. Carnitine, valproate, and toxicity. *J Child Neurol*. 1991;6:7-14.
51. Haas R, Stumpf DA, Parks JK, Eguren L. Inhibitory effects of sodium valproate on oxidative phosphorylation. *Neurology* 1981;31:1473-6.
52. Kollberg G, Moslemi AR, Darin N, et al. POLG1 mutations associated with progressive encephalopathy in childhood. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:758-68.
53. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084-9.
54. Haas RH. A comparison of genetic mitochondrial disease and nucleoside analogue toxicity: does fetal nucleoside toxicity underlie reports of mitochondrial disease in infants born to women treated for HIV infection? *Ann N Y Acad Sci*. 2000;918:247-61.
55. Battaglia V, Salvi M, Toninello A. Oxidative stress is responsible for mitochondrial permeability transition induction by salicylate in liver mitochondria. *J Biol Chem*. 2005;280:33864-72.
56. Briones P, Vilaseca MA, Garcia-Silva MT, et al. Congenital disorders of glycosylation (CDG) may be underdiagnosed when mimicking mitochondrial disease. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001;5:127-31.
57. Torbergesen T, Aasly J, Borud O, Lindal S, Mellgren SI. Mitochondrial myopathy in Marinesco-Sjogren syndrome. *J Ment Defic Res*. 1991;35:154-9.
58. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*. 2002;59:1406-11.
59. Wolf NI, Smeitink JA. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002;59:1402-5.
60. Frederiksen AL, Andersen PH, Kyvik KO, Jeppesen TD, Vissing J, Schwartz M. Tissue specific distribution of the 3243A->GmtDNA mutation. *J Med Genet*. 2006;43:671-7.