

Enfermedades mitocondriales: un diagnóstico todavía difícil

Francesc Cardellach y Jordi Casademont

Grupo de Investigación Muscular. Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales forman un grupo heterogéneo cuya causa radica en un trastorno primario de las mitocondrias¹⁻³. Si bien una alteración de esta estructura celular en cualquier ámbito (transporte de sustratos, ciclo de Krebs, sistemas de la aconitasa y caspasa, complejos enzimáticos de la membrana interna, ADN) podría quedar englobada bajo este concepto, el término de "enfermedades mitocondriales" se reserva en general, y prácticamente de forma específica, para hacer referencia a los trastornos derivados de una alteración de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM) y/o de la fosforilación oxidativa. Con frecuencia se acompañan de síntomas musculares y/o neurológicos (como expresión de un trastorno del sistema nervioso central), por lo que a menudo se denominan encefalomiospatías⁴ o, simplemente, miopatías mitocondriales⁵. Recientemente, se ha introducido el término de citopatías mitocondriales⁶, ya que además del músculo y el tejido nervioso pueden verse afectados también otros órganos y estructuras.

En ocasiones constituyen síndromes clínicos fácilmente reconocibles (oftalmoplejía externa progresiva crónica, enfermedad de Kearns-Sayre, encefalopatía con acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas *ragged red fibers*, RRF), aunque en otros casos destaca la inespecificidad de los síntomas (diabetes, anemia sideroblástica, sordera o insuficiencia cardíaca)⁷⁻¹³. Por ello, el diagnóstico es habitualmente difícil, a veces incluso en pacientes con un alto grado de sospecha; además, en la práctica clínica diaria cabe añadir a esta dificultad el hecho de que existe un número relativamente elevado de pacientes con síntomas sugestivos en los que las exploraciones complementarias se dirigen más a excluir el diagnóstico que a confirmarlo.

El diagnóstico de citopatía mitocondrial se establece en la actualidad por la presencia de un fenotipo clínico sugestivo, un patrón de herencia compatible (es característica, aunque no exclusiva, la herencia materna) y la demostración de unos datos de laboratorio determinados consistentes en la observación de RRF en el estudio histológico de la biopsia muscular, la presencia de un defecto o deficiencia de alguno de los complejos enzimáticos de la CRM y anormalidades del ADN mitocondrial (ADNmt). Otras pruebas diagnósticas incluyen la determinación del lactato sérico, la presencia de un estado energético celular alterado evidenciado mediante resonancia magnética (RM) espectroscópica,

ca, la existencia de anormalidades en la tomografía computarizada (TC) o RM cerebral y la demostración de un umbral anaeróbico reducido en las pruebas de esfuerzo. El uso de pruebas de esfuerzo en el diagnóstico de las miopatías mitocondriales no es una novedad y aún hoy día su efectividad real es objeto de debate. El estudio de Fernández et al¹⁴ sobre la utilidad de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en el diagnóstico de los pacientes con miopatía mitocondrial, publicado en este número de MEDICINA CLÍNICA, aunque similar a los hallazgos de otros autores, aporta algunos aspectos que merecen consideración.

En primer lugar, cabe destacar la oportunidad de un estudio orientado a mejorar el diagnóstico de una serie de enfermedades poco frecuentes, pero en muchos casos de efectos devastadores. De hecho, el diagnóstico de miopatía mitocondrial requiere la presencia como mínimo de uno de los criterios antes mencionados en un paciente con un fenotipo clínico sugestivo. La indicación y utilidad del estudio histológico del músculo esquelético, así como de la determinación de la actividad de la CRM y el análisis individual de los complejos enzimáticos que la componen, está fuera de toda duda en pacientes con sospecha fundada de padecer la enfermedad. Ello constituye el pilar por excelencia del diagnóstico de laboratorio y, por tanto, no será objeto de comentario en este Editorial.

Sin embargo, en no pocas ocasiones, la pérdida de fuerza muscular es el único síntoma y las pruebas de laboratorio son decepcionantemente normales, o bien, hallándose alteradas, su interpretación es cuanto menos dudosa. Prueba de ello es la frecuente dificultad para elaborar un árbol genealógico fiable¹⁵ y la inespecificidad de las RRF en la biopsia muscular cuando su número es escaso¹⁶⁻¹⁸. Además, no todas las enfermedades mitocondriales cursan con RRF, ya que éstas se observan generalmente cuando se afecta el ADNmt que se transcribe a un ARN de transferencia (ARNt) pero no, en cambio, cuando se trata de una alteración del ADNmt que se transcribe a un ARN mensajero (ARNm). Por otra parte, la actividad de los complejos de la CRM depende de numerosos factores que influyen en el resultado, como la edad, la técnica anestésica, el ejercicio físico y el tabaquismo, entre otros¹⁹⁻²⁴. La interpretación de la prueba del lactato también suele ser difícil por motivos diversos (tiempo de extracción de la sangre, isquemia por el brazalete, conservación de la muestra y traslado al laboratorio). Como ejemplo se podrían citar algunos resultados de los 24 pacientes (de un total de 26) con síntomas estudiados por Fernández et al¹⁴: sólo nueve (37%) presentaban RRF, únicamente en 12 (50%) pudo constatarse una disminución de algún complejo enzimático de la CRM y la determinación del lactato sérico no fue demostrativa. Además, no hay datos acerca de la historia familiar sugestiva de un patrón de herencia determinado o de la presencia de alguna alteración característica del ADNmt (deleción, mutación puntual o depleción), lo que parece indicar que al menos en una mayoría razonable de pacientes no se disponía de esta información.

Con respecto al diagnóstico por la imagen, la TC o RM cerebral y, especialmente, la RM espectroscópica, de gran interés en los últimos años, no dejan de ser métodos indirectos y considerados de segunda línea, aunque en pacientes con sospecha de miopatía mitocondrial pueden proporcionar información útil con la ventaja de ser procedimientos no invasivos.

Las pruebas de función cardiopulmonar como ayuda al diagnóstico de una miopatía mitocondrial han merecido menos atención, tal como se refleja en el escaso número de artículos recientes al respecto. Esto parece obvio si se considera que, en principio, con estas pruebas se trata de poner

Correspondencia: Dr. F. Cardellach.
Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínic.
Villarroel 170, 08036 Barcelona.
Correo electrónico: cardell@medicina.ub.es

Recibido el 15-12-1999; aceptado para su publicación el 22-12-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 139-140

de manifiesto, fundamentalmente, una respuesta ventilatoria anormal en el transcurso de una prueba de esfuerzo como consecuencia de la debilidad muscular propia de la enfermedad. El patrón clásico observado en estos pacientes, tal y como refieren Fernández et al¹⁴ en su serie, es el de un aumento de la frecuencia respiratoria y de la ventilación-minuto para un consumo de oxígeno determinado. Sin embargo, mientras que para algunos autores dichas alteraciones serían secundarias a una debilidad de los músculos respiratorios, para Fernández et al¹⁴ serían consecuencia de una producción precoz de lactato y, por tanto, relacionadas con una mayor respuesta compensadora para eliminar CO₂. Su argumento se basa en que los pacientes estudiados tenían presiones inspiratorias máximas normales, lo que descartaría una debilidad de los músculos respiratorios, y en que la curva de lactato (de mayor utilidad que los picos máximos aislados) puso de manifiesto una mayor producción del mismo para un consumo de oxígeno determinado en los pacientes con miopatía mitocondrial.

De forma global, y dejando a un lado su interpretación, los resultados del estudio de Fernández et al¹⁴ están en la línea apuntada por otros autores, lo que, sin duda, es un hecho positivo dado que ayudan a aumentar la solidez de las pruebas de función cardiopulmonar en los pacientes con miopatía mitocondrial. Sin embargo, ¿significa esto que queda demostrada su utilidad en el diagnóstico de la enfermedad? Tomando como parámetro un consumo máximo de oxígeno igual o superior al 83% (límite inferior de la normalidad), la prueba resultó tener una sensibilidad de 0,65 y una especificidad de 0,92. El análisis de estos resultados lleva a concluir a los propios autores que las pruebas de función cardiopulmonar pueden ser de ayuda en el diagnóstico de aquellos pacientes en los que las otras exploraciones complementarias no han sido concluyentes y que, además, una prueba normal no descarta la existencia de la enfermedad (de hecho, la prueba de esfuerzo era normal en nueve de sus 26 pacientes).

En definitiva, el análisis de los estudios publicados sobre la utilidad de las pruebas de función cardiopulmonar en el diagnóstico de las miopatías mitocondriales, incluida la interesante aportación de Fernández et al¹⁴, permite tres últimas reflexiones. En primer lugar, el diagnóstico de las miopatías mitocondriales seguirá siendo en muchos casos una cuestión todavía difícil de resolver, a pesar de la inclusión de estas pruebas en los protocolos de estudio de la enfermedad. En segundo término, aunque se trata de una prueba invasiva (muchos de los sujetos con enfermedades mitocondriales son niños), en todo paciente con sospecha clínica fundada de miopatía mitocondrial, el estudio histológico del músculo²⁵ es todavía, hoy por hoy, la maniobra diagnóstica de primera línea, complementada con análisis bioquímicos y moleculares, en los que, en los últimos años, se han conseguido grandes avances que han permitido una mejor caracterización de estos procesos²⁶. Finalmente, y una vez sentadas las dos anteriores observaciones, es evidente que cualquier aportación que permita añadir luz al diagnóstico de las miopatías mitocondriales, en especial si se trata de exploraciones no invasivas, siempre será bien recibida. En efecto, el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales en general no se limita al ámbito del puro academicismo, condicionado en parte por las actuales limitaciones terapéuticas, sino que tanto el consejo genético como la posibilidad de la terapia génica en un futuro no muy lejano son un estímulo real para seguir investigando en este campo²⁷.

Agradecimiento

El presente trabajo ha sido financiado en parte por los proyectos DGICYT PM95-0105 del Ministerio de Educación y Ciencia, y la Marató de TV3 2102/07.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17: 521-538.
- DiMauro S, Tanji K. Mitochondrial disorders. *Jpn J Human Genet* 1997; 42: 473-487.
- Zeviani M, Tiranti V, Plantadosi C. Reviews in molecular medicine. Mitochondrial disorders. *Medicine* 1998; 77: 59-72.
- Schon EA, Hirano M, DiMauro S. Mitochondrial encephalopathies: clinical and molecular analysis. *J Bioenerg Biomembr* 1994; 26: 291-299.
- Ballinger SW, Schöffner JM, Wallace DC. Mitochondrial myopathies: genetic aspects. *Curr Top Bioenerg* 1994; 17: 59-98.
- Byrne E, Blok R, Kapsa R, Jean-François B, Ojaimi J, Siregar N et al. Mitochondrial cytopathies. *Brain Pathol* 1997; 7: 1275-1278.
- Barrientos A, Casademont J, Grau JM, Cardellach F, Montoya J, Estivill X et al. Oftalmoplejia externa progresiva y síndrome de Kearns-Sayre: estudio clínico y molecular de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 180-184.
- Conget I, Manzanares JM, Barrientos A, Cardellach F, Gomis R. Coenzyme Q10 and insulin secretion *in vitro*. *Diab Res Clin Pract* 1996; 33: 135-136.
- Casademon J, Barrientos A, Cardellach F, Rötig A, Grau JM, Montoya J et al. Multiple deletions of mtDNA in two brothers with sideroblastic anemia and mitochondrial myopathy and their asymptomatic mother. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1945-1949.
- Barrientos A, Volpini V, Casademont J, Genís D, Manzanares JM, Ferrer I et al. A nuclear defect in the 4p16 region predisposes to multiple mitochondrial DNA deletions in families with Wolfram syndrome. *J Clin Invest* 1996; 97: 1570-1576.
- Barrientos A, Casademont J, Sáiz A, Cardellach F, Volpini V, Solans A et al. Autosomal recessive Wolfram syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 963-970.
- Biarnés J, Barrientos A, Ricart W, Nunes V, Fernández-Castañer M, Soler J. Diabetes mellitus asociada a la mutación A3243G del DNA mitocondrial. A propósito de un caso. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 99-101.
- Casademon J. Diabetes mitocondrial: ¿una diabetes distinta? *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 96-98.
- Fernández J, Monterrey T, Bautista J, Márquez R, Jiménez L, Arenas J et al. Utilidad del test de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con miopatía mitocondrial. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 121-127.
- Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283: 1482-1488.
- Grau JM, Casademont J, Cardellach F, Fernández-Solà J. Ageing and muscle mitochondrial abnormalities. *Ann Neurol* 1995; 38: 273-274.
- Miró O, Casademont J, Grau JM, Jarreta D, Urbano-Márquez A, Cardellach F. Histological and biochemical assessment of mitochondrial function in dermatomyositis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1.047-1.053.
- Miró O, Casademont J, Jarreta D, Grau JM, Urbano-Márquez A, Cardellach F. Skeletal muscle mitochondrial function in polymyalgia rheumatica and in giant cell arteritis. *Rheumatology* 1999; 38: 568-571.
- Barrientos A, Casademont J, Rötig A, Miró O, Urbano-Márquez A, Rustin P et al. Absence of relationship between the level of electron transport chain activities and aging in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 536-539.
- Chretien D, Gallego J, Barrientos A, Casademont J, Cardellach F, Munich A et al. Biochemical parameters for the diagnosis of mitochondrial respiratory chain deficiency in humans, and their lack of age-related changes. *Biochem J* 1998; 329: 249-254.
- Cardellach F, Casademont J, Urbano-Márquez A. Mitocondriopatías secundarias. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S81-S86.
- Miró O, Cardellach F, Barrientos A, Casademont J, Rötig A, Rustin P. Cytochrome c oxidase assay in minute amounts of human skeletal muscle using single wavelength spectrophotometers. *J Neurosci Meth* 1998; 80: 107-111.
- Miró O, Alonso JR, Jarreta D, Casademont J, Urbano-Márquez A, Cardellach F. Smoking disturbs mitochondrial respiratory chain function and enhances lipid peroxidation on human circulating lymphocytes. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1331-1336.
- Miró O, Barrientos A, Alonso JR, Casademont J, Jarreta D, Urbano-Márquez A et al. Effects of general anesthetic procedures on mitochondrial function of human skeletal muscle. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 35-41.
- Casademon J, Grau JM. Miopatías mitocondriales. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 630-635.
- Chinnery PF, Howell N, Andrews RM, Turnbull DM. Clinical mitochondrial genetics. *J Med Genet* 1999; 36: 425-436.
- Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial DNA and disease. *Lancet* 1999; 354 (Supl 1): 17-22.