

Mutaciones del genoma mitocondrial y su expresión clínica en cardiología

Carlos Felipe Barrera-Ramírez,* Héctor Manuel Barragán-Campos,** Jorge Sánchez-Guerrero**

Recepción versión modificada: 10 de septiembre de 1999

aceptación: 7 de octubre de 1999

Resumen

Uno de los mayores retos de la biología molecular es comprender los mecanismos por los cuales un defecto genético particular origina una determinada enfermedad. El DNA mitocondrial es más vulnerable a sufrir mutaciones que el DNA nuclear. Las mutaciones del DNA mitocondrial han sido asociadas a diversa gama de trastornos caracterizados por un fenotipo complejo y que actualmente se conocen como citopatías mitocondriales o enfermedades de fosforilación oxidativa. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos genéticos, clínicos y morfológicos más relevantes de la afección cardíaca en este heterogéneo pero fascinante grupo de enfermedades. La afección cardíaca en las citopatías mitocondriales es diferente en cada subgrupo de estos trastornos y mutaciones mitocondriales puntuales son capaces de originar trastornos cardiacos característicos.

Palabras clave: *Citopatía, mitocondria, DNA mitocondrial, miocardiopatía, bloqueo cardiaco, genética, revisión*

Introducción

El fascinante estudio de las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa, tuvo su inicio en 1962, cuando Rolf Luft y colaboradores,¹ describieron el primer caso de una enfermedad mitocondrial documentado bioquímicamente. Se trató de una mujer de 35 años de edad cuyos

Summary

One of the great challenges in molecular biology is to understand the mechanisms by which a particular genetic defect gives origin to a specific disease. Mitochondrial DNA is more susceptible than nuclear DNA to mutations. Mitochondrial mutations have been associated with a wide spectrum of disorders characterized by a complex phenotype and actually named mitochondrial cytopathies or oxidative phosphorylation diseases. The objective of this paper is to review the relevant genetic, clinical, and morphologic features of cardiac involvement in this heterogeneous but exciting group of diseases. The clinical features of cardiac involvement in mitochondrial cytopathies vary in the different subgroups of these disorders and in particular, mitochondrial mutations can cause characteristic cardiac abnormalities.

Key words: *Cytopathy, mitochondria, mitochondrial DNA, cardiomyopathy, heart block, genetics, review*

principales síntomas eran diaforesis profusa, pérdida ponderal pronunciada, sed insaciable sin poliuria y astenia muy marcada, su índice de metabolismo basal era de +180%. Los estudios bioquímicos especializados realizados en las mitocondrias del músculo esquelético demostraron que éstas se encontraban desacopladas en un grado entre el normal y el producido por fármacos desacoplantes

*Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México D.F.

**Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Felipe Barrera-Ramírez. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano Núm 1, Col. Sección XVI, C.P. 14080. Tlalpan, México D.F. Correo electrónico: CARDIO-IMAGEN@hotmail.com

como el 2,4-dinitrofenol, con las cuales se inhibe la fosforilación oxidativa aún en presencia de fosfato y aceptor de fosfato.² El estudio ultraestructural demostró alteraciones importantes de la arquitectura subcelular de sus mitocondrias. Se concluyó que el cuadro clínico de esta joven y el de una tirotoxicosis guardaban grandes semejanzas, sin embargo, los estudios de función tiroidea habían descartado esta última posibilidad, de tal modo, se concluyó que la paciente era portadora de un defecto congénito que impedía el adecuado acoplamiento de la cadena respiratoria con la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. En los últimos 37 años, gracias a estos conceptos aunados al mejor entendimiento de la biología molecular mitocondrial, se han descrito una gama de síndromes clínicos que actualmente son reconocidos como citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa. Se considera que son trastornos que desde el punto de vista clínico, bioquímico y genético son muy heterogéneos; pueden afectar exclusivamente el músculo esquelético o involucrar el aparato cardiovascular, sistema nervioso central y periférico, hígado, riñón, médula ósea, entre otros.³⁻⁶

A finales de los años 60, algunos autores se refirieron a estas entidades como miopatías mitocondriales.⁷⁻⁸ En los años 70 se introdujo el término de encefalomiopatías mitocondriales para hacer alusión al involucro del sistema nervioso;⁹ sin embargo, debido a que las manifestaciones clínicas pueden ser tan variadas actualmente se encuentran más difundidos los términos de enfermedades mitocondriales, citopatías mitocondriales y más recientemente el de enfermedades de la fosforilación oxidativa;^{3,10,11} inclusive se habla de una verdadera medicina mitocondrial.^{12,13}

Estructura y función del DNA mitocondrial

La mitocondria es un organelo membranoso que contiene su propio DNA, el cual es diferente al que se conserva en el núcleo de la célula. El ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA) es una molécula circular de doble cadena, constituida por 16,569 pares de bases, con 37 genes que codifican 13 subunidades de cuatro de los cinco complejos que conforman la cadena de transporte de electro-

nes, 22 ácidos ribonucleicos de transferencia (tRNAs) y dos ácidos ribonucleicos ribosomales (rRNAs). Estos genes mitocondriales son los encargados de proveer los elementos básicos para desarrollar la fosforilación oxidativa y síntesis de proteínas mitocondriales; el resto de las subunidades de los complejos de la cadena de transporte de electrones esta codificado en el DNA nuclear (Figura 1).^{14,16}

La genética mitocondrial posee características propias que son importantes para entender la fisiopatología de las citopatías mitocondriales:

Poliplasmía: dependiendo de los requerimientos energéticos propios, cada célula contiene un elevado número de mitocondrias, cada mitocondria contiene en promedio cinco moléculas de mtDNA, de tal modo cada célula puede llegar a tener cientos o miles de copias de mtDNA (excepto en el oocito y en las plaquetas que poseen una sola copia de mtDNA en cada organelo). Al producirse la mitosis, las mitocondrias se distribuyen aleatoriamente en las células hijas.¹⁷

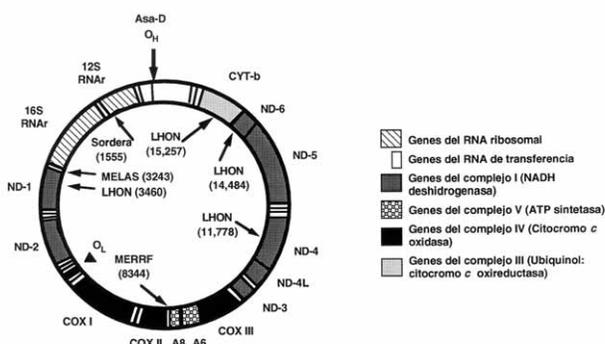


Figura 1. Mapa del DNA mitocondrial y la localización de algunas mutaciones. Los nucleótidos 0 a 16 569 de la secuencia del DNA mitocondrial son numerados en sentido horario a partir del centro de la región del asa-D. Las regiones sombreadas indican la localización de los genes que codifican para el RNA ribosomal y de transferencia así como el resto de los genes que codifican para las subunidades de los complejos I, III, IV y V de la cadena respiratoria. Se muestran además los puntos de mutación en los genes estructurales y codificantes dentro del círculo, con la indicación de los fenotipos y la posición de las mutaciones entre paréntesis. O_H: origen replicativo de la cadena pesada del DNA; O_L: origen replicativo de la cadena ligera; 12S y 16 S son las subunidades ribosomales de rRNA; El espacio vacío en la parte superior del círculo corresponde al asa-D (desplazamiento) que es un segmento no codificante.

Heteroplasmia: normalmente, todas las mitocondrias contienen copias idénticas del mtDNA, esto se denomina homoplasmia; si el mtDNA se encuentra alterado en su totalidad también se encuentra en homoplasmia aunque se debe llamar mutante, pero si coexiste una cantidad de mtDNA mutante y no mutante en el mismo tejido, este estado se conoce como heteroplasmia.³

Efecto umbral: representa la proporción mínima necesaria entre mtDNA nativo y mtDNA mutante para ocasionar una suficiente alteración del metabolismo oxidativo y tener una expresión fenotípica.^{16,18}

Segregación mitótica: obedece a que la división de las mitocondrias y la replicación del mtDNA son procesos independientes y aleatorios del ciclo celular. Ese fenómeno explica por qué un paciente con heteroplasmia, puede tener una proporción diferente de mtDNA nativo y mtDNA mutante en cada tejido, además la heteroplasmia puede variar en el tejido del mismo paciente en función del tiempo.¹⁹

Además es importante puntualizar otras características del mtDNA, presenta un tipo de herencia único, ya que se hereda con un patrón vertical, no mendeliano, exclusivamente por vía materna. La madre transmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero sólo las hijas lo podrán transmitir a sus descendientes y así sucesivamente. El mtDNA no presenta recombinación, y tiene un alto índice de mutaciones (10 a 20 veces más que el DNA nuclear) y acumulación de las mismas con la edad, lo que se ha involucrado con el proceso de envejecimiento humano y con el desarrollo de ciertas enfermedades degenerativas.²⁰⁻²³

Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa

Es importante recordar que la función principal del ciclo del ácido cítrico, también conocido como ciclo de Krebs o de los ácidos tricarbóxicos, es servir como vía final común de la oxidación de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, liberando equivalentes de hidrógeno en forma de nicotinamida adenindinucleótido reducido (NADH) y flavin adenindi-nucleótido reducido (FADH₂) que serán el sustrato a oxidar en la cadena de transporte electrónico, o cadena respiratoria, donde son genera-

das grandes cantidades de ATP a partir de ADP y P_i gracias al proceso de fosforilación oxidativa. Los complejos I, II, III, IV (citocromo coxidasa) y V (F₁F₀ ATPasa) constituyen la cadena de transporte electrónico y finalmente regularán la fosforilación oxidativa. En términos generales en la cadena respiratoria se observa que los electrones fluyen a través de sus componentes de manera escalonada desde los componentes más electronegativos al oxígeno más electropositivo, a través de una expansión redox de 1.1 voltios del NAD⁺/NADH al O₂/2H₂O. Las enzimas contienen flavinas; coenzima Q, que es un constituyente de los lípidos mitocondriales y con estructura muy semejante a la de las vitaminas K y E; y la proteína hierro-azufre y proteínas de unión al cobre.

El proceso de la respiración se lleva a cabo de la siguiente forma: el adenindinucleótido de nicotinamida reducido (NADH que se generó en el ciclo del ácido cítrico, es oxidado por el complejo I (NADH deshidrogenasa), y el succinato es oxidado por el complejo II (succinato deshidrogenasa); los electrones son entonces transferidos a la ubiquinona, también llamada coenzima Q10 (CoQ), la cual es reducida produciendo así ubiquinol (CoQ reducida). Los electrones del ubiquinol son transferidos al complejo III (ubiquinol:citocromo c oxidoreductasa), después al citocromo c, posteriormente al complejo IV (citocromo c oxidasa) y finalmente al oxígeno.²⁴⁻²⁷

La energía liberada de este proceso es utilizada para transportar protones a través de la membrana interna hacia el exterior de la mitocondria gracias a los complejos I, III y IV, lo que resulta en un gradiente electroquímico que es aprovechado por el complejo V (F₁F₀ ATPasa) para condensar difosfato de adenosina (ADP) y fósforo inorgánico (P_i) y sintetizar ATP, hecho que se conoce como fosforilación oxidativa.^{3,9,10,27} (Figura 2)

Es importante puntualizar que sólo una pequeña proporción de las subunidades constituyentes del sistema de la fosforilación oxidativa derivan del mtDNA.^{3,8,9,11} El complejo I está constituido por aproximadamente 41 subunidades, el mtDNA codifica para 7 (ND1, ND2, ND3, ND4, ND4L, ND5, ND6). El complejo II se codifica *ad integrum* por el DNA nuclear. El complejo III posee 11 subunidades, de la que sólo 1, el Cit b se codifica por el mtDNA. El complejo IV posee 13 subunidades, sólo 3 (COX I, COX II, COX III) las codifica el mtDNA. El complejo

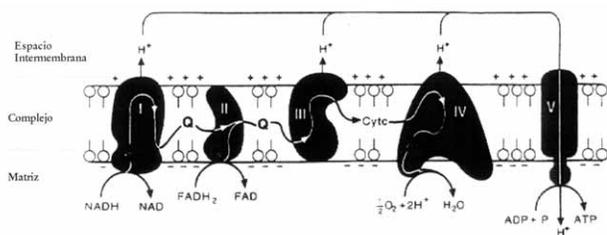


Figura 2.- El sistema mitocondrial de la cadena de transporte de electrones y sistema de fosforilación oxidativa. Los complejos I al V se localizan en la membrana interna mitocondrial. El transporte de electrones se realiza a partir de los componentes más electronegativos hasta el oxígeno que es el más electropositivo. El NADH es oxidado en el complejo I y el FADH₂ en el complejo II, los electrones son transportados a través de la ubiquinona o enzima Q₁₀, de los complejos I,II, IV; y a través del citocromo c a partir del complejo III a IV. Finalmente el complejo V (F₁F₀ATPasa) a manera de "lanzadera" de electrones aprovecha el gradiente electroquímico creado por la cadena de transporte electrónico y sintetiza ATP a partir de ADP y P_i. (Adaptado de Luft R, Landau BR. Mitochondrial medicine. J Inter Med 1995;238:405-241).

V se compone de 14 subunidades de las cuales el mtDNA codifica sólo 2 (ATPasa 6 y la ATP asa 8). El resto de las subunidades proteicas están codificadas en al DNA nuclear y se sintetizan en el citosol. Esas subunidades proteicas deben ser transportadas a la mitocondria a través de su membrana interna. Este proceso involucra una compleja maquinaria de receptores de membrana que reconocen secuencias amino-terminal específicas, pudiéndose importar así al interior de la mitocondria determinadas subunidades proteicas. La proteína de choque térmico conocida como chaperonina facilita la "desenvoltura" de las subunidades proteicas para que puedan atravesar la doble membrana mitocondrial en forma de largas cadenas; ya en la matriz mitocondrial las proteínas son vueltas a plegar para que sean ensamblados los componentes de la cadena de transporte electrónico.²⁸

Consideraciones clínicas

Prácticamente todos los tejidos del organismo pueden ser afectados como consecuencia de mutaciones del mtDNA debido al daño que producen en el metabolismo oxidativo, desde luego que los

tejidos preferentemente afectados son aquellos con más altos requerimientos energéticos como sistema nervioso central y periférico, corazón, músculo esquelético, riñón e hígado entre otros; por lo tanto, estas enfermedades tienen como característica la afección de varios aparatos y sistemas aparentemente no interrelacionados (cuadro I); debido a esto, el diagnóstico de citopatía mitocondrial debe sospecharse en todo paciente que exhiba signos y síntomas multisistémicos y aparentemente no interrelacionados entre sí.^{4,6-9} Como en toda aproximación diagnóstica una vez sospechado el diagnóstico los estudios paraclínicos deben estar encaminados a demostrarlo o en su caso descartarlo. El diagnóstico se fundamentará en el cuadro clínico, huelga decir que la sospecha clínica debe ser elevada; como veremos adelante, los hallazgos morfológicos en microscopia fotónica usando la tinción tricrómica de Engel y la microscopia electrónica revelará alteraciones ultraestructurales importantes, en ocasiones se pueden utilizar técnicas especiales como COX o inmunohistoquímicas; estudios bioquímicos que

Cuadro I. Manifestaciones de enfermedad mitocondrial

Neurológicas	Sistémicas
Ataxia	
Cefalea vascular	Anemia sideroblástica
Convulsiones	Cataratas y opacidades corneales
Demencia	Disfunción pancreática exocrina
Depresión	Hiperaldosteronismo
Distonía	Hipogonadismo
Episodios apoplejiformes	Hipoparatiroidismo
Mielopatía	Hipotiroidismo
Mioclonus	Miocardopatía
Mioglobinuria recurrente	Miopatía
Neuropatía	Pancitopenia
Nistagmus	Pseudo-oclusión intestinal
Ofatmoplejía	Trastornos del sistema de conducción
Retinopatía pigmentaria	Tubulopatías renales
Sordera	

pueden revelar elevación de ácido láctico y/o piruvato en sangre venosa, el análisis bioquímico de los componentes de la cadena respiratoria pondrá de manifiesto alteraciones las que se consideran anormales al tener descensos inferiores a 20% de su actividad enzimática normal.^{3,6,8} Los estudios de imagen y gabinete se encaminarán a estudiar el aparato o sistema bajo sospecha de encontrarse involucrado, v.gr.: tomografía computada y resonancia magnética para determinar daño en cerebro, electrocardiograma puede poner en evidencia trastornos del ritmo, el ecocardiograma nos será útil para valorar la función cardíaca sistólica y diastólica así como la competencia valvular. Finalmente el análisis del DNA mitocondrial pondrá de manifiesto la alteración genética responsable del trastorno, que bien pueden ser deleciones únicas o múltiples, duplicaciones o mutaciones puntuales, aunque en varias entidades no se conoce el trastorno genético subyacente.^{3,4,6,8,10-12}

Consideraciones morfológicas

En 1963 Engel y Cunningham²⁹ describieron los hallazgos utilizando una tinción modificada del tricrómico de Gomori, mediante esta tinción, las fibras musculares se observan de verde, pero se observó un material subsarcolémico que se teñía de rojo y que correspondía a cúmulos de mitocondrias y que daban al músculo una apariencia de estar desgarrado, debido a este hecho se les denominó fibras rojo-rasgadas, en inglés ragged-red fibers, este término se difundió rápidamente. Las fibras rojo-rasgadas se consideran un marcador que indica un trastorno importante de la fosforilación oxidativa, y actualmente son un hallazgo que nos permite identificar las citopatías mitocondriales (Figura 3). Debemos recalcar que las fibras rojo-rasgadas no se encuentran en todas las citopatías mitocondriales, aunque sí en un buen número de ellas; no son útiles para diferenciar entre los diversos síndromes clínicos, pero desde luego su presencia es un indicador fiable que en conjunto con los hallazgos clínicos y bioquímicos permiten sustentar el diagnóstico de citopatía mitocondrial.³⁰ Otras técnicas que pueden ser utilizadas para la investigación morfológica de las citopatías mitocondriales son los estudios histoquí-

micos utilizando succinatodeshidrogenasa, citocromo c oxidasa (COX), porque en las citopatías mitocondriales en que hay afección del músculo, las fibras musculares pueden ser deficientes en COX; estudios de inmunofluorescencia con rodamina y estudios de inmunohistoquímica usando anticuerpos contra las subunidades de la cadena respiratoria.³¹

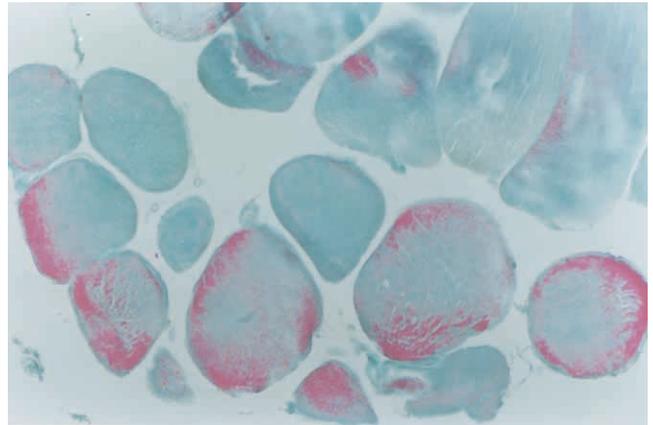


Figura 3. Fotomicrografía en campo claro de músculo esquelético en corte transversal y teñido con la técnica tricrómica de Engel, x 400. Las fibras musculares normales se aprecian verde, es notoria la presencia de fibras rojo-rasgadas, las cuales se consideran un marcador que indica grave trastorno a nivel de la fosforilación oxidativa. El caso corresponde a un paciente de 40 años de edad con síndrome de Kearns-Sayre.

Desde el punto de vista ultraestructural los hallazgos son excitantes, y esto se puso de relieve desde la primera descripción morfológica,¹ es frecuente encontrar conglomerados subsarcolémicos de mitocondrias, en ocasiones son gigantes (más de 5 μm de diámetro) pueden tener formas en C, U y O; inclusiones paracrystalinas de las que se han descrito dos tipos:

Tipo I: es una estructura cristalina, que se localiza en el interior de las crestas mitocondriales, formada por cuatro membranas electrón-densas paralelas y con interconexiones entre la tercera y la cuarta, según Karpati³² la anchura de la inclusión cristalina varía entre 2700 a 3400 Å, y la longitud puede ser hasta 17 000 Å.

Tipo II: se localizan en el espacio intermembranal y su morfología es rectangular, con formas muy regulares que semejan un "panal de abeja" o

"zonas de aparcamiento" (Figura 4), ya que poseen una serie de capas alternantes electrón-densas y electrónlúcidas.³³

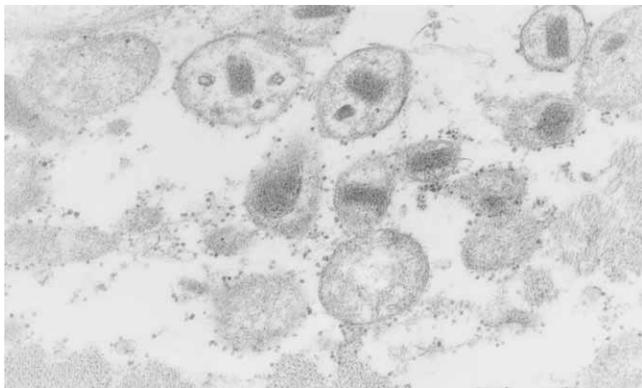


Figura 4. Micrografía electrónica de transmisión de músculo esquelético de un hombre de 30 años con síndrome de Kearns-Sayre. Se aprecia en la región subsarcolémica un grupo de mitocondrias con alteraciones morfológicas importantes, con tamaño y forma heterogéneos, algunas de ellas con el aspecto de estar "vacías" y pérdida de sus crestas; en otras es notorio la presencia de inclusiones cristalinas tipo II, x 9000.

En ocasiones no es posible encontrar ningún tipo de inclusiones lo que le confiere a la mitocondria el aspecto de estar "vacía", porque además puede haber destrucción de sus crestas.³³

Fenotipos clásicos

Explicar todos los síndromes que conforman las citopatías mitocondriales está fuera del alcance de esta revisión, por lo que nos limitaremos a describir los más característicos enfatizando la afección cardíaca en cada uno de ellos:

Síndrome de Kearns-Sayre (SKS): fue descrito por Kearns y Sayre,^{3,4} se caracteriza por oftalmoplejía externa crónica progresiva, retinosis pigmentaria y trastornos de conducción inter e intraventriculares que en un buen número de pacientes evolucionan a bloqueo atrioventricular avanzado y no pocas veces a muerte súbita.³⁵⁻³⁸ Actualmente los criterios que sustentan el diagnóstico de SKS incluye: retinosis pigmentaria, oftalmoplejía externa crónica progresiva y uno o más de los siguientes: trastornos

cardíacos de conducción, ataxia cerebelar o concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo mayor a 1.0 g/L (100mg/dL).³⁹ La edad de inicio es generalmente antes de los 15 años de edad.

Los trastornos de conducción que pueden encontrarse son bloqueos tronculares de rama derecha o izquierda, bilaterales, bifasciculares, trifasciculares, bloqueo auriculoventricular de primer grado, de segundo grado Mobitz II y síndrome de Wolff-Parkinson-White; algunos de estos trastornos pueden ser letales.⁴⁰⁻⁴³ El bloqueo atrioventricular completo es causa de muerte en 20% de los pacientes.⁴⁴ Además se ha descrito la presencia de cardiomiopatía dilatada o hipertrófica acompañada de insuficiencia cardíaca y se ha asociado a prolapso de la válvula mitral y tricuspídea.⁴⁵⁻⁴⁶ Nuestro grupo estudió a cinco pacientes con SKS y hemos encontrado que además del prolapso mitral, frecuentemente se puede encontrar engrosamiento de las valvas de la válvula mitral y que puede o no ocasionar insuficiencia mitral, por lo general leve.⁴⁷

En algunos pacientes se ha detectado disfunción diastólica mediante ecocardiografía doppler al detectarse inversión de la relación E/A.⁴⁸

Respecto al estudio genético en estos pacientes, se ha demostrado hasta en 50% de los pacientes con SKS una gran delección que se ha denominado "común", la cual es una delección de 4977 pb (5 Kb). Esta ocurre entre 13 pb con repetición directa (5'-ACCTCCCTCACCA) en la posición 8470 y 13447, se ha encontrado un segundo tipo de delección que ocurre entre 12 pb de repetición directa en la posición 8637 y 16073 (5'-CATCAACAACCG).²⁰ Anan y colaboradores estudiaron el mtDNA aislado de músculo estriado con la técnica de Southern blot usando la enzima de restricción *Pvu* II en pacientes con SKS y encontraron heteroplasmia entre 34.2% a 60.3%, con grandes delecciones del mtDNA (8483 a 13483 pares de bases).⁴¹ Recientemente, en México, Vázquez-Acevedo y colaboradores⁵⁰ demostraron en un paciente con SKS una gran delección diferente a la "común" que comprometía 30% del genoma mitocondrial involucrando 1050 pb a 15076 pb (5 025 pb), y no había sido reportada anteriormente.

Los estudios patológicos han mostrado que en pacientes con SKS existe afección del sistema subendocárdico de conducción y recientemente se ha demostrado que las mutaciones del mtDNA en

músculo estriado también se encuentran en tejido cardíaco. Se ha demostrado que la ablación del mtDNA de 4977 pb (8482 a 13459 pb) afecta preferentemente las células del sistema de conducción".

MERRF por sus siglas en inglés (Myoclonus Epilepsy With Ragged-Red Fibers): fue descrito en 1980 por Fukuhara y colaboradores,⁵² se caracteriza por epilepsia mioclónica, atrofia muscular, intolerancia al ejercicio, niveles de lactato y piruvato elevados en sangre y presencia de fibras rojo-rasgadas en microscopía fotónica. La edad de inicio es frecuentemente antes de los 20 años de edad.³³ El análisis del árbol genealógico sugiere herencia materna no mendeliana.⁵³ Aunque inicialmente la afección cardíaca no se había descrito, recientemente se ha reportado la posibilidad de presentar miocardiopatía dilatada.⁵⁴ Además se han detectado en estos pacientes hipertrofia asimétrica septal con hipocinesia de la pared ventricular y miocardiopatía hipertrófica; este hecho se ha explicado por una función anormal de las mitocondrias con decremento de la función contráctil por un excesivo acúmulo de mitocondrias, lo que ocasionaría la progresión de los cambios cardíacos en estos paciente.⁴⁹ Este síndrome se ha relacionado a dos mutaciones del gen tRNALys, la A→G8344 y la mutación T→C8356, la primera ha sido asociada a la hipertrofia ventricular,⁵⁵ y de hecho, la presencia o ausencia de la mutación MERRF tRNALys, ayuda al diagnóstico diferencial del MERRF con otros síndromes mioclónicos progresivos.^{55,56} Se ha reportado heteroplasmia entre 75.6 a 77.9% en músculo estriado.

MELAS por sus siglas en inglés (Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes). Se caracteriza por miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios apoplejiformes, hemianopsia, ceguera cortical y fibras rojo-rasgadas, los pacientes son sanos los primeros años de vida, general y repentinamente inician los síntomas neurológicos a los 15 años de edad. A excepción de lo que ocurre en otras citopatías mitocondriales, las fibras rojo-rasgadas del MELAS son intensamente COX positivas.³¹ Desde el punto de vista cardiovascular, tanto la miocardiopatía dilatada e hipertrófica con insuficiencia cardíaca congestiva ha sido descritas^{57,58} y también se ha asociado a síndrome de Wolff-Parkinson-White.⁵⁹ Es interesante el hecho de que la miocardiopatía

puede ser subclínica, pero también sintomática y ser incluso la causa de muerte del paciente tanto en la infancia como en la vida adulta.⁶⁰⁻⁶² El ecocardiograma puede mostrar tanto dilatación del ventrículo izquierdo como hipertrofia de la pared ventricular, y disfunción diastólica con el ecocardiograma doppler.⁴⁸ Suzuki y cols,⁶³ han descrito trastornos de la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con MELAS asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, por lo que es lógico suponer que en muchos pacientes con MELAS este hallazgo puede pasar inadvertido si no se busca intencionalmente. La hipertrofia ventricular izquierda es un hallazgo clínico característico en el corazón de los pacientes con MELAS.

Se han señalado alteraciones en las imágenes de perfusión miocárdica usando como radiotrazador ²⁰¹Tl y que correlacionan con alteraciones del segmento ST-T en el electrocardiograma de superficie de estos pacientes.⁶⁴

Dos mutaciones heteroplásmicas del gen tRNA^{Leu}(UUR) han sido descritas en MELAS, la mutación A→G3243 y la mutación A→G3271.^{65,66} Una presentación poco común^{67,68} ha sido reportada en asociación con la mutación G3234, en la que no se presenta la miopatía característica. Otras cuatro mutaciones raras que también afectan el gen tRNA^{Leu}(UUR) y que pueden ocasionar MELAS han sido descritas en las posiciones 3291,⁶⁹ 3271,⁷⁰ 3256,⁷¹ y 3252,⁷² del mtDNA. En 80% de los casos se ha detectado la mutación puntual en el tRNA^{Leu}(UUR), A→G3243 cuando el mtDNA se amplifica y digiere con Apa I; la heteroplasmia se detecta entre 53.3 a 78.3%.

Otros síndromes mitocondriales con involucro cardíaco

Se han descrito otras alteraciones cardíacas en diferentes síndromes como: trastornos de conducción (síndrome de preexcitación) en la neuropatía óptica de Leber (LHON, por sus siglas en Inglés), que es un trastorno de herencia materna y fue la primera enfermedad que se asoció a una mutación del mtDNA, sin embargo no presenta fibras rojo-rasgadas; afecta principalmente a varones jóvenes, y entre otros síntomas cardinales resalta la pérdida subaguda y dolorosa de la visión central.⁷³

Hirano y cols⁷⁴ en una extensa revisión de 26 casos de encefalopatía mitocondrial mio-neurogastrointestinal (síndrome MNGIE) encontraron una incidencia de 38% de bloqueo de rama derecha del haz de His de grado intermedio y avanzado. Sólo se detectan fibras rojo-rasgadas en 80% de los pacientes;⁷⁴ hasta la fecha sólo se han reportado en la literatura 34 casos del síndrome MNGIE.⁷⁴⁻⁷⁶ Genéticamente en algunos casos se han descrito múltiples deleciones del mtDNA que causan defectos de comunicación intergenómica, pero en otros casos no se conoce el defecto genético subyacente.⁷⁴

Es conocida la asociación de sordera y cardiomiopatía dilatada como entidad independiente de otras citopatías mitocondriales. En la forma de oftamoplejía crónica progresiva autosómica recesiva con miocardiopatía, además de oftalmoparesia y debilidad proximal se presenta una miocardiopatía hipertrófica grave que suele ser la causa de muerte durante la adolescencia;⁷⁷ se considera que se debe a deleciones múltiples de mtDNA.¹⁹ En niños se ha reportado cardiomiopatía infantil letal (LIC)³

Conclusión

La afección cardíaca es frecuente en las citopatías mitocondriales y un mejor entendimiento de las mismas facilitará su diagnóstico y en el futuro, ayudará a diseñar mejores estrategias terapéuticas como pudiera ser la terapia génica. Luft, pionero en este campo de investigación, ha opinado de la medicina mitocondrial, que es una disciplina en expansión y el mayor conocimiento de esta interesante familia de enfermedades debe incrementar la posibilidad de que estos enfermos sean apropiadamente diagnosticados y tratados.¹²⁻¹³

Respecto a la citopatías mitocondriales, Pérez-Tamayo enfatiza: "El hecho de que la mayor parte de las observaciones publicadas se refieran solamente a un caso o a pocos casos, no debe crear la impresión de que se trata de enfermedades muy raras. Lo que es raro es que se estudie a los pacientes en forma tan completa que permita esclarecer alteraciones tan sutiles... la diferencia entre "desconocido" y "raro" es muy leve'."

Referencias

1. **Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B.** A case of severe hypermetabolic of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962;41:1776-804.
2. **Pérez-Tamayo R.** Patología subcelular. En: Pérez-Tamayo R. editores. Introducción a la patología. Mecanismos de la enfermedad. 2a Ed. México D.F.: Editorial Médica Panamericana; 1987. p. 71-124.
3. **Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J, García-Ramos G, Vega F, Estañol B.** El otro genoma: el concepto clínico de las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa. *Rev Invest Clin* 1999;51:121-34.
4. **Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Eiris-Puñal J.** Tratamiento de las enfermedades mitocondriales durante la infancia y la adolescencia. *Rev Neurol* 1998;26(Suppl 1):S92-S98.
5. **Salamanca-Gómez F.** Tras las huellas del silencio: los genes que originan la sordera. *Gac Med Mex* 1998;134:489-90.
6. **Posada-Rodríguez IJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A.** Patología del corazón de origen extracardíaco (III). Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:882-901.
7. **Price HM, Gordon GR, Munsat TL, Pearson CM.** Myopathy with atypical mitochondria in type 1 skeletal muscle fibers, a histochemical and ultrastructural study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:475-97.
8. **Ricoy JR, Trueba JL.** Espectro de las miopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 1973;3:198-210.
9. **Shapira Y, Harel S.** The mitochondrial encephalomyopathies: a group of neuromuscular disorders with defect in the oxidative pathway of energy production. *Child Neurol Soc Meeting* 1975;33:33.
10. **López de Munain A.** Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1998;26(Supl 1):S9-S14.
11. **Shoffner JM.** Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 1996;348:1283-88.
12. **Luft R, Landau BR.** Mitochondrial medicine. *J Intern Med* 1995;238:405-21.
13. **Luft R.** The development of mitochondrial medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8731-8.
14. **Enríquez JA, Martínez-Azorín F, Garesse R, López-Pérez MJ, Pérez-Martos A, Bornstein B, et al.** Sistema genético mitocondrial humano. *Rev Neurol* 1998;26 (Supl 1):S21-6.
15. **Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al.** Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-60.
16. **Martín MA, Campos Y, de Bustos F, del Hoyo P, Rubio JC, Arenas J.** Genética molecular de las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998;26 (Supl 1):S27-S35.

17. **Wallace DC, Lott MT.** Maternally inherited diseases. En: *Mitochondrial DNA in human pathology*. DiMauro S, Wallace DC, (Eds.) New York: Raven Press; 1993, p. 63-83.
18. **Bornstein B, Enriquez JA, Montoya J, Garesse R.** Estudios de patogenicidad y caracterización del fenotipo molecular provocado por mutaciones en el ADN mitocondrial humano. *Rev Neurol* 1998;26 (Supl 1):S36-S43.
19. **Guerrero A, Castro M, Martín-Estefanía C.** Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1998;26(Supl 1):S50-S60.
20. **Wallace DC.** Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992;256:628-32.
21. **Johns DR.** Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995;333:639-44.
22. **Brierley EJ, Johnson MA, James OF, Turnbull DM.** Mitochondrial involvement in the ageing process. Facts and controversias. *Mol Cell Biochem* 1997;174:1-2:325-8.
23. **Brierley EJ, Johnson MA, Lightowlers RN, James OF, Turnbull DM.** Role of mitochondrial DNA mutations in human aging. Implications for the central nervous system and muscle. *Ann Neurol* 1998;43:2:217-23.
24. **Beal MF.** Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995;38:357-66.
25. **Fadic R, Johns DR.** Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Semin Neurol* 1996;16:11-20.
26. **DiMauro S.** Mitochondrial encephalomyopathies: what next? *J Inherit Metab Dis* 1996;19:489-503.
27. **Wikström M, Krab K, Saraste M.** Proton-traslocating cytochrome complexes. *Ann Rev Biochem* 1981;50:623-55.
28. **Pfanner N, Neupert W.** A mitochondrial machinery for membrane traslocation of precursor proteins. *Biochem Soc Trans* 1990;18:513-5.
29. **Engel WK, Cunningham GG.** Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;13:919-23.
30. **Reichman H, Vogler L, Seibel P.** Ragged red or ragged blue fibers. *Eur Neurol* 1996;36:98-102.
31. **Cabello A, Navarro C, Ricoy JR.** Alteraciones morfológicas de las miopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 1998;26 (Supl 1):S44-9.
32. **Karpati G, Carpener S, Larbisseau A, Lafontaine R.** The Kearns-Shy syndrome. A multisystemic disease with mitochondrial abnormality demonstrated in skeletal muscle and skin. *J Neurol Sci* 1973;19:133-51.
33. **DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC.** Mitochondrial Myopathies. *Ann Neurol* 1985;17:521-38.
34. **Kearns TP, Sayre GP.** Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958;60:280-9.
35. **Bartley GB.** Ophthalmic eponyms from the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc* 1997;72:990-5.
36. **Monségu J, Duboc D, Freychet L, Eymard B, Fardeau M, Becane HM, et al.** L'atteinte cardiaque au cours de certaines maladies musculaires. À propos de 216 observations. *Arch Mal Coeur* 1993;86:1421-6.
37. **Donzeau JP, Constans R, Conte D, Rochiccioli P, Bemadet P, Bounhoure JP, et al.** Ophthalmoplégie externe progressive et troubles de la conduction ventriculaire. A propos de 3 nouvelles observations. *Arch Mal Coeur* 1977;70:875-82.
38. **Voisin M, Baissus C, Grolleau-Raoux R, Dumas R, Jean R.** Aspect cardiologique du syndrome de Kearns. A propos de 3 cas dont 1 avec étude histo-pathologique du tissu de conduction. *Arch Mal Coeur* 1979;72:521-8.
39. **Beal MF, Martin JB.** Nutritional and metabolic diseases of the nervous system. En: *Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill; 1998, p. 2454.
40. **Reis F, Goncalo L, Machado I, Coelho I, Almeida J.** Alterações cardíacas num caso de encefalomiopatia mitocondrial. *Rev Port Cardiol* 1993;12:255-60.
41. **Melacini P, Angelini C, Buja G, Micagho G, Valente ML.** Evolution of cardiac involvement in progressive ophthalmoplegia with deleted mitochondrial DNA. *Jpn Heart J* 1990;31:115-20.
42. **Clark DS, Myerburg RJ, Morales A, Befeler B, Hernández FA.** Heart block in Kearns-Sayre syndrome. *Chest* 1975;68:727-30.
43. **Nitsch J, Zierz S, Janssen KP, Jung W, Manz M, Jerusalem F, et al.** Schrittmacherindikation bei ophthalmoplegia plus und Kearns-Sayre-syndrom. *Z Kardiol* 1990;79:60-5.
44. **Lewy P, Leroy G, Haiat R, Halphen C, Kerrad L, Sander M, Weingrod M.** Syndrome de Kearns-Sayre. Une indication rare d'implantation prophylactique de pacemaker. *Arch Mal Coeur* 1997;90:93-7.
45. **Martínez JL, Bello L, Casariego JR, Mazón P, Vigil-Escalera P, Rodríguez A.** Prolapso mitral en un paciente con síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol* 1987;40:60-2.
46. **Pedrote A, Varela JM, Sánchez A, Gil-Neciga E, Acosta D, Errazquin F, Burgos J.** Bloqueo auriculoventricular en el síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol* 1990;43:192-4.
47. **Barrera-Ramírez CF, Ilaraza-Lomelí H, Iturralde-Torres P, Barragán-Campos HM, Márquez-Manillo F, Ávila-Casado MC, et al.** Afección cardíaca en síndrome de Kearns-Sayre. Trabajo presentado en el XVII Congreso Interamericano de Cardiología y XXVI Congreso Argentino de Cardiología. Buenos Aires, Argentina; 22 al 25 de agosto de 1999.
48. **Akaike M, Kawai H, Yokoi K, Kunishige M, Mine H, Nishida Y, et al.** Cardiac dysfunction in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Clin Cardiol* 1997;20:239-43.
49. **Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suchara M, et al.** Cardiac involment in Mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995;91:955-61.
50. **Vázquez-Acevedo M, Coria R, González-Astiazarán A, Medina-Crespo V, Ridaura-Sanz C, González-Halphen D.** Characterization of a 5025 base pair mitochondrial DNA deletion in Kearns-Sayre syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1995;1271:363-8.
51. **Hocker-Muller J, Jacob U, Seibel P.** The common 4977 base pair deletion of mitochondrial DNA preferentially accumulates in the cardiac conduction system of patients with Kearns-Sayre syndrome. *Mod Pathol* 1998;11:295-301.
52. **Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa S, Tsubaki T.** Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): Disease entity or syn-

- drome? Light and electronmicroscopic studies of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci* 1980;47:117-33.
53. **Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC.** Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. *Ann Neurol* 1985;17:228-37.
 54. **Seibel P, Degoul F, Bonne G, Romero N, Francois D, Paturneau-Jouas M, et al.** Genetic biochemical and pathophysiological characterization of a familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF). *J Neurol Sci* 1991;105:217-24.
 55. **Silvestri G, Cifaloni F, Santorelli FM, Shanske S, Servidei S, Graf WD, et al.** Clinical features associated with the A→G transition at nucleotide 8344 of mtDNA ("MERRF mutation"). *Neurology* 1993;43:1200-6.
 56. **Franceschetti S, Antozzi C, Binefli M, Carrara F, Nardocci N, Zeviani M, et al.** Progressive myoclonus epilepsies: An electroclinical, biochemical, morphological and molecular genetic study of 17 cases. *Acta Neurol Scand* 1993;87:219-23.
 57. **Damian MS, Seibel P, Reichmann H, Schachenmayr W, Laube H, Bachmann G, et al.** Clinical spectrum of the MELAS mutation in a large pedigree. *Acta Neurol Scand* 1995;92:409-15.
 58. **Cristofari M, Bertocchi P, Vigano M.** MELAS e cardiomiopatia dilatativa-ipertrofica: descrizione di un caso. *G Ital Cardiol* 1995;25:69-76.
 59. **Yoneda M, Tanaka M, Nishikimi M, Suzuki H, Tanaka K, Nishizawa M, et al.** Pleiotropic molecular defects in energy-transducing complex in mitochondrial encephalomyopathy MELAS). *J Neurol Sci* 1989;92:143-58.
 60. **Somalainen A, Pateau A, Leinonen H, Majander A, Peltonen L, Somer H.** Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1319-1320.
 61. **Robbins RC, Bernstein D, Berry GJ, VanMeurs KP, Frankel LI, Reit BA.** Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:47-53.
 62. **Figarella-Branger D, Pellisier JF, Scheiner C, Wernet F, Desnuelle C.** Defects of the mitochondrial respiratory chain complexes in three pediatric cases with hypotonia and cardiac involvement. *J Neurol Sci* 1992;108:105-113.
 63. **Suzuki Y, Harada K, Miura Y, Sato W, Hayasaka K, Kawamura K, et al.** Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS) decreased in diastolic function assessed by echocardiography. *Pediatr Cardiol* 1993;14:162-6.
 64. **Nemoto T, Satoh W, Harada K, Komatsu K, Gotoh A, Matzuno K, et al.** Cardiac involvement in four cases of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) [en Japonés con resumen en Inglés]. *Jpn J Pediatr* 1989;93:1416-21.
 65. **Zeviani M, Gellera C, Antozzi C, Rimoldi M, Morandi L, Villani F, et al.** Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy, association with mutation in mitochondrial DNA tRNA^{Leu}(UUR). *Lancet* 1991;338:143-7.
 66. **Zeviani M, Amati P, Savoia A.** Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheuma* 1994;6:559-67.
 67. **Shanske AL, Shanske S, Silvestri G, Tanji K, Wertheim D, Lipper S.** MELAS point mutation with unusual clinical presentation. *Neuromuscul Disord* 1993;3:191-3.
 68. **Nicoll JAR, Moss TH, Love S, Campbell MJ, Schutt WH.** Clinical and autopsy findings in two cases of MELAS presenting with stroke-like episodes but without clinical myopathy. *Clin Neuropathol* 1993;12:38-43.
 69. **Goto Y-i, Tsugane K, Tanabe Y, Nonaka I, Horai S.** A new point mutation at nucleotide pair 3291 of the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes MELAS). *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:1624-30.
 70. **Goto Y-i, Nonaka I, Horai S.** A new mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:238-40.
 71. **Sato W, Hayasaka K, Shoji Y.** A mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) mutation at 3256 associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Biochem Mol Biol Int* 1994;33:1055-61.
 72. **Morten KJ, Cooper JM, Brown GK, Lake BD, Pike D, Poulton J.** A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Human Molec Genet* 1993;2:2081-7.
 73. **Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al.** Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242:1427-30.
 74. **Hirano M, Silvestri G, Blake DM, Lombes A, Minneti C, Bonilla E, et al.** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44:721-727.
 75. **Debouverie M, Wagner M, Ducrocq X, Grignon Y, Mousson B, Weber M.** Le MNGIE syndrome: deux cas dans une même fratrie. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:547-53.
 76. **Pérez-Atayde AR, Fox V, Teitelbaum JE, Anthony DA, Fadic R, Kalsner L, et al.** Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Diagnosis by rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1141-7.
 77. **Bohega S, Tanji K, Santorelli FM, Hirano H, Al-Jishi A, DiMauro S.** Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology* 1996;46:1329-34.