

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

El término enfermedad mitocondrial define aquellas enfermedades que tienen una alteración genética que afecta directamente al funcionamiento de la mitocondria



**Teresa Cavero,
Celia González,
Hernando Trujillo,
Eduardo Gutiérrez**

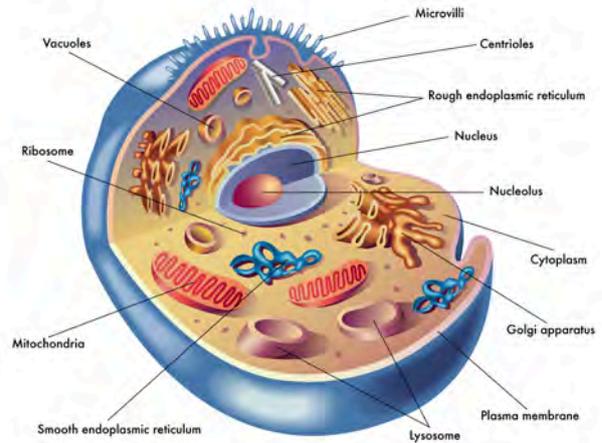
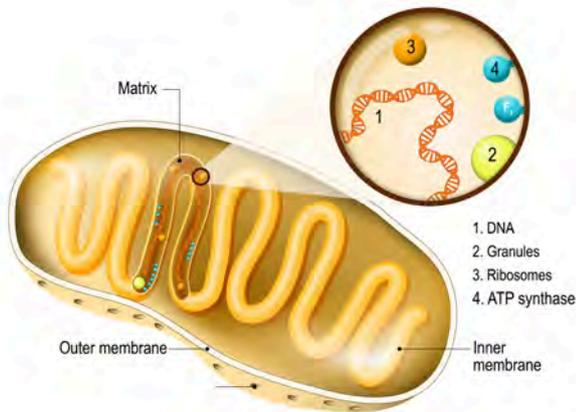
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario 12 de Octubre
Madrid

Introducción

Las enfermedades mitocondriales constituyen la causa más frecuente de trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo, estimándose una proporción de la población que padece la enfermedad en un momento determinado de 1 por cada 5.000 – 10.000 de población.

Se emplea el término enfermedad mitocondrial para definir a aquellas enfermedades que tienen una alteración genética que afecta directamente al funcionamiento de la mitocondria. La mitocondria es una estructura que hay en el interior de la célula fundamental para la obtención de la energía que empleará cada célula de nuestro cuerpo para el desarrollo de su función habitual. La mitocondria tiene para ello una maquinaria conocida como sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS) que forma parte de la llamada cadena respiratoria. Es a través de ésta que la mitocondria obtiene esa energía que necesitan las células para su funcionamiento normal. Además, la mitocondria tiene entre 5-10 moléculas propias de ADN (ácido desoxirribonucleico) –llamado ADN mitocondrial– además del que tiene la propia célula –llamado ADN nuclear–. Los genes del ADN mitocondrial y nuclear contienen la información necesaria para que se formen las proteínas de todo nuestro cuerpo. Alteraciones (mutaciones) en los ge-

MITOCHONDRION



Célula y mitocondria

nes que van a dar lugar a las proteínas que conforman la cadena respiratoria supondrán una mala función de esta y, con ello, un problema en la formación de la energía de las células.

Cada célula contiene unas 1.000 mitocondrias. Dependiendo del número de mitocondrias dañadas dentro de cada célula, la función de la célula se verá afectada de forma más o menos grave, y esto afectará a cualquier célula del organismo. Dado que la mitocondria es la principal fuente de producción de energía celular en los mamíferos, los órganos especialmente afectados son aquellos con las mayores necesidades energéticas. Después de las células cerebrales, las células del riñón son las que más energía necesitan para llevar a cabo sus funciones con normalidad. A pesar de esto, y puesto que la afectación neurológica y muscular se manifiestan de forma tan llamativa (convulsiones, retraso mental, intolerancia al ejercicio, retraso en el crecimiento, sordera, ceguera...), la afectación renal de las enfermedades mitocondriales está poco estudiada.

Clasificación de las enfermedades mitocondriales y forma de herencia

Es muy difícil realizar una clasificación de las enfermedades mitocondriales, ya que a día de hoy su denominación está evolucionando. Existe una pobre relación entre la alteración genética hallada y los síntomas de la enfermedad, incluso dentro de una misma familia. Además, diferentes alteraciones genéticas, incluyen-

do mutaciones en genes del ADN mitocondrial y del ADN nuclear, pueden tener una misma forma de presentación clínica. O al revés, una misma alteración genética, puede dar lugar a diferentes síndromes. Por ello, actualmente se denominan y clasifican utilizando acrónimos (síndrome de MELAS: *Mitochondrial Encefalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like* –encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular; LHON: *Leber hereditary optic neuropathy*– neuropatía óptica de

Conocer la asociación entre enfermedad mitocondrial y enfermedad renal es fundamental

Leber), epónimos (síndrome de Pearson, síndrome de Kearns-Sayre), por la mutación del ADN (en el ADN mitocondrial o en el nuclear), o por el defecto de la proteína que ocasiona la enfermedad (déficit del complejo I de la cadena respiratoria).

La clasificación de las enfermedades mitocondriales según la localización de la alteración genética esté en el ADN nuclear o en el ADN mitocondrial tiene una importante relevancia: la forma de heren-

cia de la enfermedad. Si la alteración genética se encuentra en el ADN mitocondrial, la herencia será casi exclusivamente por vía materna y afectará a todos los descendientes. Esto ocurre así porque en la formación del gameto (la unión del espermatozoide y el óvulo que dará lugar al embrión) quien aporta significativamente el mayor número de mitocondrias es el óvulo (100.000 – 200.000 mitocondrias, frente a las 100 mitocondrias que aporta el espermatozoide). Si la alteración genética está localizada en el ADN nuclear, la herencia será según las reglas mendelianas: para las formas autosómicas dominantes, si uno de los dos progenitores está afecto, tendrá un 50% de probabilidades de transmitirlo a sus hijos (hombres o mujeres); para las formas autosómicas recesivas, ambos progenitores deben tener la alteración genética y habrá un 25% (1 de cada 4 hijos) de probabilidades de que uno de los descendientes desarrolle la enfermedad. Todo esto sin tener en cuenta las alteraciones genéticas espontáneas que pueden ocurrir durante la formación del embrión, y que no son heredadas.

Presentación clínica

Como ya se ha ido introduciendo a lo largo del artículo, las enfermedades mitocondriales tienen una forma de presentación muy diversa y que podría afectar a todos los órganos y tejidos del cuerpo. Va a depender del número de mitocondrias enfermas en las células de cada uno de ellos, y de las necesidades energéticas de dichas células. El inicio de los síntomas ocurre a cualquier edad, aunque típicamente las formas más graves se presentan en los primeros momentos de la vida.

El riñón está formado de diferentes estructuras:

1. El glomérulo, que actúa como colador o filtro y sirve para limpiar la sangre. A través de los poros de este filtro no deberían pasar ni proteínas ni células (glóbulos rojos o blancos). Los productos y agua filtrados en los glomérulos conforman la orina.
2. El túbulo, que regula de manera exquisita lo que se ha filtrado por el glomérulo en esa primera limpieza inicial, y modifica algunos componentes de la orina. Por ejemplo, si el cuerpo necesita más sal, el túbulo aumenta la reabsor-

ción de esta para que pase a la sangre y esté disponible para su uso donde sea preciso.

3. Los vasos, que llevan y recogen la sangre que pasa por el glomérulo, y además aportan los nutrientes y el oxígeno que necesitan las células tubulares.
4. El intersticio, que sirve de sostén a las estructuras anteriores, y además ayuda, gracias a su composición, al túbulo para que lleve a cabo la reabsorción o eliminación de sustancias según las necesidades del organismo.

En función del órgano o tejido afectado pueden verse diferentes síntomas (Tabla 1). Si nos enfocamos en la afectación renal, probablemente la célula renal

con más requerimiento energético sea la célula tubular, y por tanto, las tubulopatías son las enfermedades renales más frecuentemente halladas. Sin embargo, si no se manifiestan como una tubulopatía compleja (Síndrome de Fanconi, Síndrome de Bar-

ter...) pueden pasar desapercibidas. Se han descrito diferentes afectaciones a nivel de los riñones como se detalla en la Tabla 2.

En el caso de la afectación glomerular, existen dos formas bien descritas: a) en el lactante o niño, un síndrome nefrótico manifestado por edematización generalizada y de inicio más o menos brusco como consecuencia de una pérdida excesiva de proteínas en la orina (>3 g/día) que es resistente al tratamiento habitual de esta entidad (corticoides) y que es debido a mutaciones en los genes implicados en la síntesis de la proteína coenzima Q10 (ADN nuclear); b) en el adulto joven, una pérdida de proteínas en orina generalmente <3 g/día que provoca un deterioro progresivo de la función de los riñones y que lleva a la insuficiencia renal crónica con necesidad de diálisis en torno a los 30-40 años de edad, y es debido generalmente a una mutación en el ADN mitocondrial.

Si la afectación es tubular, las manifestaciones estarán relacionadas con el déficit que se produce por la pérdida no regulada de esa sustancia. El fallo de medro o retraso del crecimiento en los primeros años de la vida es el síntoma más frecuentemente encontrado en las tubulopatías más complejas. Así mismo, el raquitismo o deformidad de los huesos es una forma de presentación en tubulopatías relacio-

El diagnóstico se realiza a través de un estudio genético

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en las enfermedades mitocondriales por órgano o sistema afectado

Órgano/Sistema	Manifestación clínica
Endocrino	Diabetes no dependiente de insulina que puede progresar a dependiente de insulina, alteraciones en el tiroides y/o las paratiroides, retraso en crecimiento
Oído	Hipoacusia o sordera neurosensorial, vértigo periférico
Corazón	Miocardopatía hipertrófica (más frecuente) o miocardopatía dilatada, trastornos de la conducción intracardiaca (bloqueos o arritmias)
Renal	Proteínas en orina (frecuentemente < 3 gramos/día), raro síndrome nefrótico; tubulopatías en forma de síndrome de Toni-Debré-Fanconi, Bartter, acidosis tubulares o tubulopatías más simples; nefritis tubulointersticial
Ojos	Disminución de agudeza visual, ceguera, parálisis de músculos que mueven los ojos
Musculoesquelético	Intolerancia al ejercicio, debilidad muscular, afectación de musculatura respiratoria
Neurológico	Cefaleas, convulsiones, episodios similares a isquemia cerebral, retraso mental, deterioro cognitivo, polineuropatía, ataxia, trastornos psiquiátricos
Tracto gastrointestinal	Vómitos, alteraciones de la motilidad intestinal, disfagia

nadas con el déficit de fósforo o que originan alteraciones en el equilibrio ácido-base como las acidosis tubulares.

En cuanto a la afectación tubulointersticial crónica, el hallazgo bioquímico más evidente es un empeoramiento lento, pero progresivo de la función de los riñones, sin que se asocie a otras alteraciones a nivel de la orina (no hay pérdida de proteínas o sangre).

Diagnóstico

Conocer la asociación entre enfermedad mitocondrial y enfermedad renal es fundamental. En el adulto, la afectación de los riñones puede dar la pista para el diagnóstico de la propia enfermedad mitocondrial (sordera, diabetes y enfermedad renal crónica con pérdida de proteínas sin presencia de sangre en la orina) y evitar así tratamientos innecesarios y tóxicos como son los corticoides, entre otros. En el niño, puede retrasar la evolución hacia la enfermedad renal crónica, además de evitar también el tratamiento con corticoides, o permitir una corrección de sustancias deficitarias que se están perdiendo por la orina y que originarán problemas en el desarrollo.

Como toda enfermedad genética, el diagnóstico se realiza a través de un estudio genético. La particularidad de las enfermedades mitocondriales reside en las mutaciones en el ADN mitocondrial (esto no se estudia en todas las enfermedades genéticas), y en los múltiples genes del ADN nuclear implicados en el

Tabla 2. Afectaciones renales descritas en las enfermedades mitocondriales

Estructura	Enfermedad renal
Glomérulo	Glomeruloesclerosis segmentaria y focal Enfermedades glomeruloquísticas Síndrome nefrótico corticorresistente
Túbulo	Tubulopatías primarias - Síndrome de Bartter - Síndrome de Fanconi - Acidosis tubulares renales (proximales y distales) - Glucosuria aislada - Hipercalciuria - Hipomagnesemia familiar
Intersticio	Nefropatías tubulointersticiales crónicas

normal funcionamiento de la cadena respiratoria y el sistema OXPHOS (>1000 genes). Esto unido a la amplia variabilidad en la forma de presentación clínica y al continuo descubrimiento de nuevas mutaciones, hace que el estudio genético de estas enfermedades se realice solo en unos pocos centros especializados en España.

La muestra habitualmente empleada para realizar el estudio genético es una muestra de sangre. Sin embargo, en las enfermedades mitocondriales con origen en el ADN mitocondrial es preferible realizar el estudio en muestras con células que presenten menos recambio a lo largo de la vida, idealmente si sabemos que el órgano está afectado (por ejemplo el músculo). Con ello, la probabilidad de encontrar

El mejor tratamiento de las enfermedades genéticas es impedir la transmisión de la alteración genética que lo ocasiona

la alteración genética es mayor. Además, con esta medida conoceríamos con mayor precisión el porcentaje de mitocondrias enfermas comparándolas con el número de mitocondrias sanas (concepto conocido como heteroplasmia). Debido a que realizar una biopsia de músculo es una técnica invasiva, en general, se opta primero por realizar el estudio genético en sangre u orina. En caso de ser negativo, si se tiene una alta sospecha, se indicaría la realización del estudio genético en células que sabemos están afectas, mediante la realización de una biopsia.

Tratamiento

Salvo en algunas formas específicas de enfermedad renal, la progresión de la enfermedad renal crónica hasta fases avanzadas con necesidad de diálisis o trasplante es habitual. En los casos de afectación renal en forma de tubulopatía, podemos reponer el déficit que ocasiona la afectación de la célula tubular y, con ello, disminuir el riesgo de consecuencias a largo plazo como las malformaciones óseas derivadas del raquitismo o las acidosis tubulares, o las alteraciones neurológicas con desarrollo de retraso mental. En el síndrome nefrótico del niño, generalmente relacionado con problemas en la síntesis de la coenzima

Q10, el tratamiento con dicha coenzima de manera precoz sí podría evitar la progresión de la enfermedad renal crónica, e incluso algunas de las manifestaciones extrarrenales que pueden estar asociadas. Es fundamental conocer más acerca de las enfermedades mitocondriales y su afectación renal para poder realizar un abordaje precoz en búsqueda de obtener mejores resultados o incluso probar terapias nuevas derivadas de su uso en otras enfermedades renales más frecuentes.

El consejo genético en las enfermedades mitocondriales derivadas de alteraciones genéticas en el ADN mitocondrial es más complejo que en las enfermedades genéticas por alteraciones en el ADN nuclear. Esto es debido a que cada célula contiene un gran número de mitocondrias (en torno a 1000), y cada mitocondria contiene entre 5-10 moléculas de ADN. El número de mitocondrias enfermas que contiene el ovocito y cómo, tras las divisiones celulares durante el desarrollo embrionario, van a distribuirse en los distintos tejidos no se puede prever y tampoco controlar. Actualmente, el mejor tratamiento de las enfermedades genéticas, si es posible, es impedir la transmisión de la alteración genética que lo ocasiona. Para evitar esa transmisión en el caso de alteraciones genéticas en ADN mitocondrial, se están probando terapias de reemplazo mitocondrial en las que se sustituirían las mitocondrias del óvulo materno con mitocondrias de un óvulo donante, pero manteniendo el ADN nuclear del óvulo materno. Este óvulo sería fecundado por el espermatozoide paterno. De esta manera, el embrión tendría la mitad de cromosomas de la madre y la otra mitad del padre, pero sin las mitocondrias enfermas que aportaría la madre y que darían lugar al desarrollo de la enfermedad mitocondrial.

Bibliografía

1. Francesco Emma, Giovanni Montini, Samir M. Parikh, and Leonardo Salviati. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2016 May; 12(5): 267–280.
2. Teresa Cavero, Cristina Rabasco, Aida Molero, Alberto Blázquez, Eduardo Hernández, Miguel A. Martín, Manuel Praga. ¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial? *Nefrología* 2015;35(1):6-17.
3. Joanna Poulton, Josef Finsterer, Patrick Yu-Wai-Man. Genetic Counselling for Maternally Inherited Mitochondrial Disorders. *Molecular Diagnosis and Therapy* 2017;21(4):419-429.
4. Josef Finsterer and Fulvio Scorza. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders. *Biomedical Reports* 2017;6:487-494.
5. Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat Rev Genet* 2015;16(9):530-542.
6. Wong LJ. Diagnostic challenges of mitochondrial DNA disorders. *Mitochondrion.* 2007;7:45-52.

Glosario de términos

ADN (ácido desoxirribonucleico)	Material alojado en la célula que contiene la información para el desarrollo y funcionamiento de un organismo. Puede estar localizado en el núcleo (ADN nuclear) o en el interior de las mitocondrias (ADN mitocondrial).
Gen	Segmento del ADN que contiene la información para la síntesis de las proteínas. De un gen se forma una proteína.
Cromosoma	Es la estructura que alberga el ADN nuclear en la célula. Los humanos tenemos 23 pares de cromosomas. Se numeran del 1 al 22. El "número 23" es el cromosoma sexual: X o Y. 23 cromosomas se heredan de la madre (del 1 al 22 + 1 cromosoma sexual) y otros 23 se heredan del padre (del 1 al 22 + 1 cromosoma sexual). El sexo lo definen los cromosomas sexuales: XX = mujer / XY = varón.
Herencia genética	Proceso por el cual las características de los progenitores se transmiten a sus descendientes. Estas características vienen determinadas por los genes y, por tanto, por el ADN de cada progenitor. Este ADN se transmite a través de los cromosomas.
Tipos de herencia de enfermedades genéticas	<p><u>Autosómica</u>: la alteración genética o gen afectado está presente en los cromosomas NO sexuales (del 1 al 22).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autosómica dominante: se hereda el gen alterado solo de uno de los progenitores - Autosómica recesiva: se hereda el gen alterado de los dos progenitores. <p><u>Ligada al cromosoma X</u>: la alteración genética se encuentra en el cromosoma X. La madre siempre va a transmitir uno de sus dos cromosomas X (XX = mujer) y el padre puede transmitir su cromosoma X único o el cromosoma Y (XY = varón). La madre tiene un 50% de probabilidades de transmitir el cromosoma X con el gen afectado a sus descendientes (si es hijo tendrá su único cromosoma X alterado, si es hija tendrá un cromosoma sano y otro alterado). El padre solo transmitirá el cromosoma X afectado a sus hijas (los hijos recibirán el cromosoma Y).</p> <p><u>Materna</u>: exclusiva de las enfermedades mitocondriales. El gen alterado se encuentra en el ADN mitocondrial (aquí no hay cromosomas). El óvulo aporta la mayor carga de mitocondrias al embrión.</p>
Heteroplasmia	Término solo aplicable al ADN mitocondrial. Es la cantidad de ADN mitocondrial que contiene una alteración genética en relación con el ADN mitocondrial total. Se admite que si el porcentaje es >80%, la célula no será funcionante.
Gameto	Célula reproductora. En la mujer es el óvulo, y en el varón, el espermatozoide.
Embrión	Organismo en sus fases iniciales del desarrollo. En el mamífero, es el resultado de la fecundación del óvulo por parte del espermatozoide.
Síndrome de Bartter	Tubulopatía primaria "pierde-sal". Las células tubulares del asa de Henle, una parte del túbulo renal, pierden la capacidad de reabsorber sodio, potasio y cloro de la orina formada por la filtración de la sangre que realiza el glomérulo. Da lugar a potasio bajo en sangre, tensión arterial baja, y pérdida de calcio por orina que origina nefrocalcinosis.
Síndrome de Fanconi	Tubulopatía primaria. Están afectadas las células de la parte inicial del túbulo o túbulo proximal, perdiendo la capacidad de reabsorber glucosa, fosfatos, ácido úrico, bicarbonato, aminoácidos, proteínas, sodio, potasio. Da lugar a potasio bajo en sangre, tensión arterial baja, acidosis, raquitismo, entre otros.
Edematización	Retención de líquidos.
Síndrome nefrótico	Edematización causada por la pérdida excesiva de proteínas por la orina (>3 gramos al día, lo normal es <0,3 gramos al día).