



Hechos sobre las miopatías mitocondriacas

MDA[®]

Estimados amigos:

Si está leyendo este folleto, es probable que así sea porque acaba de recibir un diagnóstico que lo dejó perplejo: miopatía mitocondria. ¿Qué es la miopatía mitocondria y qué significa el término? Éstas son las preguntas con las que luchamos mi esposa Jennifer y yo cuando le dieron su diagnóstico a mi hijo Michael en 1993.

Las miopatías mitocondricas presentan muchos aspectos diferentes. Como leerá en este folleto, se han identificado docenas de enfermedades mitocondricas con una serie compleja de síntomas. Algunos síntomas pueden ser tan leves que apenas se notan, mientras que otros son una amenaza para la vida.

La enfermedad de Michael ocasiona debilidad muscular, calambres musculares, fatiga, falta de resistencia y mal equilibrio. Usted o el miembro de su familia puede presentar síntomas semejantes; sin embargo, cada caso es único.

Cuando primero supimos que Michael tenía una miopatía mitocondrica, naturalmente sentimos mucho temor e incertidumbre acerca del futuro. A medida que ha pasado el tiempo, hemos aprendido que podemos hacer cosas que nunca creímos posibles — podemos adaptarnos a la incertidumbre, controlar el temor, hacerle frente a los cambios a medida que ocurren y todavía tener una vida familiar alegre y “normal”.

En 2004, nuestras vidas se pusieron de cabeza al enterarse mi esposa Jennifer que ella también tenía una enfermedad mitocondrica. Los síntomas de Jennifer son más severos que los de Michael; ella presenta debilidad muscular severa, fatiga, problemas gastrointestinales, problemas respiratorios y dificultad para deglutir.

Este folleto ha sido elaborado para ayudarle a entender las causas y los tratamientos de las miopatías mitocondricas. Hemos encontrado que la información es una herramienta vital para poder manejar las enfermedades de Michael y Jennifer y lograr el mejor resultado posible.

Con este folleto también aprenderá algunas cosas alentadoras. Por ejemplo, aunque se trata de unos desórdenes muy poco comunes, muchos de sus síntomas son comunes en la población general, tales

como problemas del corazón, convulsiones y diabetes. Por lo tanto, ya existen buenos tratamientos médicos que ayudan a manejar muchos de los síntomas.

Recuerde siempre que los investigadores están progresando continuamente hacia mejores tratamientos y, al final, curación para las enfermedades mitocondricas. Además, las personas con discapacidades tienen más oportunidades que nunca de optimizar sus habilidades, así como derechos legales de oportunidades de empleo equitativas y acceso a lugares públicos. Los niños con discapacidades físicas y cognitivas tienen garantizada por la ley una educación pública con todo el respaldo que puedan necesitar.

La MDA ha sido un aliado muy valioso a medida que seguimos aprendiendo a vivir con la miopatía mitocondrica. “La MDA está aquí para ayudarle” en la página 15, le dará más información sobre los muchos servicios de la MDA.

Para nosotros, Michael no es víctima de una enfermedad o síndrome, sino un joven feliz y cariñoso, de quien estamos muy orgullosos. Hemos descubierto que nadie puede predecir exactamente cómo avanzarán los casos de Michael o de Jennifer. Hemos sido bendecidos, ya que hemos podido ver a Michael llevar una vida normal, obteniendo su Premio Águila de los Niños Exploradores e integrándose a la Sociedad Nacional de Honor. Michael ha demostrado que tener una enfermedad mitocondrica no evita necesariamente que pueda lograr cualquier cosa a la que tenga aspiración.

A medida que luchamos por adaptarnos a los cambios en nuestras vidas desde el diagnóstico de Jennifer, nos conforta saber que la MDA está allí para nosotros, ayudándonos con equipo, clínicas, investigaciones continuas y con una voz amiga que entiende por lo que estamos pasando.

A medida que le hace frente a los retos por delante, le deseamos las mismas bendiciones y la tranquilidad de saber que no está solo.

Richard Kelly
Mansfield, Massachusetts



La familia Kelly en el Teletón del Día del Trabajo de la MDA.

¿Qué son las enfermedades mitocondricas?

A sí como algunas enfermedades reciben el nombre de la parte del cuerpo que afectan (como las enfermedades del corazón), las enfermedades mitocondricas se llaman así porque afectan una parte específica de las células en el cuerpo. Específicamente, las enfermedades mitocondricas afectan las mitocondrias — pequeñas fábricas de energía que se encuentran dentro de casi todas nuestras células.

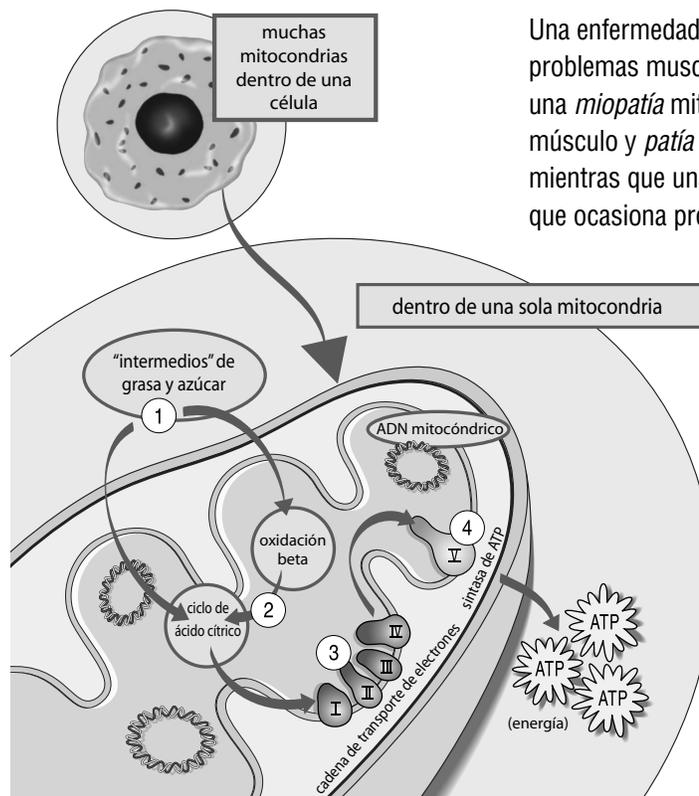
Las mitocondrias son responsables de producir la mayor parte de la energía que se necesita para que funcionen nuestras células. De hecho, proporcionan una fuente tan importante de energía que una célula humana típica contiene cientos de ellas. Una enfermedad mitocondrica puede desconectar algunas o todas las mitocondrias, desconectando así esta fuente esencial de energía.

Casi todas nuestras células dependen de las mitocondrias para tener una fuente estable de energía, de manera que una enfermedad

mitocondrica puede ser una enfermedad de múltiples sistemas que afecta más de un tipo de célula, tejido u órgano. Los síntomas exactos no son los mismos para todos, porque una persona con una enfermedad mitocondrica puede tener una mezcla única de mitocondrias sanas y defectuosas, con una distribución única en el cuerpo.

Debido a que las células musculares y nerviosas tienen necesidades especialmente altas de energía, los problemas musculares y neurológicos — tales como debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, pérdida del oído, dificultad con el balance y la coordinación, convulsiones y desventajas en el aprendizaje — son características comunes de las enfermedades mitocondricas. Otras complicaciones frecuentes incluyen cataratas, defectos del corazón, diabetes y crecimiento atrofiado. Usualmente, una persona con una enfermedad mitocondrica tiene una o más de estas condiciones, algunas de las cuales ocurren juntas en forma tan regular que son agrupadas en síndromes.

Una enfermedad mitocondrica que ocasiona problemas musculares prominentes se llama una *miopatía* mitocondrica (*mio* significa músculo y *patía* significa enfermedad), mientras que una enfermedad mitocondrica que ocasiona problemas prominentes tanto



Cada mitocondria es una fábrica de energía que "importa" azúcares y grasas, los degrada y "exporta" la energía (ATP).

Las enfermedades mitocondricas no son contagiosas y no son causadas por nada que una persona hace.

musculares como neurológicos se llama una *encefalomiopatía* mitocondrica (*encéfalo* se refiere al cerebro).

A pesar de sus muchos efectos potenciales, las enfermedades mitocondricas a veces ocasionan muy poca discapacidad. A veces, una persona tiene suficientes mitocondrias sanas para compensar las defectuosas. Además, debido a que algunos síntomas de las enfermedades mitocondricas (tales como diabetes o arritmia del corazón) son comunes en la población general, existen tratamientos efectivos para esos síntomas (tales como la insulina o las drogas contra la arritmia).

Este folleto describe las causas generales, las consecuencias y el manejo de las enfermedades mitocondricas, con énfasis en las miopatías y encefalomiopatías y una vista detallada de los síndromes más comunes. Estos incluyen:

- **síndrome de Kearns-Sayre (KSS)**
- **síndrome de Leigh**
- **síndrome de agotamiento del ADN mitocondrico (MDS)**
- **encefalomiopatía mitocondrica, acidosis láctea y episodios semejantes a la apoplejía (MELAS)**
- **epilepsia mioclónica con fibras rojas desiguales (MERRF)**
- **encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrica (MNGIE)**
- **neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP)**
- **síndrome de Pearson**
- **oftalmoplegia externa progresiva (PEO)**

¿Qué causa las enfermedades mitocondricas?

Primeramente, las enfermedades mitocondricas no son contagiosas y no son

causadas por nada que una persona hace. Son causadas por mutaciones, o cambios, en los genes — los planes de acción de las células para producir proteínas.

Los genes son responsables de construir nuestros cuerpos y son pasados de padres y madres a hijos, junto con cualquier mutación o defecto que tengan. Esto significa que las enfermedades mitocondricas son heredables, aunque a menudo afectan a miembros de la misma familia en formas diferentes. (Para más información acerca de mutaciones genéticas y enfermedades mitocondricas, vea “¿Es hereditaria?” en la página 13.)

Los genes involucrados en las enfermedades mitocondricas normalmente producen proteínas que trabajan dentro de las mitocondrias. Dentro de cada mitocondria, estas proteínas constituyen parte de una línea de ensamblaje que utiliza moléculas de combustible derivadas de la comida para producir la molécula de energía ATP. Este proceso de manufactura, de alta eficiencia, necesita oxígeno; fuera de las mitocondrias hay formas menos eficientes de producir ATP sin oxígeno.

Las proteínas al inicio de la línea de ensamblaje mitocondrica actúan como manejadores de carga, introduciendo las moléculas de combustible — azúcares y grasas — dentro de la mitocondria. A continuación, otras proteínas descomponen los azúcares y grasas, extrayendo energía en forma de partículas cargadas, llamadas electrones.

Las proteínas hacia el final de la línea — organizadas en cinco grupos llamados complejos I, II, III, IV y V — utilizan la energía de esos electrones para producir ATP. Los complejos I al IV transportan los electrones por la línea y de allí se les llama la cadena de transporte de electrones. El complejo V de hecho produce ATP, de donde también se le llama sintasa de ATP.

¿Qué le sucede a una persona con una enfermedad mitocondrial?

Miopatía

Los principales síntomas de la miopatía mitocondrial son debilidad y desgaste muscular e intolerancia al ejercicio. Es importante recordar que la severidad de cualquiera de estos síntomas varía grandemente de una persona a otra, aun dentro de la misma familia.

En algunas personas, la debilidad es usualmente más prominente en los músculos que controlan los movimientos de los ojos y los párpados. Dos consecuencias comunes son la parálisis gradual de los movimientos de los ojos, llamada *oftalmoplegia externa progresiva (PEO)* y la caída de los párpados superiores, llamada *ptosis*. Con frecuencia, las personas compensan la PEO automáticamente, al mover su cabeza para ver en diferentes direcciones, y quizás ni siquiera noten algún problema visual. La ptosis es potencialmente más frustrante porque puede perjudicar la visión y además causar una expresión indiferente, pero puede ser corregida mediante cirugía o mediante el uso de anteojos que tienen una “muleta de ptosis” para levantar los párpados superiores.

Las miopatías mitocondriales también pueden ocasionar debilidad y desgaste en otros músculos de la cara y el cuello, lo que puede llevar a problemas de pronunciación y dificultad al tragar. En estos casos, pueden ser útiles la terapia del habla o los cambios en la dieta hacia comidas más fáciles de tragar. Algunas veces las personas con miopatías mitocondriales experimentan pérdida de la fuerza muscular en los brazos o las piernas y pueden necesitar aparatos ortopédicos o sillas de ruedas para moverse.

La intolerancia al ejercicio, también llamada fatiga de ejercicio, se refiere a sensaciones extraordinarias de agotamiento como

Una deficiencia en uno o más de estos complejos es la causa típica de las enfermedades mitocondriales. (De hecho, las enfermedades mitocondriales algunas veces reciben su nombre de una deficiencia específica, tal como deficiencia de complejo I.)

Cuando una célula se llena de mitocondrias defectuosas, no solamente se encuentra sin ATP, sino que puede además acumular una cantidad de oxígeno y moléculas de combustible sin usar, con resultados potencialmente desastrosos.

En estos casos, el exceso de moléculas de combustible es utilizado para producir ATP por medios ineficientes, lo que puede generar productos secundarios potencialmente dañinos como el ácido láctico. (Esto también ocurre cuando una célula tiene un suministro inadecuado de oxígeno, lo que puede suceder a las células musculares durante el ejercicio vigoroso.) La acumulación de ácido láctico en la sangre — llamada acidosis láctica — está asociada a la fatiga muscular y puede efectivamente dañar los músculos y tejidos musculares.

Mientras tanto, el oxígeno sin usar en la célula puede ser convertido en compuestos destructivos llamados especies reactivas de oxígeno, incluyendo los denominados radicales libres (los cuales constituyen el blanco de las así llamadas drogas y vitaminas antioxidantes.)

La ATP derivada de las mitocondrias proporciona la fuente principal de energía para la contracción de las células musculares y el disparo de las células nerviosas. Por ello, las células musculares y las células nerviosas son especialmente sensibles a defectos mitocondriales. Los efectos combinados de la privación de energía y la acumulación de toxinas en estas células probablemente dan lugar a los síntomas principales de las miopatías mitocondriales y las encefalomiopatías.



Las miopatías mitocondriales pueden afectar a familias enteras.



Algunas personas con miopatías mitocondriales experimentan pérdida de la fuerza muscular en las piernas y necesitan una silla de ruedas para moverse.



La terapia ocupacional es importante en niños con miopatía mitocondrónica.



La miopatía mitocondrónica puede llevar a problemas respiratorios que requieren la ayuda de un ventilador.

resultado de un esfuerzo físico. El grado de intolerancia al ejercicio varía grandemente entre individuos. Algunas personas pueden tener problemas solamente con actividades atléticas como correr, mientras que otras pueden experimentar problemas con actividades cotidianas como caminar al buzón del correo o levantar un litro de leche.

A veces, la intolerancia al ejercicio está relacionada con calambres dolorosos de los músculos y/o con el dolor producido por una lesión. Los calambres generalmente son contracciones punzantes que pueden aparentar la paralización temporal del músculo, mientras que el dolor resultante de una lesión es causado por un proceso de daño muscular agudo llamado *rabdomiólisis*, que conlleva a la fuga de mioglobina de los músculos a la orina (*mioglobinuria*). Los calambres o la mioglobinuria generalmente ocurren cuando alguien con intolerancia al ejercicio “se excede”, y pueden suceder durante el exceso de ejercicio, o varias horas más tarde.

Encefalomiopatía

Una encefalomiopatía mitocondrónica típicamente incluye algunos de los síntomas de miopatía mencionados arriba, más uno o más síntomas neurológicos. De nuevo, estos síntomas demuestran una gran variedad individual, tanto con relación a su tipo como a su severidad.

El menoscabo auditivo, las jaquecas tipo migraña y las convulsiones son algunos de los síntomas más comunes de una encefalomiopatía mitocondrónica. En por lo menos un síndrome, las jaquecas y convulsiones se presentan con frecuencia acompañadas de episodios semejantes a la apoplejía.

Afortunadamente, existen buenos tratamientos para algunas de estas condiciones. El menoscabo auditivo puede manejarse utilizando aparatos para sordos y formas alternas de comunicación. A menudo, las jaquecas pueden aliviarse con

medicamentos, y las convulsiones pueden prevenirse con drogas utilizadas para la epilepsia (antiepilépticos).

Además de afectar la musculatura del ojo, una encefalomiopatía mitocondrónica puede afectar el ojo en sí y partes del cerebro involucradas en la visión. Por ejemplo, la pérdida de la visión debido a atrofia óptica (encogimiento del nervio óptico) o retinopatía (degeneración de algunas de las células que recubren la parte posterior del ojo) es un síntoma común de la encefalomiopatía mitocondrónica. Comparados con los problemas musculares, estos efectos tienen mayor tendencia a ocasionar menoscabos serios de la visión.

Con frecuencia, la encefalomiopatía mitocondrónica causa ataxia, o problemas con el balance y la coordinación. Las personas con ataxia generalmente están predispuestas a caídas. Se puede evitar parcialmente esos problemas a través de terapia física y ocupacional, así como con el uso de ayudas para sostenerse como pasamanos, una andadera, o — en casos severos — una silla de ruedas.

Cuestiones especiales en miopatías mitocondrónicas y encefalomiopatías

Cuidado respiratorio

Algunas veces, estas enfermedades pueden ocasionar debilidad significativa en los músculos que mantienen la respiración.

Además, las encefalomiopatías mitocondrónicas a veces causan anomalías cerebrales que alteran el control del cerebro sobre la respiración.

Una persona con problemas respiratorios leves puede necesitar ocasionalmente oxígeno suplementario, tal como aire a presión, mientras que alguien con problemas más severos puede necesitar mantenimiento permanente por medio de un ventilador. Una persona que tiene una enfermedad



El sistema visual del cerebro puede ser afectado en niños con miopatía mitocondrial.



Algunos niños con miopatías mitocondriales experimentan retrasos en el desarrollo.

mitocondrial debe estar atenta a las señales de insuficiencia respiratoria (falta de aliento o jaquecas matutinas) y ver que su respiración sea examinada regularmente por un especialista.

Cuidado del corazón

Algunas veces, las enfermedades mitocondriales afectan directamente al corazón. En estos casos, la causa usual es una interrupción en el latido rítmico del corazón, llamada *bloqueo de conducción*. Aunque peligrosa, esta condición es tratable con un marcapasos, el cual estimula el latido normal del corazón. Asimismo puede ocurrir daño del músculo cardíaco. Las personas que tienen una enfermedad mitocondrial pueden necesitar exámenes regulares por un cardiólogo.

Otras cuestiones potenciales de salud

Algunas personas con enfermedades mitocondriales presentan problemas serios de los riñones, problemas gastrointestinales y/o diabetes. Algunos de estos problemas son efectos directos de defectos mitocondriales en los riñones, el sistema digestivo o el páncreas (en la diabetes), mientras que otros son efectos indirectos de defectos mitocondriales en otros tejidos.

Por ejemplo, la rabdomiólisis puede llevar a problemas renales al dejar escapar una proteína llamada mioglobina hacia la orina a través de rupturas en las células musculares. Esta condición, llamada mioglobinuria, sobrecarga la habilidad de los riñones de filtrar los desechos de la sangre y puede causar daño a los riñones.

Cuestiones especiales en los niños

Visión: Aunque la PEO y la ptosis típicamente causan solamente una pérdida leve de la visión en los adultos, pueden ser potencialmente más dañinas en niños con miopatías mitocondriales.

Debido a que el desarrollo del cerebro es sensible a las experiencias de la niñez, el sufrir PEO o ptosis durante la niñez puede

a veces causar daño permanente en el sistema visual del cerebro. Por esta razón, es importante que un especialista examine la visión de niños con señales de PEO o ptosis.

Retrasos en el desarrollo: Debido a debilidad muscular, anomalías cerebrales o una combinación de ambas, los niños con enfermedades mitocondriales pueden tener dificultad para desarrollar ciertas habilidades. Por ejemplo, pueden tomarse un tiempo excepcionalmente largo para alcanzar las marcas motoras, tales como sentarse, gatear y caminar. A medida que crecen, pueden no ser capaces de movilizarse como otros niños de su edad, y pueden presentar dificultad para hablar y/o discapacidades de aprendizaje. Los niños que están siendo severamente afectados por estos problemas pueden beneficiarse de terapia física, terapia del habla y posiblemente un programa de educación individualizada (IEP) en la escuela.

¿Cómo se tratan las enfermedades mitocondriales?

Aunque las miopatías mitocondriales y las encefalomiopatías son relativamente raras, algunas de sus manifestaciones potenciales son comunes entre la población general. En consecuencia, esas complicaciones (incluyendo problemas del corazón, apoplejías, convulsiones, migrañas, sordera y diabetes) tienen tratamientos altamente efectivos (incluyendo medicamentos, modificaciones en la dieta y cambios en el estilo de vida). Vea "Cuestiones especiales en los niños" en esta página.)

Es afortunado que, a menudo, estos síntomas tratables constituyen las complicaciones que más ponen en peligro la vida en las enfermedades mitocondriales. Teniendo eso en mente, las personas con enfermedades mitocondriales pueden lograr mucho en cuanto a su propio cuidado, controlando su salud y programando exámenes médicos regulares.

En vez de enfocarse en complicaciones específicas de las enfermedades mitocondricas, algunos tratamientos nuevos y menos comprobados tratan de reparar o pasar por alto las mitocondrias defectuosas. Estos tratamientos consisten en suplementos dietéticos basados en tres sustancias naturales que se presentan en la producción de ATP en nuestras células.

Aunque no le funcionan a todo el mundo, sí le ayudan a algunas personas. (Consulte siempre a su médico para ver qué es lo mejor para su caso.)

Una de estas sustancias, la *creatina*, actúa normalmente como una reserva de ATP al formar un compuesto llamado *fosfato de creatina*. Cuando la demanda de ATP de una célula excede la cantidad que sus mitocondrias pueden producir, la creatina puede liberar fosfato (la “P” en ATP) para mejorar rápidamente el suministro de ATP. De hecho, típicamente el fosfato de creatina (también llamado *fosfocreatina*) proporciona la inyección inicial de ATP requerida para una actividad muscular vigorosa.

Otra sustancia, la *carnitina*, generalmente mejora la eficiencia de la producción de ATP al ayudar a importar ciertas moléculas de combustible dentro de las mitocondrias y al remover algunos de los productos secundarios tóxicos de la producción de ATP. La carnitina puede obtenerse sin receta como un suplemento llamado L-carnitina.

Finalmente, la *coenzima Q10*, o *coQ10*, es un componente de la cadena de transporte de electrones que utiliza oxígeno para producir ATP. Algunas enfermedades mitocondricas son causadas por una deficiencia de coQ10, y existe buena evidencia que el suplemento de coQ10 es beneficioso en estos casos. Algunos médicos piensan que el suplementar coQ10 también puede aliviar otras enfermedades mitocondricas.

Los suplementos de creatina, L-carnitina y coQ10 son a menudo combinados

en un “cóctel” para el tratamiento de enfermedades mitocondricas. Aunque hay poca evidencia científica que demuestre que este tratamiento funciona, muchas personas con enfermedades mitocondricas han reportado beneficios modestos. Usted debiera consultar con su doctor o el director de la clínica MDA antes de tomar cualquier medicamento o suplemento.

¿Qué síndromes se presentan con las enfermedades mitocondricas?

Nota: Típicamente, estos síndromes son heredados, ya sea en un patrón materno o en un así llamado patrón mendeliano, y/o son esporádicos, es decir, que ocurren sin ninguna historia familiar. Para más información sobre herencia, vea “¿Es hereditaria?” en la página 13.

KSS: síndrome de Kearns-Sayre

Patrón hereditario:

esporádico

Inicio:

antes de los 20 años de edad

Características:

Esta enfermedad se define por PEO (usualmente como el síntoma inicial) y *retinopatía pigmentaria*, una pigmentación “sal y pimienta” en la retina que puede afectar la visión, pero a menudo la deja intacta. Otros síntomas comunes incluyen bloqueo de la conducción (en el corazón) y ataxia. Síntomas menos típicos son el retraso o deterioro mental, maduración sexual atrasada y baja estatura.

Síndrome de Leigh: encefalomiopatía necrosante subaguda (MILS = síndrome de Leigh heredado materno)

Patrón hereditario:

materno, mendeliano

Inicio:

infancia



Las miopatías mitocondricas pueden ser heredadas y su severidad puede variar dentro de una familia.

Características:

El síndrome de Leigh causa anomalías cerebrales que pueden resultar en ataxia, convulsiones, visión y oído deteriorados, retrasos en el desarrollo y control alterado de la respiración.

También ocasiona debilidad muscular, con efectos prominentes en el tragar, el habla y los movimientos del ojo.

MDS: síndrome de agotamiento del ADN mitocondriaco**Patrón hereditario:**

mendeliano

Inicio:

infancia

Características:

Esta enfermedad típicamente causa debilidad muscular y/o fallo hepático y, más raramente, anomalías cerebrales. La “flojedad”, las dificultades de alimentación y los retrasos en el desarrollo son síntomas comunes; la PEO y las convulsiones son menos comunes.

MELAS: encefalomiopatía mitocondriaca, acidosis láctea y episodios semejantes a la apoplejía**Patrón hereditario:**

materno

Inicio:

niñez a edad adulta temprana

Características:

El síndrome MELAS causa episodios recurrentes semejantes a la apoplejía en el cerebro, jaquecas semejantes a la migraña, vómitos y convulsiones, y puede llevar a daño cerebral permanente. Otros síntomas comunes incluyen PEO, debilidad muscular generalizada, intolerancia al ejercicio, pérdida del oído, diabetes y baja estatura.

MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas desiguales**Patrón hereditario:**

materno

Inicio:

tarde en la niñez a adolescencia

Características:

Los síntomas más prominentes son el mioclono

(espasmo muscular), convulsiones, ataxia y debilidad muscular. La enfermedad también puede causar pérdida del oído y baja estatura.

MNGIE: encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondriaca**Patrón hereditario:**

mendeliano

Inicio:

usualmente antes de los 20 años de edad

Características:

Esta enfermedad causa PEO, ptosis, debilidad en las extremidades y problemas gastrointestinales (digestivos), incluyendo diarrea crónica y dolores abdominales. Otro síntoma común es la *neuropatía periférica* (una disfunción de los nervios que puede llevar a menoscabo sensorial y debilidad muscular).

NARP: neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa**Patrón hereditario:**

materno

Inicio:

infancia a edad adulta

Características:

El síndrome NARP causa neuropatía (vea arriba), ataxia y retinitis pigmentosa (degeneración de la retina en el ojo, resultando en pérdida de la visión). También puede ocasionar retraso en el desarrollo, convulsiones y demencia.

Síndrome de Pearson**Patrón hereditario:**

esporádico

Inicio:

infancia

Características:

Este síndrome causa anemia severa y disfunción del páncreas. Los niños que sobreviven esta enfermedad usualmente pasan a desarrollar KSS.

PEO: oftalmoplegia externa progresiva**Patrón hereditario:**

materno, mendeliano, esporádico

Inicio:

usualmente en la adolescencia o edad adulta temprana

Características:

Como se hace ver arriba, la PEO es a menudo un síntoma de una enfermedad mitocondrial, pero algunas veces se destaca como un síndrome definido. A menudo está relacionado con intolerancia al ejercicio.

¿Cómo se diagnostican las enfermedades mitocondriales?

Ninguno de los síntomas distintivos de las enfermedades mitocondriales — debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, menoscabo auditivo, ataxia, convulsiones, discapacidades de aprendizaje, cataratas, defectos del corazón, diabetes y crecimiento atrofiado — son exclusivos de las enfermedades mitocondriales. Sin embargo, una combinación de tres o más de estos síntomas en una persona constituye una fuerte indicación de enfermedad mitocondrial, especialmente cuando los síntomas afectan más de un sistema de órganos.

Para evaluar la dimensión de estos síntomas, el médico a menudo comienza por recabar la historia clínica personal del paciente y después procede a efectuar exámenes físicos y neurológicos.

Exámenes diagnósticos en enfermedades mitocondriales

El examen físico típicamente incluye pruebas de fuerza y resistencia, tales como una prueba de ejercicio, la cual puede involucrar actividades como hacer un puño repetidamente, o subir y bajar un tramo corto de escalera. El examen neurológico puede incluir pruebas de reflejos, visión, habla y habilidades básicas de cognición (pensar).

Dependiendo de la información obtenida durante la historia clínica y los exámenes, el médico puede proceder a efectuar pruebas más especializadas que pueden detectar anomalías en los músculos, el cerebro y otros órganos.

La más importante de estas pruebas es la biopsia muscular, la cual involucra extirpar

una pequeña muestra de tejido muscular para examinarla. Cuando se trata con un colorante que tiñe de rojo las mitocondrias, los músculos afectados por una enfermedad mitocondrial a menudo muestran fibras rojas desiguales — células musculares (fibras) que han acumulado un exceso de mitocondrias. Otros tintes pueden detectar la ausencia de enzimas mitocondriales esenciales en el músculo. También es posible extraer del músculo proteínas mitocondriales y medir su actividad.

Además de la biopsia muscular, pueden utilizarse técnicas no invasivas para examinar el músculo sin tomar una muestra del tejido. Por ejemplo, una técnica llamada espectroscopía de resonancia magnética de fósforo muscular (MRS) puede medir los niveles de fosfocreatina y ATP (que a menudo se agotan en músculos afectados por enfermedades mitocondriales).

Las exploraciones por tomografía computarizada (CT) y las imágenes de resonancia magnética (MRI) pueden emplearse para analizar visualmente el cerebro para detectar signos de daño, y el electroencefalograma (EEG), que utiliza electrodos superficiales colocados en el cuero cabelludo, puede producir un registro de la actividad cerebral.

Pueden usarse técnicas similares para examinar las funciones de otros órganos y tejidos del cuerpo. Por ejemplo, un electrocardiograma (EKG) puede monitorear la actividad cardíaca, y una prueba de sangre puede detectar señales de disfunción renal.

Finalmente, una prueba genética puede determinar si una persona tiene una mutación genética que causa la enfermedad mitocondrial. Idealmente, la prueba se hace utilizando material genético extraído de la sangre o de una biopsia muscular. Es importante saber que, aunque un resultado positivo de la prueba puede confirmar el diagnóstico, un resultado negativo no es necesariamente significativo.

Pruebas de diagnóstico en enfermedades mitocondricas

Tipo	Prueba	Qué demuestra
Historia familiar	Examen clínico o historia oral de los miembros de la familia	Algunas veces indica un patrón hereditario al mostrar “señales suaves” en familiares no afectados. Éstas incluyen sordera, baja estatura, jaquecas tipo migraña y PEO.
Biopsia muscular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histoquímica 2. Inmuno-histoquímica 3. Bioquímica 4. Microscopía de electrón 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Detecta la proliferación anormal de mitocondrias y deficiencias en citocromo c oxidasa (COX, que es el complejo IV en la cadena de transporte de electrones). 2. Detecta la presencia o ausencia de proteínas específicas. Puede descartar otras enfermedades o confirmar la pérdida de proteínas de la cadena de transporte de electrones. 3. Mide la actividad de enzimas específicas. Una prueba especial llamada <i>polarografía</i> mide el consumo de oxígeno en las mitocondrias. 4. Puede confirmar apariencia anormal de las mitocondrias. No se utiliza mucho hoy en día.
Prueba de enzimas en la sangre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niveles de lactato y piruvato 2. Creatina quinasa de suero 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si son elevados, pueden indicar deficiencias en la cadena de transporte de electrones; niveles anormales de ambos pueden ayudar a identificar la parte de la cadena que está bloqueada. 2. Puede estar ligeramente elevada en enfermedades mitocondricas, pero usualmente es alta únicamente en casos de agotamiento de ADN mitocondrico.
Prueba genética	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mutaciones conocidas 2. Mutaciones poco comunes o desconocidas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Utiliza muestras de sangre o músculo para buscar mutaciones conocidas, tratando de encontrar las mutaciones comunes primero. 2. Puede buscar también mutaciones poco comunes o desconocidas, pero puede necesitar muestras de familiares; esto es más costoso y requiere más tiempo.

Enfermedad mitocondrial: Un vistazo al interior

Sistema nervioso:

Convulsiones, espasmos, retrasos en el desarrollo, sordera, demencia, apoplejía antes de los 40 años, defectos del sistema visual, mal balance, problemas con los nervios periféricos

Corazón:

Cardiomiopatía (debilidad del músculo cardíaco), bloqueo de la conducción

Hígado:

Insuficiencia hepática (poco común, excepto en bebés con síndrome de agotamiento de mtADN), hígado adiposo (esteatosis hepática)

Riñones:

Síndrome de Fanconi (pérdida de los metabolitos esenciales en la orina), síndrome nefrótico (poco común, excepto en infantes con deficiencia del coenzima Q10)

Ojos:

Párpados caídos (ptosis), incapacidad para mover los ojos de un lado a otro (oftalmoplegia externa), ceguera (retinitis pigmentosa, atrofia óptica), cataratas

Músculos esqueléticos:

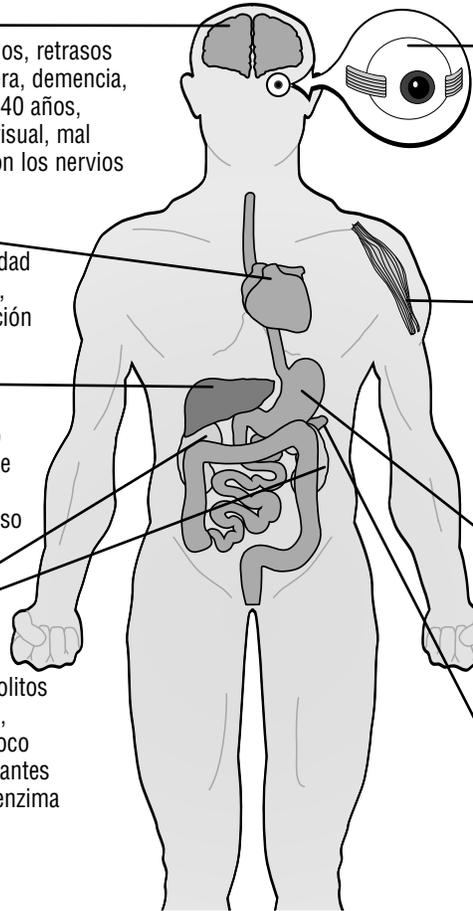
Debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, calambres, excreción de la proteína muscular mioglobina en la orina (mioglobinuria)

Tracto digestivo:

Dificultad para deglutir, vómito, sensación de llenura, diarrea crónica, síntomas de obstrucción intestinal.

Páncreas:

Diabetes



Los principales problemas asociados con las enfermedades mitocondriales — poca energía, producción de radicales libres y acidosis láctica — pueden dar lugar a una variedad de síntomas en

muchos órganos diferentes del cuerpo. Este diagrama describe síntomas comunes de enfermedades mitocondriales, de los cuales la mayoría de las personas tienen un subconjunto específico. Muchos de estos síntomas son tratables.

¿Es hereditaria?

La genética mitocondrial es compleja, y con frecuencia puede resultar difícil seguir la pista de las enfermedades mitocondriales a través de un árbol genealógico. Pero como son causadas por genes defectuosos, las enfermedades mitocondriales sí son hereditarias.

Para entender cómo se transmiten las enfermedades mitocondriales por herencia, es importante saber que hay dos tipos de genes esenciales para las mitocondrias. El primer tipo se alberga dentro del núcleo — la parte de nuestras células que contiene la mayor parte de nuestro material genético, o ADN. El segundo tipo reside exclusivamente dentro del ADN contenido en el interior de las mitocondrias mismas.

Las mutaciones, ya sea en el *ADN nuclear* (nADN) o en el *ADN mitocondrial* (mtADN), pueden causar enfermedades mitocondriales.

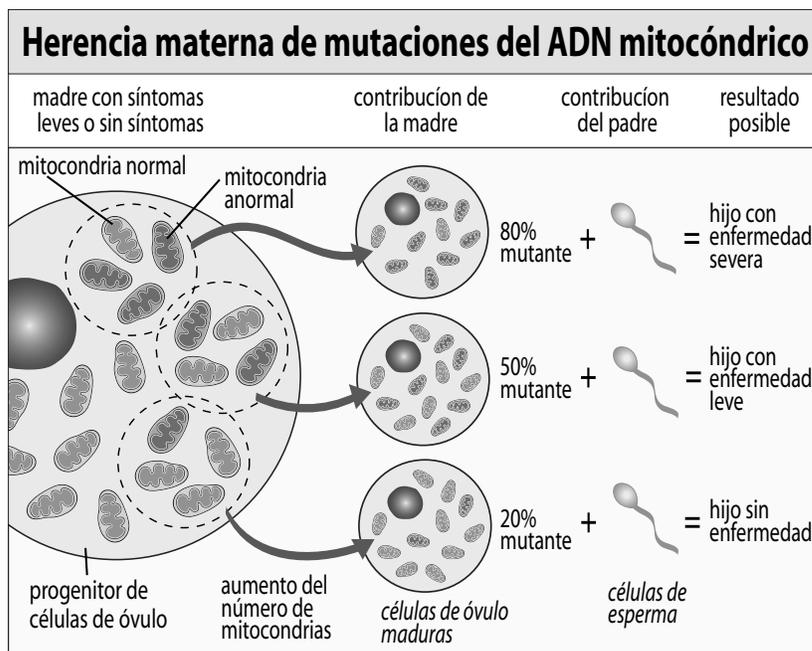
La mayor parte del nADN (juntamente con las mutaciones que tenga) es heredada en un patrón mendeliano, significando a grandes rasgos que una copia de cada gene viene de cada progenitor. Además, la mayoría de las enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones del nADN (incluyendo el síndrome de Leigh, de MNGIE y aun de MDS) son *autosomales recesivas*, queriendo decir que se necesitan mutaciones en ambas copias de un gene para causar la enfermedad.

A diferencia del nADN, el mtADN pasa únicamente de la madre al hijo. Esto es así porque durante la concepción, cuando la esperma se fusiona con el óvulo, las mitocondrias de la esperma — y su mtADN — son destruidas. Por lo tanto, las enfermedades mitocondriales causadas por mtADN son únicas porque son heredadas en un patrón materno (vea la ilustración más adelante).

Otra característica única de las enfermedades de mtADN surge del hecho que una célula humana típica — incluyendo la célula del óvulo — contiene solamente un núcleo, pero cientos de mitocondrias. El resultado es que una sola célula puede contener tanto mitocondrias normales como mitocondrias mutantes, y el equilibrio entre las dos determinará la salud de la célula.

Esto ayuda a explicar por qué los síntomas de las enfermedades mitocondriales pueden variar tanto de persona a persona, aun dentro de la misma familia.

Imagínese que las células de óvulo de una mujer (y otras células en su cuerpo) contienen tanto mitocondrias normales como mutantes y que algunas contienen sólo unas pocas mitocondrias mutantes, mientras que otras tienen muchas. Un hijo concebido de un óvulo “mayormente sano” probablemente no desarrollará la enfermedad, y un hijo concebido de un óvulo “mayormente mutante” probablemente sí lo hará.



La severidad de una enfermedad mitocondrial en un niño depende del porcentaje de mitocondrias anormales (mutantes) en el óvulo del que se formó.

Además, la mujer misma puede tener o no tener los síntomas de la enfermedad mitocondrial.

El riesgo de heredar una enfermedad mitocondrial a sus hijos depende de muchos factores, incluyendo si la enfermedad es causada por mutaciones en el nADN o el mtADN.

Una buena forma de averiguar más acerca de estos riesgos es hablar con un médico o un consejero genético en su clínica MDA local. Además, puede leer el folleto de la MDA “Hechos sobre la genética y las enfermedades neuromusculares”.

Búsqueda de tratamientos y curaciones de la MDA

El sitio Web de la MDA es constantemente actualizado con la información más reciente sobre las enfermedades neuromusculares en su programa. Lea las más recientes noticias de investigación en mda.org/whatsnew.

Con el apoyo de la MDA, los científicos continúan haciendo avances significativos en su búsqueda por entender cabalmente y tratar las enfermedades mitocondricas.

Se han realizado avances únicos en MNGIE, una enfermedad en la que un defecto en un gene en el núcleo ocasiona indirectamente un problema mitocondrico. Los investigadores financiados por la MDA están experimentando con infundir células madre de donadores a pacientes con MNGIE para restaurar condiciones metabólicas normales y detener el daño a las mitocondrias.

Además, los científicos financiados por la MDA han identificado muchos de los defectos genéticos que ocasionan las enfermedades mitocondricas. Han utilizado el conocimiento de aquellos defectos genéticos para crear modelos animales de enfermedad mitocondrica, que pueden usarse para investigar tratamientos potenciales. Asimismo, han diseñado pruebas genéticas que permitirán el diagnóstico exacto de los defectos mitocondricos y proporcionar información valiosa para la planificación familiar.

Posiblemente lo que es más importante aun, saber cuál es el defecto genético que ocasiona una enfermedad mitocondrica abre la posibilidad de desarrollar tratamientos que se aboquen a estas enfermedades.

A partir de finales de 2009, algunos investigadores apoyados por la MDA están trabajando en formas para agregar genes terapéuticos a las mitocondrias. Otros están concentrándose en entender los procesos bioquímicos que ocurren dentro de las mitocondrias, con el objeto de corregir o evitarlos para tratar anomalías mitocondricas, ya sea que se agreguen nuevos genes o no. Otros aún están estudiando el comportamiento de las mitocondrias tal como existen dentro de las células como órganos miniatura (“organelos”), que interactúan entre sí y con otros componentes celulares.



MDA está aquí para ayudarle

La Asociación de la Distrofia Muscular ofrece una amplia variedad de servicios para usted y su familia que ayudan a manejar la miopatía mitocondrial. El personal de su oficina MDA local está disponible para ayudar de muchas formas. Los servicios de la Asociación incluyen:

- una red nacional de clínicas dotadas de especialistas de primera en enfermedades neuromusculares
- campamentos de verano MDA para niños con enfermedades neuromusculares
- ayuda para obtener equipo médico duradero a través de su programa nacional de préstamos de equipo
- asistencia financiera con reparaciones de todo tipo de equipo médico duradero
- consultas anuales para terapia ocupacional, físico, respiratorio y del habla
- vacunas anuales contra la gripe
- grupos de apoyo para los afectados, sus cónyuges, padres u otros cuidadores
- servicios de apoyo por el Internet mediante la comunidad electrónica *myMDA* y a través de *myMuscleTeam*, un programa que ayuda a reclutar y coordinar ayuda en casa

El programa de educación pública de la MDA ayuda a mantenerse al día con noticias de investigación, descubrimientos médicos e información sobre discapacidad, mediante revistas, publicaciones, conferencistas educativos, seminarios, videos y boletines de noticias.

Los sitios Web de la MDA en mda.org y espanol.mda.org contienen miles de páginas de valiosa información, incluyendo datos específicos sobre enfermedades, hallazgos de investigación, pruebas clínicas y artículos de revistas anteriores.

Todas las personas inscritas con la MDA reciben automáticamente Quest, la galardonada revista trimestral de la MDA. Quest (solamente disponible en inglés) publica artículos detallados sobre descubrimientos de investigación, cuidados médicos y cotidianos, productos y dispositivos útiles, asuntos sociales y familiares, y mucho más. Puede encontrar otras publicaciones de la MDA en mda.org/publications; muchos folletos están disponibles en español. Pregunte en su oficina local MDA para Servicios MDA para el individuo, la familia y la comunidad y ayuda para obtener ejemplares de otras publicaciones.

Si tiene cualquier pregunta sobre la miopatía mitocondrial, alguien de la MDA le ayudará a encontrar la respuesta. Para ponerse en contacto con su oficina local MDA, llame al (800) 572-1717.



En la portada: Mattie Stepanek fue Embajador de Buena Voluntad de la MDA del 2002 al 2004, y se convirtió en un poeta de éxitos de librería que tocó millones de vidas con sus mensajes de paz y esperanza. Mattie tenía miopatía mitocondrial y falleció poco antes de cumplir 14 años de edad. Sus hermanos también presentaron la enfermedad y su madre, Jeni, tiene una forma adulta de MITO.



El sitio Web de la MDA es constantemente actualizado con la información más reciente sobre las enfermedades neuromusculares en su programa.

mda.org
(800) 572-1717

©2010, Asociación de la Distrofia Muscular

Propósito y programas de la MDA

La Asociación de la Distrofia Muscular lucha contra las enfermedades neuromusculares a través de la investigación a nivel mundial. El programa de la MDA incluye las siguientes enfermedades:

Distrofias musculares

Distrofia muscular de Duchenne
Distrofia muscular de Becker
Distrofia muscular del anillo óseo
Distrofia muscular facioescápulohumeral
Distrofia muscular miotónica
(*enfermedad de Steinert*)
Distrofia muscular congénita
Distrofia muscular orofaríngea
Distrofia muscular distal
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Enfermedades de las neuronas motoras

Esclerosis lateral amiotrófica (*ALS*)
Atrofia muscular espinal infantil progresiva
(*Tipo 1, enfermedad de Werdnig-Hoffmann*)
Atrofia muscular espinal intermedia
(*Tipo 2*)
Atrofia muscular espinal juvenil
(*Tipo 3, enfermedad de Kugelberg Welander*)
Atrofia muscular espinal adulta (*Tipo 4*)
Atrofia muscular espinal bulbar
(*enfermedad de Kennedy*)

Miopatías inflamatorias

Dermatomiositis
Polimiositis
Miositis con cuerpos de inclusión

Enfermedades de la unión neuromuscular

Miastenia grave
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Síndromes miasténicos congénitos

Enfermedades de los nervios periféricos

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Ataxia de Friedreich
Enfermedad de Dejerine-Sottas

Enfermedades metabólicas de los músculos

Deficiencia de fosforilasa
(*enfermedad de McArdle*)
Deficiencia de maltasa ácida
(*enfermedad de Pompe*)
Deficiencia de fosfofructoquinasa
(*enfermedad de Tarui*)
Deficiencia de enzimas bifurcadoras
(*enfermedad de Cori o de Forbes*)
Miopatía mitocondrial
Deficiencia de carnitina
Deficiencia de transferasa de palmitil carnitina
Deficiencia de fosfogliceratoquinasa
Deficiencia de fosfogliceratomutasa
Deficiencia de deshidrogenasa de lactato
Deficiencia de desaminasa de mioadenilato

Miopatías debidas a anomalías endocrinas

Miopatía hipertiroidea
Miopatía hipotiroidea

Otras miopatías

Miotonía congénita
Paramiotonía congénita
Enfermedad del núcleo central
Miopatía nemalínica
Miopatía miotubular
(*miopatía centronuclear*)
Parálisis periódica
(*hipercalémica e hipocalémica*)