

Revisión

Trastornos mitocondriales con repercusión ocular

Mitochondrial disorders with ocular repercussion

José Alberto Reche-Sainz*, Lucía De-Pablo-Gómez-de-Liaño*,
Montserrat Morales-Conejo**, Cristina Domínguez-González***,
María Álvarez-Fernández*, Manuel Ferro-Osuna*
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

La mitocondria es la única organela de la célula eucariota que posee un ADN propio, además de ser la principal productora de energía en condiciones aeróbicas. Las enfermedades mitocondriales primarias (EMP) están causada por mutaciones genéticas, heredadas o de novo, del ADN nuclear o mitocondrial que repercuten en el funcionamiento de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Son trastornos heterogéneos que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas (con alta actividad metabólica) con diversa severidad clínica, aunque también son posibles las formas monosintomáticas. La afectación ocular puede producirse de forma aislada y prominente o como parte de una enfermedad más generalizada. El diagnóstico de las EMP se basa en una alta sospecha clínica, en hallazgos bioquímicos e histológicos, aunque el diagnóstico definitivo ha de ser genético. El manejo actual se basa en medidas de soporte y de suplementación nutricional, pero se están realizando ensayos prometedores acerca de nuevas técnicas tales como el reemplazo enzimático, modificación de nivel de heteroplasma y terapia génica.

Palabras clave: *Mitocondria, neuropatía óptica, retinosis pigmentaria, miopatía extraocular, ADN mitocondrial.*

Summary

The mitochondria is the only organelle of the eukaryotic cell that has its own DNA, and it is the main producer of energy in aerobic conditions. Primary mitochondrial diseases (PMS) are caused by, inherited or de novo, genetic mutations of nuclear or mitochondrial DNA that affect the functioning of the respiratory chain and oxidative phosphorylation. They are heterogeneous disorders that can affect multiple organs and systems (with high metabolic activity) with different clinical severity, although monosymptomatic forms are also possible. The ocular involvement may be isolated or be part of a more generalized disease. The diagnosis of PMS is based on a high clinical suspicion, on biochemical and histological findings, although the definitive diagnosis must be genetic. Current management is based on supportive measures and nutritional supplementation, but promising trials are being conducted on new techniques such as enzyme replacement, heteroplasmic level modification and gene therapy.

Keywords: *Mitochondria, optic neuropathy, pigmentary retinopathy, extraocular myopathy, mitochondrial DNA.*

*Servicio de Oftalmología.

**Servicio de Medicina Interna.

***Servicio de Neurología.

LA MITOCONDRIA

Las **mitocondrias** son organelas intracitoplasmáticas con doble membrana, que están presentes en todas las células eucariotas nucleadas y que producen, en condiciones aerobias, la mayor parte de energía celular. Mediante la llamada **fosforilación oxidativa (OXPHOS)** se generan moléculas de adenosintrifosfato (ATP) capaces de almacenar gran cantidad de energía en sus enlaces. Este proceso depende de 5 complejos enzimáticos (I-V) que se encuentran embebidos en la membrana mitocondrial interna (MMI), además de dos transportadores de electrones (cofactores), la coenzima Q y el citocromo C. Cuatro de estos complejos (I-IV) conforman la **cadena respiratoria** (también denominada **cadena transportadora de electrones**) (1,2). La energía procedente de la transferencia de electrones entre los componentes de esta cadena cuyo aceptor final es el oxígeno,

se invierte en el bombeo externo de protones (H^+), concretamente desde los complejos I, III, and IV. La diferente concentración de H^+ a ambos lados de la MMI crea un gradiente electroquímico, que es aprovechado por el complejo V (ATP sintasa) para generar el ATP (2) (fig. 1).

Otros procesos del metabolismo intermediario que se verifican en la mitocondria son la β -oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea, la gluconeogénesis y la cetogénesis. También juega un papel importante en el metabolismo de los complejos de hierro-sulfuro, la homeostasis del calcio, la detoxificación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y en la apoptosis celular (1,3,4).

La **estructura y la fisiología mitocondriales** dependen de, al menos, 1500 proteínas que se sintetizan en su gran mayoría gracias al **ADN nuclear (ADNn)**, pero también algunas por un ADN propio llamado mitocondrial (ADNmt) (4-6). Se estima que, de estas, aproximadamen-

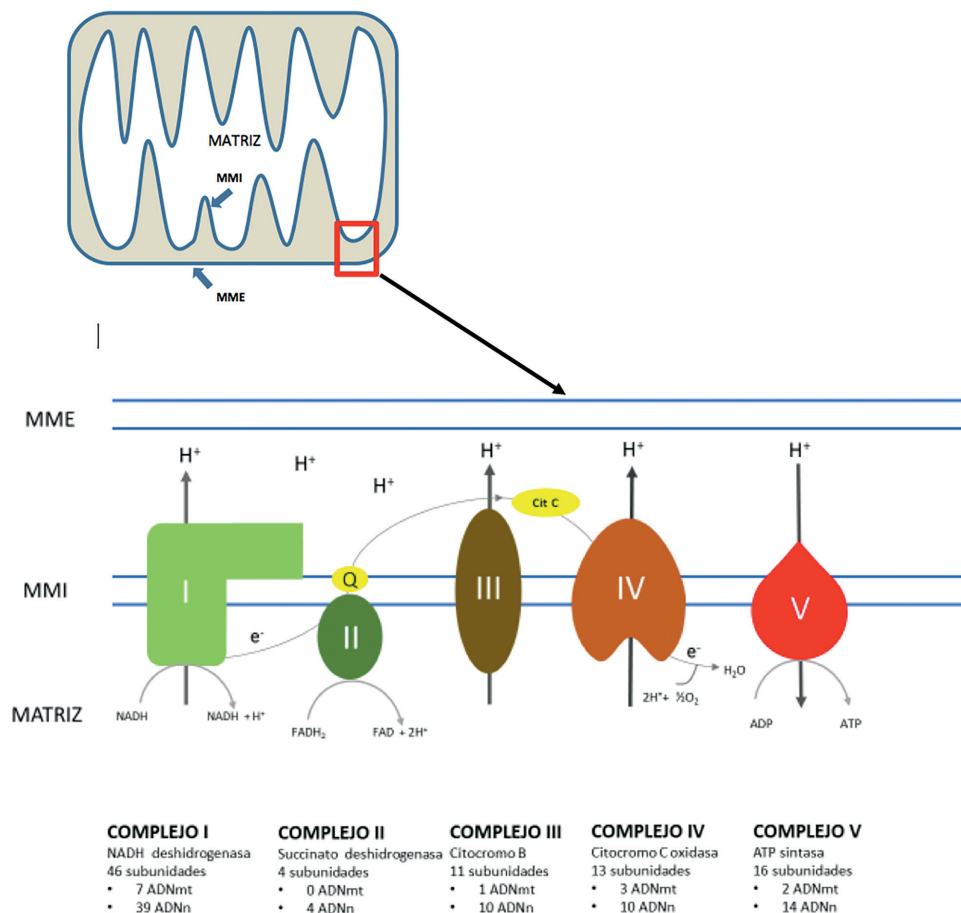


Figura 1. Representación esquemática de la estructura mitocondrial y de los complejos de la cadena respiratoria. Las subunidades polipeptídicas que componen cada uno de los complejos pueden proceder de genes del ADN nuclear o mitocondrial. MMI: membrana mitocondrial interna; MME: membrana mitocondrial externa.

te unas 100 proteínas estarían implicadas en la OXPHOS. El **ADNmt** consta de una cadena circular, doble y cerrada de 16569 pares de nucleótidos: contiene un total de 37 genes de los que 13 codifican cadenas polipeptídicas de los complejos de la cadena respiratoria I, III, IV y V y 24 moléculas de ARN (22 de transferencia y 2 ribosomales) que se relacionan con la síntesis de proteínas intramitocondriales. Únicamente el complejo II se compone de proteínas codificadas exclusivamente por el ADNn. La mitocondria tiene la capacidad de replicar y transcribir su propio ADN, así como traducir su ARN mensajero a proteínas. Funciona con independencia del ciclo celular, aunque no de una forma autónoma del ADNn, ya que depende de múltiples proteínas derivadas de este. El conjunto de mitocondrias (**condrioma**) en cada tipo celular es variable, y el número de copias de ADNmt por mitocondria es múltiple (**poliploidia**), pudiendo oscilar entre 100-10000 copias, dependiendo de la demanda energética específica de la célula (7).

Una de las características principales del ADNmt es que se transmite por **herencia materna**. Así una madre transmite su ADNmt a todos sus hijos e hijas, pero solo estas lo podrían transmitir a futuras generaciones.

El ADNmt no se recombina a diferencia del ADNn, pero está sometido a una **alta tasa de mutación** en comparación con este (estimada en 10-17 veces mayor) (1). Ello se debe a que está expuesto a una gran cantidad de ROS producidas en la propia mitocondria, a la ausencia de histonas en su estructura (proteínas estabilizadoras), y a una menor capacidad de corrección de errores durante la replicación (4,8).

Las **manifestaciones clínicas** de las enfermedades mitocondriales pueden tener una **expresividad variable** ya sea, en tipo o severidad, en los individuos portadores de una misma mutación genética (e incluso dentro de una misma familia). Y además su **penetrancia** puede ser incompleta en cuanto que haya individuos que no expresen el fenotipo esperado (1).

Ambos fenómenos tendrían relación con las peculiaridades del ADNmt (1). En una misma mitocondria, célula o tejido pueden coexistir

copias de ADNmt mutado y de ADNmt natural. Esta mezcla de diferentes tipos de ADNmt se describe como el fenómeno de la **heteroplasmia** (9), que se contrapone a la homoplasmia, o existencia de un único tipo (ya sea natural o mutado). El fenotipo de un trastorno mitocondrial no solo dependerá de la patogenicidad específica de una determinada mutación, sino de su proporción presente en las mitocondrias, células o tejidos del individuo. Es necesario que exista un porcentaje mínimo de ADNmt mutado para que se altere la cadena respiratoria y se produzcan manifestaciones clínicas. Es el llamado **efecto umbral** (9). Este depende de muchos factores, y será tanto más bajo en aquellos tejidos u órganos con mayor demanda energética. En general, el umbral de ADNmt mutado, suele ser de al menos, el 80% para que haya manifestaciones clínicas siendo estas improbables por debajo del 60%. No obstante, el nivel de heteroplasmia no siempre es constante, sino que puede ir variando en los tejidos de un mismo individuo a lo largo del tiempo (4). El reparto de mitocondrias se produce al azar entre las células en división, por el llamado **fenómeno de segregación mitótica**. Este mecanismo puede ir modificando la heteroplasmia de tejidos u órganos (ya sea aumentando o decreciendo), lo que, a su vez, propicia la aparición o desaparición de las manifestaciones clínicas derivadas (10). También se pueden producir variaciones abruptas de heteroplasmia entre las generaciones de individuos. Es el llamado **fenómeno de cuello de botella** por el que los oocitos maduros de una mujer portadora de una mutación mitocondrial patógena, podrían presentar diversos niveles de heteroplasmia. La disminución de mutaciones en las células germinales contribuiría a reducir su riesgo de transmisión a la descendencia (1,8).

LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES PRIMARIAS

Las **enfermedades mitocondriales primarias** (EMP) constituyen un grupo muy heterogéneo de trastornos genéticos que se caracterizan por presentar algún tipo de alteración de

la OXPHOS que propicie un déficit energético celular (11). Individualmente se considera que son enfermedades raras pero, en conjunto, su prevalencia no es despreciable al estimarse en 1 por 4500-5000 nacimientos (12,13).

La **presentación de las EMP** tiene una **distribución bimodal**, con un primer pico de incidencia en los tres primeros años de vida, y otro segundo más amplio que se extiende desde final de la adolescencia a la cuarta década (2).

Los **dos tipos de ADN**, nuclear y mitocondrial, que controlan el funcionamiento mitocondrial hacen posible que un trastorno pueda derivarse de una mutación en cualquiera de estos dos genomas. Actualmente se conocen **variaciones patogénicas en más de 350 genes** de ambos genomas que se asocian con manifestaciones neurológicas, metabólicas, oftalmológicas e incluso neoplásicas, tal y como se recoge en la base de datos Mitomap (6,7). El tipo de herencia genética más frecuente de las enfermedades causadas por alteraciones del ADNn

es la autosómica recesiva, seguido por los patrones de herencia ligada al X y autosómica dominante; sin embargo, una importante proporción suele aparecer *de novo*. Los trastornos del ADNmt se pueden transmitir por línea materna o aparecer *de novo* (12).

Las **mutaciones en el ADNmt** habitualmente repercuten en el funcionamiento energético mitocondrial al afectarse estructuralmente las subunidades de la cadena respiratoria o la maquinaria de la síntesis de proteínas mitocondriales. Puede tratarse de **mutaciones puntuales** en genes que codifican las proteínas de la cadena respiratoria o en genes de ARN (ribosomal y transferencia) (fig. 2). Estas mutaciones son las que típicamente se transmiten por herencia materna (9) o pueden aparecer *de novo* en un 25% de los casos (4). También son posibles los **reordenamientos de ADNmt** en forma de deleciones e inserciones de aparición esporádica, y que cuando son múltiples, suelen ser secundarias a mutaciones del ADNn (1,9).

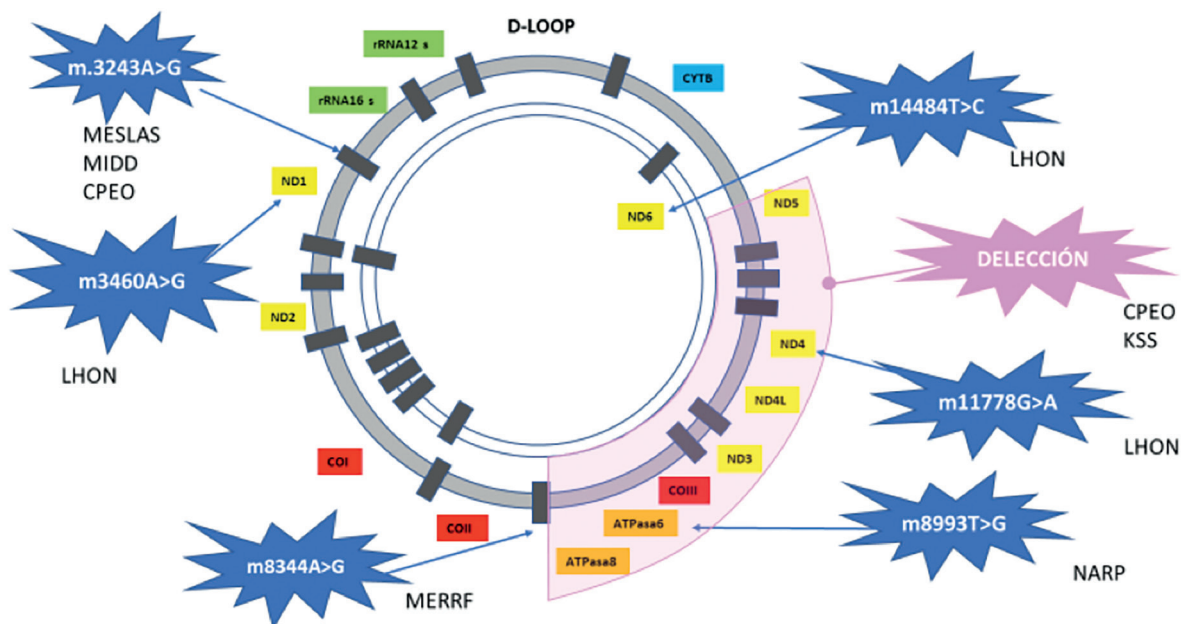


Figura 2. Representación del ADN mitocondrial y de las mutaciones puntuales y deleciones, que más frecuentemente causan enfermedades mitocondriales con repercusión ocular.

LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber; NARP: Neuropatía óptica, ataxia y retinosis pigmentaria; MIDD: diabetes de herencia materna y sordera; CPEO: Oftalmoplejía crónica externa progresiva; KSS: síndrome de Kearns-Sayre; MELAS: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de pseudoictus; MERRF: epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas.

Las **mutaciones del ADNn** pueden alterar los componentes de la cadena respiratoria, ya sea en la estructura o en el ensamblaje de los mismos. También pueden producir **fallos en el mantenimiento y replicación del ADNmt** lo que conduciría, de forma secundaria, a la aparición de mutaciones puntuales o deleciones en el ADNmt, e incluso a una **progresiva depleción** de este en los tejidos afectados (9). Asimismo, las alteraciones genéticas del ADNn pueden provocar trastornos en la dinámica mitocondrial. Las mitocondrias forman entre sí una red interconectada sometida a continuos procesos de fusión y fisión, que son críticos para su distribución y buen funcionamiento de la célula (tabla 1) (7,8,14). Las variantes patogénicas de ADNn suelen ser más proclives a producir trastornos de aparición en la edad infantil mientras que la del ADNmt suelen debutar clínicamente a edades más avanzadas (2,6).

En los trastornos mitocondriales, **cualquier órgano o tejido** es susceptible de verse alterado, aunque característicamente se afectan aquellos con una alta demanda energética aeróbica como son el sistema nervioso, el músculo esquelético, el corazón, las glándulas endocrinas, el túbulo renal, el ojo y el oído (8). La alteración de la OXPHOS secundaria a mutaciones del ADNmt o nuclear resultan en una disminución de ATP y un aumento de producción de ROS por los complejos I y III, potenciado por el estrés oxidativo celular (2,8).

Las **manifestaciones clínicas** pueden aparecer a cualquier edad y de forma muy diversa, desde la afectación de un órgano aislado a ser

un trastorno multisistémico (6), como suele ser lo más habitual (3). Los pacientes presentan una constelación de síntomas (generalmente clasificados como neurológicos y no-neurológicos), que son compatibles con una alta sospecha clínica de trastorno mitocondrial (tabla 2), e incluso, a veces, estos son agrupables bajo síndromes clínicos prototípicos (tablas 3 y 4) (15,16). Sin embargo, también hay casos que no encajan en ninguna categoría clínica porque los signos y síntomas se asocian de forma impredecible u oligosintomáticamente (2,5). Por otro lado, la clasificación clínica de las EMP tampoco está bien definida y/o es incompleta. A veces, la afectación multisistémica es inicialmente es sutil o poco sintomática (17). La emergencia de síntomas en un determinado orden también podría sugerir un diagnóstico concreto (18). Se están llevando a

Tabla 2. Manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad mitocondrial

Neurológicas	Encefalopatía/coma. epilepsia, mioclonía, ataxia, distonía, pseudo-ictus, migraña, hipoacusia neurosensorial neuropatía periférica, demencia.
Miopáticas	Hipotonía, debilidad proximal, mialgias, intolerancia al ejercicio.
Cardiológicas	Miocardopatía, alteraciones de la conducción (bloqueo atrioventricular).
Endocrinas	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal, hipogonadismo primario o secundario.
Metabólicas	Hipoglucemia, acidosis metabólica, hiperlactacidemia.
Renales	Acidosis tubular, fallo renal.
Oftalmológicas	Atrofia óptica, retinopatía pigmentaria, ptosis, oftalmoplejía externa progresiva, cataratas.

Tabla 1. Bases moleculares de las enfermedades mitocondriales con repercusión ocular

Deficiencias en los complejos de la cadena respiratoria	LHON*, NARP*, Leigh†
Deficiencias factores de ensamblaje de la cadena respiratoria	Leigh†, Alpers§
Trastornos de la replicación y mantenimiento del ADNmt	CPEO†
Defectos de la traducción del ARNmt	MERRF* MELAS*, MIDD*
Deficiencias en la importación de proteínas	Mohr-Tranebjaerg§
Biogénesis, fusión, fisión de la mitocondria	ADOA§, Charcot-Marie-Tooth 2A,§ Wolfram 2§
Biosíntesis de cofactores (coQ10, ácido lipoico, grupo Fe-S)	Ataxia de Friedreich§

* ADN mitocondrial; † ADN mitocondrial o nuclear; § ADN nuclear.

LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber; NARP: Neuropatía óptica, ataxia y retinosis pigmentaria; CPEO: Oftalmoplejía crónica externa progresiva; MERRF: epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas; MELAS: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de pseudoictus; MIDD: diabetes de herencia materna y sordera; ADOA: Atrofia óptica autosómica dominante.

Tabla 3.

Trastorno mitocondrial	Defecto genético	Impacto mitofunción	Fenotipo	Herencia
LHON	ADNmt: genes ND1, ND4 y ND 6	Complejo I OXPHOS	NOM secuencial: pérdida visual central o centrocecal con rápida atrofia papilomacular	Materna
ADOA	ADNn: gen OPA1	Fusión mitocondrial Apoptosis	NOM bilateral e insidiosa, afectación central o centrocecal con discromatopsia	AD, AR
NARP	ADNmt: (mT8993C) gen ATPasa6	Complejo V OXPHOS	Neuropatía sensitiva y ataxia. Retinosis pigmentaria con sin NOM	Materna
MELAS	ADNmt: (m A3243G) gen MIT-TL1 (tARNtLeu)	Traducción mitocondrial Complejos I, III, IV OXPHOS	Episodios de pseudoictales con pérdida visual retroquiasmática y retinosis pigmentaria sin NOM	Materna
MIDD	ADNmt, (mA3243G) gen MIT-TL1 (tARNtLeu)	Traducción mitocondrial Defectos múltiples OXPHOS	Diabetes mellitus con sordera neurosensorial y miopatía proximal. Atrofia o cambios pigmentarios retinianos perifoveales con buena agudeza visual	Materna
CPEO	ADNn: mutaciones en genes POLG1, POLG2 TYMP, RRM2B, SLC25A4, OPA1 ADNmt: deleciones, mutaciones	Defectos múltiples OXPHOS Replicación/replicación de ADNmt	Ptosis bilateral, oftalmoplejía por fibrosis muscular extraocular	Esporádica, AD AR Materna
KSS	ADNmt: grandes deleciones	Defectos múltiples OXPHOS	Subtipo de CPEO con retinosis pigmentaria, alteraciones conducción cardíaca y/o ataxia	Esporádica Materna
MERRF	ADNmt, (mA8344G) gen MT-TK (tRNALys)	Defectos múltiples OXPHOS Traducción del ARNmt	Mioclonía, debilidad muscular, espasticidad, ataxia demencia, lipomas. NOM	Materna

LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber; ADOA: Atrofia óptica autosómica dominante; NARP: Neuropatía óptica, ataxia y retinosis pigmentaria; MELAS: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de pseudoictus; MIDD: diabetes de herencia materna y sordera; CPEO: Oftalmoplejía crónica externa progresiva, KSS: síndrome de Kearns-Sayre; MERRF: epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas; ADN mt: ADN mitocondrial; ADNn: ADN nuclear; NOM: neuropatía óptica mitocondrial; AD: autosómica dominante; AR autosómica recesiva.

cabo estudios longitudinales para aclarar la historia natural de estos trastornos, lo que puede ser muy útil no solo para sospechar un diagnóstico inicial, sino en el seguimiento de los pacientes al poder conocer las complicaciones específicas previsibles en cada etapa de la enfermedad (18).

La **sospecha clínica** de EMP viene dada por (5):

1) Signos y síntomas de órganos/tejidos con alta demanda energética y sin un origen embrionario común.

2) Progresividad y empeoramiento clínico en situaciones de desequilibrio energético (estados catabólicos como diarrea, deshidratación, fiebre, ayuno...) o con la ingesta de fármacos potencialmente mitotóxicos.

3) Consanguinidad de los progenitores.

4) Evidencia de herencia materna.

En la **edad pediátrica**, síntomas altamente sospechosos de EMP, serían una epilepsia refractaria, encefalopatía, ictus, hiperintensidades en T2 en ganglios basales, tálamo y cerebelo, baja estatura, sordera neurosensorial, miocardiopatía hipertrófica, hipotonía, miopatía, oftalmoplejía y tubulopatía renal (5,3).

Habitualmente no hay una estricta **correlación geno-fenotípica** lo que limita la posibilidad de un diagnóstico genético directo ya que un determinado fenotipo puede estar causado por mutaciones de diferentes genes (p.e la enfermedad de Leigh) (4,9). También es posible que una determinada mutación puede producir

Tabla 4.

Trastorno mitocondrial	Defecto genético	Impacto función	Fenotipo	Herencia
Síndrome de Leigh*	ADNn y ADNmt: (mutaciones en >75 genes)	Defectos múltiples OXPHOS Ensamblaje complejo IV	Regresión neurodegenerativa precoz con lesiones hiperintensas T2 en ganglios basales y tronco cerebral. A veces asocia NOM, nistagmo	AR Materna Ligada a X
Síndrome Alpers- Huttenlocher*	ADNn gen POLG	Replicación /reparación ADNmt	Edad infantil. Epilepsia intratable, alteraciones psicomotoras, hepatopatía. NOM	AR
Ataxia de Friedrich	ADNn, gen frataxina	Grupo Fe-S de complejos OXPHOS I, II Y III	Ataxia, espasticidad, cardiopatía NOM lenta y progresiva, más difusa, afecta a radiaciones ópticas	AR
Síndrome de Mohr- Tranebjaerg	ADNn gen TIMM8A	Importación proteínas por membrana mitocondrial	Sordera, distonía, pérdida visual por NOM	Ligada a X recesiva
Paraplejía espástica hereditaria	ADNn gen SPG7 paraplejina	Complejo I OXPHOS Traducción mitocondrial	Espasticidad, neuropatía sensoriomotora, nistagmo, NOM	AR
Charcot-Marie-Tooth subtipo 2A	ADNn gen mitofusina2 (ATPasa de MME)	Fusión mitocondrial	Neuropatía periférica con NOM similar a LHON (haz papilomacular)	AD
Síndrome Wolfram tipo 2	ADNn gen CISD2	Función membrana mitocondrial	Diabetes mellitus, sordera, diabetes insípida, NOM	AR

El asterisco (*) marca los trastornos que aparecen en la edad pediátrica. ADNmt: ADN mitocondrial; ADNn: ADN nuclear; NOM: neuropatía óptica mitocondrial; MME membrana mitocondrial externa; AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante.

diferentes síndromes: p.e. la mutación A3243G del gen *MTTL1* puede causar Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de ictus-like (MELAS), Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD) y Oftalmoplejía crónica externa progresiva (CPEO) (2). Además la expresividad clínica se hace más variable al existir factores ambientales que son modificadores del fenotipo, y la observación de que el fenotipo podría ir atenuándose en sucesivas generaciones (18).

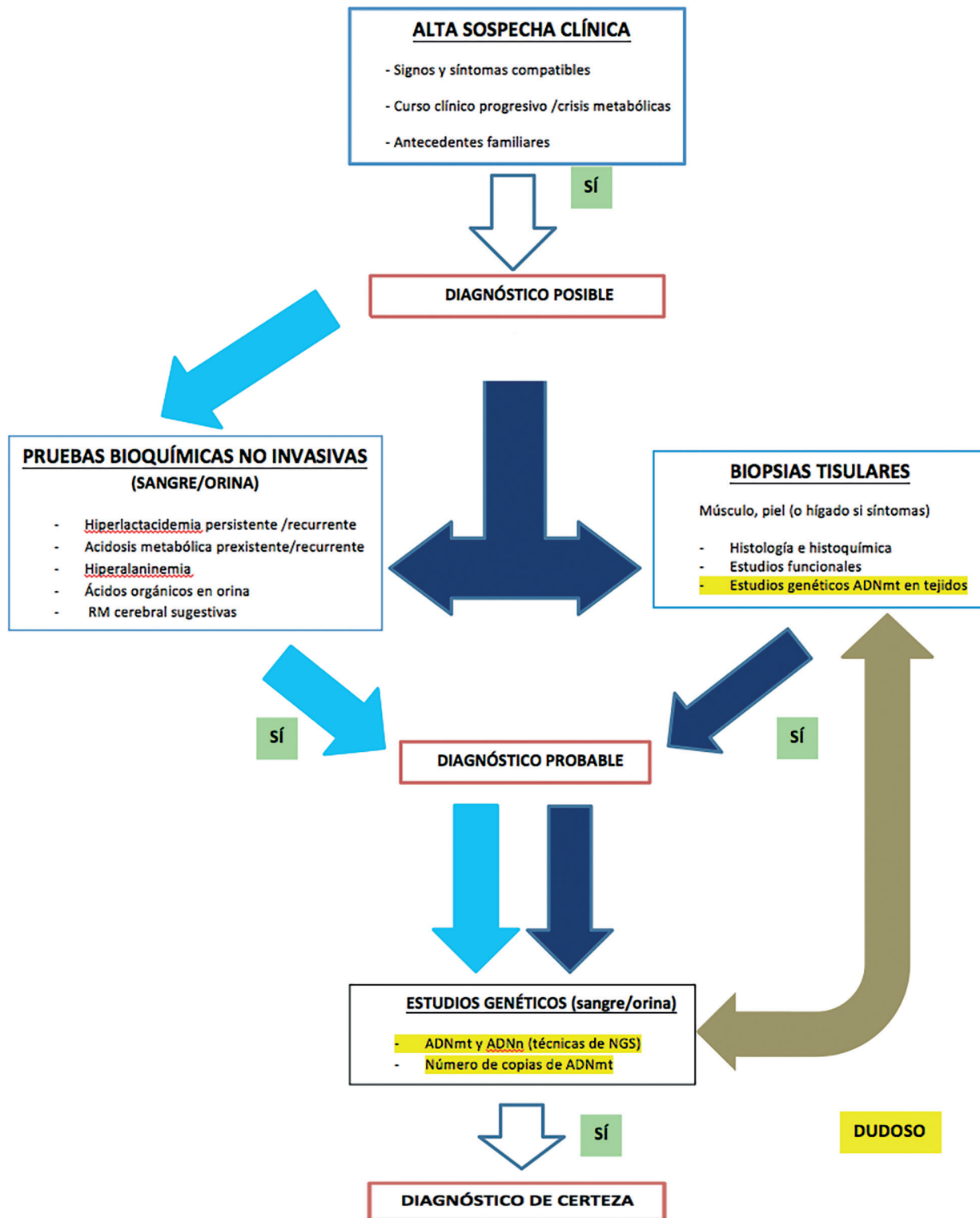
El **diagnóstico de las EMP** sigue siendo un reto importante por su heterogeneidad clínica (y por tener patrones fenotípicos poco definidos), por la falta de biomarcadores bioquímicos propios y, en ocasiones, por la gran dificultad de alcanzar una confirmación genética (19). La *Mitochondrial Medicine Society* ha consensuado, por primera vez, unas recomendaciones acerca de proceso diagnóstico y manejo de las enfermedades mitocondriales, basándose en la revisión de la Literatura, encuestas a expertos y el método Delphi (13).

Inicialmente, ante un paciente que presente determinadas manifestaciones clínicas (tabla 2), especialmente si son neurológicas o neuromusculares, se ha de establecer una alta sospecha clínica y la posibilidad diagnóstica de un trastorno mitocondrial (esquema 1).

El siguiente escalón es la **determinación bioquímica de metabolitos intermediarios** en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, como son lactato, piruvato, proporción lactato/piruvato, creatin-quinasa, ácido úrico, aminoácidos, carnitina, ácidos orgánicos, etc. No obstante, el rendimiento diagnóstico de estas determinaciones es, a veces, limitado (10) por ser poco sensibles e inespecíficas (2). Hay enfermedades mitocondriales en que alguno de los órganos diana (músculo, miocardio o cerebro) puede no afectarse o, al menos, no estar afectado en el momento de la investigación clínica. Además, los niveles pueden variar según el curso de la enfermedad, e incluso por el momento concreto de la recolección de las muestras (ayuno, postprandio, ejercicio, físico, estrés, etc.) (10,13).

Además, tampoco estos parámetros son específicos, ya que pueden estar alterados en otros errores innatos del metabolismo. Se están buscando otros nuevos biomarcadores como las

citoquinas circulantes: el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) y el factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15) que se elevarían en sangre de forma más sensible y es-



Esquema 1. Algoritmo diagnóstico de las enfermedades mitocondriales primarias. Si el estudio genético en sangre y orina no fuera concluyente, se debe realizar estudio genético en tejidos, y viceversa (marcado en amarillo).

pecífica, en el contexto de una enfermedad mitocondrial, y especialmente en las que tienen un componente miopático (2,10,13).

La identificación de la **etiología genética y molecular** es de enorme importancia (20). Permite alcanzar un *diagnóstico definitivo o de certeza* de una EMP (esquema 1) (5). La aparición de las técnicas de secuenciación masiva o de segunda generación (NGS) ha posibilitado la lectura de ácidos nucleicos con resultados más fiables, en tiempos más cortos y con costes asequibles. Es posible secuenciar series de genes candidatos, la totalidad de las regiones codificantes (whole exome sequencing –WES–) o la totalidad del genoma (whole genome sequencing –WGS–) (4). Ello mejora la detección de mutaciones puntuales, heteroplasmias de bajo grado y deleciones del ADNmt (13). A veces, el análisis genético se ha de realizar en orina (presencia de células uroteliales) y/o otros tejidos (músculo), ya que hay mutaciones del ADNmt que no serían detectables en sangre (p.e. la mutación 3243 A>G del gen MTTL1 del MELAS) (13).

El **análisis anatomopatológico y bioquímico** de muestras tisulares (músculo e hígado) constituye otros de los pilares diagnósticos de la EMP. No obstante, hay que tener en cuenta que estas alteraciones podrían estar ausentes en aquellas enfermedades sin afectación del tejido analizado o ser consecuencia de la edad (5). Generalmente se biopsia el músculo estriado (vasto externo o bíceps) y se procesa con tinciones de hematoxilina y eosina, tricómico de Gomori (aparición de fibras rojo rasgadas), citocromo-oxidasa o COX (ausencia de tinción), succinato-deshidrogenasa o SDH (fibras rasgadas azules) y con microscopia electrónica. También se puede detectar la actividad global o individual de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mediante pruebas funcionales, en muestras en estado fresco. Se están ensayando tests funcionales en fibroblastos procedentes de piel e incluso en células epiteliales. Las pruebas tisulares dan un mejor conocimiento del grado de la disfunción mitocondrial de determinados trastornos y/o confirman un probable diagnóstico de EMP cuando el análisis ge-

nético en sangre sea equívoco o incongruente (esquema 1) (20).

La **neuroimagen** mediante resonancia magnética (RM) constituye un apoyo auxiliar en el diagnóstico de algunos trastornos mitocondriales. La presencia de lesiones corticales y subcorticales difusas, bilaterales y sin distribución vascular pueden ser características del MELAS y lesiones hiperintensas en ganglios de la base o en tronco cerebral, en secuencias T2 pueden indicar un síndrome de Leigh. También es posible encontrar alteraciones de la sustancia blanca en KSS, MERRF y encefalopatía con afectación neurogastrointestinal (MNGIE) (13).

MANIFESTACIONES OCULARES DE LOS TRASTORNOS MITOCONDRIALES

El **ojo** es un órgano con alta demanda energética y, por tanto, susceptible de afectarse en los trastornos mitocondriales. Se estima que, en el conjunto de los trastornos mitocondriales, su frecuencia es variable, oscilando entre el 35-81% (14,20). Concretamente las células ganglionares de la retina (CGR), el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y las fibras musculares extraoculares son los tipos celulares con mayor densidad mitocondrial, y en los que se manifestaría fenotípicamente un déficit energético mitocondrial (8). Por ello, las manifestaciones oculares más habituales se agrupan bajo cuatro síndromes visuales que son la neuropatía óptica, la retinosis pigmentaria, la pérdida visual retroquiasmática y la oftalmoplejía de la musculatura extraocular; cada uno de ellos puede tener etiologías diversas y muchas veces pueden aparecer asociadas entre sí (esquema 2). Por otro lado, no son infrecuentes las cataratas (21). Son más raras y menos específicas otras manifestaciones como el nistagmus, las alteraciones corneales, el glaucoma y las alteraciones uveales y del cuerpo ciliar (13,21).

Las alteraciones oculares se pueden presentar de **manera aislada, combinadas entre sí** o más habitualmente **asociadas a otras manifestaciones extraoculares** (como hipoacusia neurossensorial, debilidad muscular, diabetes melli-

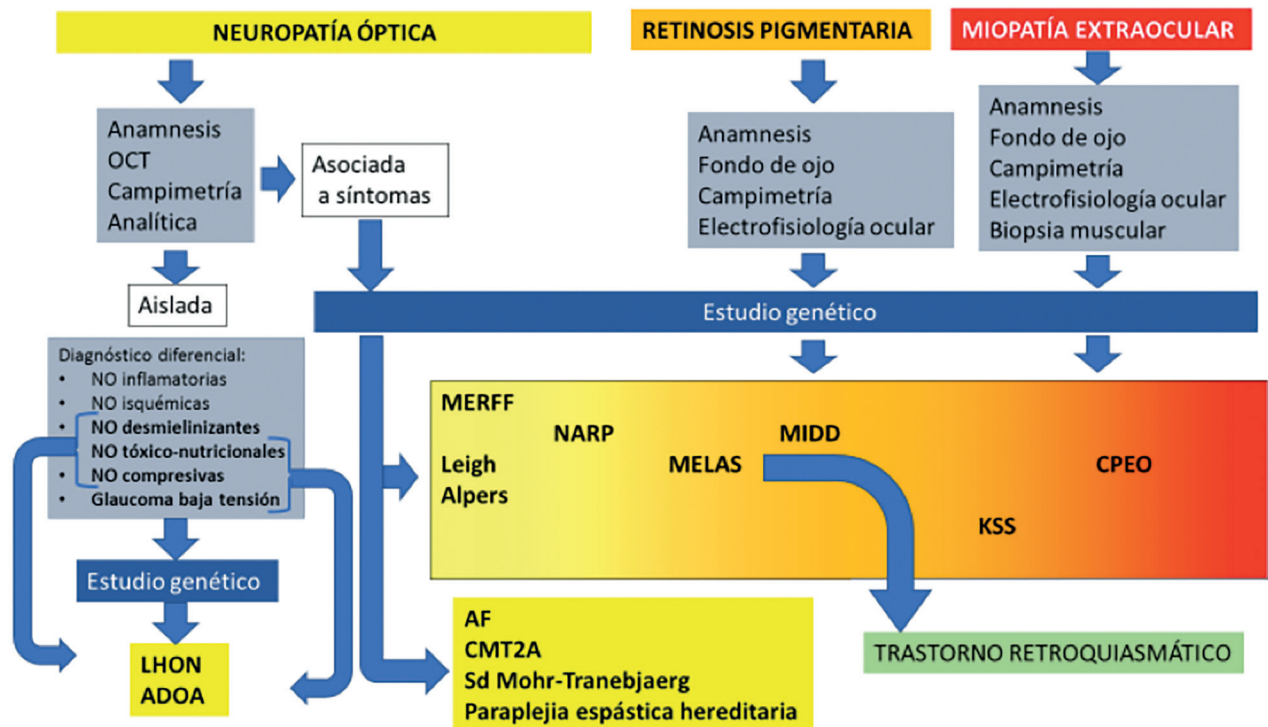
tus y trastornos de la conducción cardíaca) que sugerirían una disfunción mitocondrial más generalizada (10,22). En el contexto de un síndrome multiorgánico, las manifestaciones oculares podrían ser o no una característica prominente.

La neuropatía óptica mitocondrial (NOM) es la manifestación que con mayor frecuencia aparece de forma aislada lo que obliga a descartar otras etiologías de atrofia óptica aislada (esquema 2). Otras veces, es una manifestación más de un enfermedad mitocondrial sistémica, ya sea derivada de mutaciones del ADNmt o del ADNn (23). En el caso de las miopatías mitocondriales oculares no es infrecuente, su asociación con alteraciones pigmentarias de la retina e incluso NOM. La retinosis pigmentaria es la manifestación mitocondrial más inespecífica, porque es muy habitual que se encuentre

asociada a NOM o a miopatía en el contexto de EMP (esquema 2) (24).

Neuropatía óptica

La neuropatía óptica por disfunción mitocondrial (NOM) puede ser un trastorno aislado o formar parte de un síndrome en el que la propia neuropatía óptica puede ser o no una característica fenotípica principal (23). Es característica la vulnerabilidad de la CGR del haz papilomacular en su porción prelaminar al tratarse de fibras de calibre fino, amielínicas y con una alta demanda energética (8,25,26). Ello explicaría, como a pesar de la heterogeneidad genética de las diversas NOM, la afectación central y cecocentral del campo de visión es una ca-



Esquema 2. Algoritmo diagnóstico de las manifestaciones oculares de las enfermedades mitocondriales primarias. Neuropatía óptica, retinosis pigmentaria y miopatía extraocular pueden aparecer de forma aislada o combinada. Según la posición ocupada en el recuadro coloreado del esquema, se representa/n la/s manifestación/es ocular/es más frecuente/s en cada enfermedad.

LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber; ADOA: Atrofia óptica autosómica dominante; AF: Ataxia de Friedreich; CMT2A: Charcot-Marie-Tooth tipo 2A; NARP: Neuropatía óptica, ataxia y retinosis pigmentaria; MELAS: Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de pseudoictus; MIDD: diabetes de herencia materna y sordera; CPEO: Oftalmoplejía crónica externa progresiva; KSS: síndrome de Kearns-Sayre; MERRF: epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas.

racterística común muy llamativa. Existen dos trastornos principales en los que la NOM es una manifestación muy prominente y casi exclusiva. En uno de ellos, la neuropatía óptica es insidiosa y simétrica (atrofia óptica dominante) y en el otro ser de evolución subaguda y secuencial como en (neuropatía óptica hereditaria de Leber o LHON).

Neuropatía óptica de Leber (LHON)

Es la enfermedad mitocondrial más frecuentemente asociada a neuropatía óptica bilateral (3) con una prevalencia estimada de 1 por cada 25000 habitantes en Inglaterra y otras regiones septentrionales de Europa (24). El 90% de los casos se deben a las una de estas 3 mutaciones puntuales del ADNmt que codifican proteínas del complejo I de la cadena respiratoria. Estas mutaciones son G11778A del gen ND4, T14484C (gen ND6) y G3460A (gen ND1)(8). Se han detectado otras mutaciones en grupos étnicos no caucásicos como la mutación T12338C del gen ND5 (24). La herencia es materna, se afectan predominantemente varones (>90%), siendo su penetrancia variable por la influencia de ADNn y de factores ambientales (como el consumo tabaco y alcohol). Clínicamente la pérdida visual se suele manifestar normalmente entre los 15-35 años de edad (con un rango de 1-87 años), y suele ser central, subaguda e indolora afectándose el ojo contralateral en el plazo medio de varias semanas. No obstante, la presentación bilateral y simultánea se puede producir en un 25% de casos. Campimétricamente son típicos los escotomas centrales o centrocecales, y la agudeza visual (AV) suele ser inferior a 0,1 en la escala decimal. Los cambios funduscópicos consisten en microangiopatía peripapilar telangiectásica con tortuosidad arterial y un engrosamiento de la capa de fibras (pseudoe-dema) en las fases iniciales que evoluciona hacia la atrofia óptica. Tienen mejor pronóstico aquellos pacientes con discos ópticos grandes, con presentación clínica precoz (antes de los 20 años de edad) y con la mutación T14484C,

ya que podrían experimentar alguna mejoría visual (3).

Aunque el LHON es un trastorno aislado, algunos pacientes afectos pueden presentar otras alteraciones adicionales de carácter muy variado (**LHON-plus**), como trastornos de la conducción cardíaca, distonías, neuropatías periféricas, epilepsia, alteraciones psiquiátricas, demencia y un síndrome tipo esclerosis múltiple asociado (23,2,11,7).

Atrofia óptica autosómica dominante (ADOA)

También conocida con la atrofia óptica tipo I o neuropatía óptica de Kjer. Se afectan las CGR y sus axones. La prevalencia estimada es de 1 por cada 35000 habitantes en la Europa septentrional (24,25). Es de herencia autosómica dominante con penetrancia y expresividad clínica variables, afectando a ambos sexos por igual. La pérdida visual se suele detectar a la edad de 4-6 años e inicialmente es leve o moderada y de carácter bilateral y simétrico. Suele evolucionar de forma lenta e insidiosa (AV medias de 0,16-0,4) (8), produciéndose un progresivo adelgazamiento del anillo neuroretiniano temporal con excavaciones papilares de ratios mayores de 0,5. Se ha de hacer diagnóstico diferencial principalmente con la neuropatía óptica de origen compresivo y con el glaucoma de baja tensión(23). Característicamente los pacientes presentan una discromatopsia en el eje azul-amarillo. La ADOA se debe a mutaciones del gen nuclear OPA1 (localizado en el cromosoma 3q 28-29) que codifica una GTP-asa de membrana que se relaciona con los procesos de fusión mitocondrial (7,8,23,26). La ADOA se puede asociar a manifestaciones extraoculares como son sordera neurosensorial, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica, miopatía y CPEO (ADOA-plus) (23). La **atrofia óptica autosómica recesiva (AROA)** o síndrome de Behr, se debe también a mutaciones del gen OPA1 transmitidas de forma autosómica recesiva. La atrofia óptica bilateral es mucho más severa y precoz, y asocia ataxia, espasticidad y retraso mental (27).

La **atrofia óptica autosómica dominante y catarata (ADOAC)** puede además asociar sordeza, extrapiramidalismo y ataxia. La herencia es autosómica dominante y la catarata aparece característicamente en la primera década de la vida. Se debe a mutaciones del gen OPA3 (cromosoma 19q13.32), que estaría implicado en la regulación de funciones de la membrana mitocondrial y de la apoptosis (27,7). El **síndrome de atrofia óptica de Costeff** también está causado por mutaciones recesivas del gen OPA3, y se caracteriza por un atrofia óptica bilateral de inicio precoz, trastornos neurológicos de aparición algo más tardía (ataxia, extrapiramidalismo, déficit cognitivo) y excreción urinaria del ácido 3-metilglutacónico (27).

Aparte de los trastornos descritos, existen otras muchas entidades en las que la NOM forma parte sin llegar a ser una característica prominente (tablas 3 y 4). Existen trastornos mitocondriales primarios que debutan en la infancia y que pueden asociar NOM como son el **síndrome de Leigh** y la **enfermedad de Alpers**. Otros trastornos con posible NOM son **MELAS**, la epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas (MERRF), el síndrome de Kearns-Sayre (KSS), el síndrome de neuropatía óptica, ataxia y retinosis pigmentaria (NARP) que se deben a mutaciones del ADNmt. Otros trastornos causados por mutaciones del ADNn que asocian NOM, son **CPEO**, **KSS** y **síndrome de Leigh** de herencia nuclear, la **ataxia de Friedreich**, el síndrome de Mohr-Tranebjaerg, la paraplejía espástica hereditaria, el síndrome de Charcot-Marie-Tooth tipo 2A y el síndrome de Wolfram tipo 2 (23).

Retinosis pigmentaria

La **retinosis pigmentaria** está presente en numerosos trastornos mitocondriales. La células del EPR están sometidas a un alto grado de estrés oxidativo durante de la fagocitosis de los segmentos externos de los fotorreceptores por lo que serían especialmente vulnerables en una situación de déficit energético mitocondrial (8). Las células de Müller con un alto contenido

mitocondrial también podrían estar implicadas en la patogenia (28). La afectación de la retina externa (epitelio pigmentario de la retina y capa de fotorreceptores) es variable, en algunos casos es casi asintomática y cursa con cambios periféricos sutiles en sal y pimienta; pero, en otras ocasiones se observan francas espículas pigmentarias y atrofia coriocapilar que producen una importante repercusión campimétrica (15,25). No obstante, el tipo de alteraciones pigmentarias no es específico de ningún defecto genético concreto y pueden estar asociada a una gran variedad de mutaciones del ADNn y ADNmt (8,15).

Los trastornos mitocondriales con una mayor asociación a retinosis pigmentaria son **NARP** y **MELAS** (tabla 3). La **MIDD** puede presentar dos patrones de alteración retiniana: atrofia circunferencial perifoveal con conservación central o distrofia en patrón de EPR en arcadas vasculares con preservación foveal.

Miopatía ocular

La **CPEO** es un fenotipo miopático que cursa con ptosis bilateral y pérdida lentamente progresiva y simétrica de la motilidad ocular (tabla 3). Normalmente aparece en la infancia o en adultos jóvenes. Se produce una fibrosis progresiva de los músculos extraoculares que generan desviaciones oculares que, por instauración insidiosa, no siempre se acompañan de diplopía (3). Se produce una progresiva limitación de la motilidad en todos los campos de la mirada generalmente con una menor afectación de la infraversión (fig. 3). Los pacientes experimentan frecuentemente y de forma precoz, dificultades de lectura por la falta de convergencia motivada por debilidad de los rectos medios (29). Suelen adoptar una posición anómala de la cabeza, elevando el mentón para compensar la ptosis y la limitación de la elevación de la mirada. También se pueden afectar otros músculos como el *orbicularis oculi* con la aparición de ectropion paralítico y lagofthalmos que, junto a la ausencia del fenómeno de Bell, predisponen a queratopatías por exposición (8). La agudeza

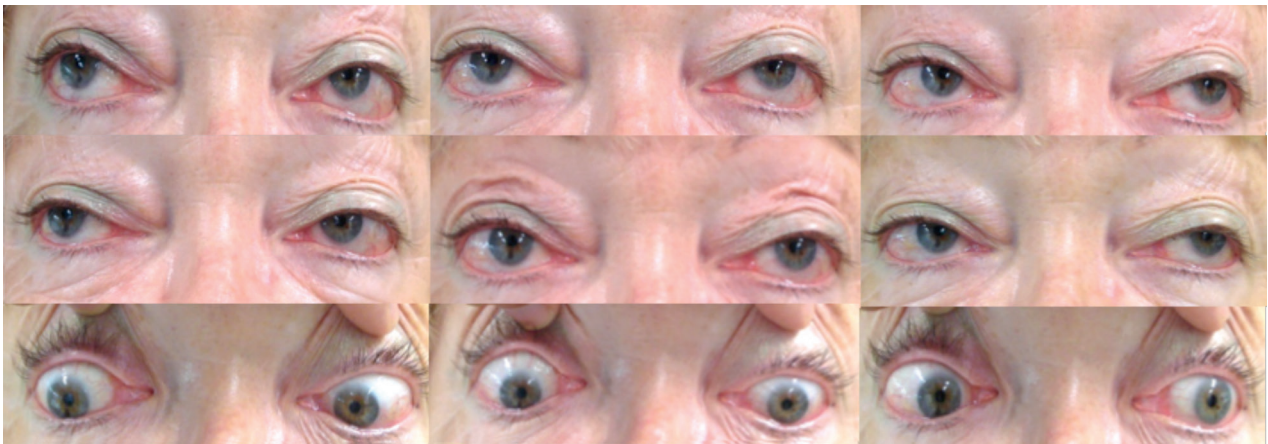


Figura 3. Posiciones diagnósticas de la mirada de paciente afecta de CPEO. Presenta ptosis palpebral bilateral y una restricción del movimiento de ambos ojos en todas las posiciones de la mirada.

visual está preservada, la motilidad pupilar y la acomodación se mantienen intactas y, al contrario de las parálisis supranucleares, se conservan los reflejos oculocefálicos y vestibulares (3). Genéticamente su origen es muy variado, ya que hay casos atribuidos a mutaciones esporádicas, a mutaciones hereditarias del ADNn y a mutaciones del ADNmt de herencia materna (11). El diagnóstico clínico de CPEO se confirma con una histología característica de acúmulo subsarcolémico de mitocondrias y presencia de fibras rojo rasgadas en la tinción de Gomori, y negativas a la citocromo-oxidasa (por deficiencia del complejo IV) (24,29).

El KSS es una de las formas más severas de CPEO. Los síntomas miopáticos aparecen precozmente (antes de los 20 años) junto a retinopatía pigmentaria, alteraciones de la conducción cardíaca, ataxia cerebelosa y proteinorraquia (>100 mg/dl) así como sordera y déficit cognitivo. Suele ser esporádico y se produce por deleciones de gran tamaño del ADNmt (3,7).

Pérdida visual retroquiasmática

La pérdida visual en el contexto de una enfermedad mitocondrial se puede deber a la existencia de neuropatía óptica y/o retinopatía pigmentaria, pero también a la afectación de la vía óptica que se manifiesta como hemianopsia homónima y ceguera cortical. La enfermedad más frecuente implicada en este tipo de pérdi-

da visual es **MELAS**, que se caracteriza por la tríada clínica 1) episodios ictus-like antes de los 40 años, 2) encefalopatía con convulsiones, demencia o ambas, 3) acidosis láctica y fibras rojo rasgadas o ambas. Otras posibles anomalías son debilidad muscular, sordera neurosensorial, diabetes mellitus, disfunción renal y miocardiopatía con trastornos de la conducción. A veces, los pacientes presentan una historia previa de falta de desarrollo pondoestatural y dificultades de aprendizaje en la infancia. Los pacientes con MELAS frecuentemente experimentan cefaleas de tipo migrañoso con aura visual que pueden preceder a abruptos episodios de ictus (*stroke-like*). En estos casos según sea la extensión parieto-temporo-occipital afectada por la disfunción energética, se producirán déficits neurológicos como hemiparesia, afasia, apraxia, ceguera cortical, hemianopsia homónima, alteración del nivel de conciencia y convulsiones (17). La neuroimagen (RM) muestra lesiones del córtex y sustancia blanca con una distribución no vascular, y en ocasiones, calcificación de los ganglios basales. El pronóstico de estos episodios es mejor que el de los ictus isquémicos, pero la recurrencia de los mismos puede dañar el cerebro produciéndose un progresivo deterioro motor, visual y cognitivo (8). La biopsia muscular revela fibras rojo rasgadas en la tinción de Gomori pero que suelen ser COX positivas. La mutación genética presente en el 80% de los casos es la A3243G en el gen MTTL1 que codifica el ARNt mitocondrial de

la leucina (1). La retinosis pigmentaria está presente en un 38% de casos (15), y su aparición se correlaciona con la severidad clínica de la enfermedad y el nivel de heteroplasmia de ADNmt mutante observado en las células uroteliales.

Trastornos oculares con disfunción mitocondrial secundaria

Muchas de las enfermedades oculares clínicamente más habituales (degeneración macular asociada la edad –DMAE–, glaucoma y retinopatía diabética) representan trastornos degenerativos de las células retinianas, en relación con una posible disfunción mitocondrial producida, principalmente, por la edad. La **retina** es uno de los tejidos del organismo con mayor consumo de oxígeno, y más concretamente, los segmentos internos de los fotorreceptores. Esta alta tasa metabólica junto a la exposición a la luz, hace que se generen gran cantidad de ROS que, en condiciones normales, son depurados. En la retina senil, existe un declive de la actividad de la cadena respiratoria y una alta producción de ROS (28). Este exceso de ROS producirá un daño estructural mitocondrial al alterar proteínas y lípidos provocando, a su vez, una mayor merma de la OXPHOS, así como un acúmulo progresivo de mutaciones al dañarse el ADNmt. Además, este alto contenido de ROS, junto a otras señales como el calcio o citocromo C, podría activar la apoptosis (28,30).

La **DMAE** es la principal causa de pérdida visual en los mayores de 65 años en las sociedades industrializadas (7). Afecta principalmente a la retina central, y se caracteriza por la aparición de drusas o acúmulos de lipoproteínas debajo del EPR con una posterior atrofia de sus células y de los FR. En la forma exudativa, surgen además neovasos coroideos que irrumpen en la retina produciendo una pérdida visual más rápida y profunda (7,30). En la producción de la DMAE, aparte de factores genéticos (polimorfismos de los genes del factor de complemento H y de la proteína ARMS2, mutaciones en los genes de la apolipoproteína E y de transmembrana 135) y factores ambientales (luz ultra-

violeta, tabaco), contribuiría también una crisis bioenergética del EPR (30). Analizando muestras retinianas de DMAE, se ha observado una disminución del número de mitocondrias en el EPR, alteraciones en la ultraestructura y del ADNmt que tendrían correlación con la severidad de la enfermedad (30). Como ya se ha apuntado, el estrés oxidativo inducido por la edad y factores ambientales es un importante agente causal de la DMAE. El exceso de ROS dañaría a proteínas, lípidos y ADN mitocondriales, provocando un mayor declive energético y la activación de las vías celulares que conduciría a la muerte del EPR (28,30).

En la patogenia de la **retinopatía diabética**, sería también un factor contribuyente la sobreproducción de ROS inducida por la hiperglucemia, que superaría la capacidad de depuración de los sistemas antioxidantes celulares (7,24). La microvascularización retiniana sería la estructura especialmente vulnerable en la iniciación de la retinopatía diabética (31,32). El aumento de ROS disminuiría la actividad del complejo III de la CR y dañaría además el ADNmt fomentando a su vez un progresivo acúmulo de iones superóxido (31). Además, se observado una sobreexpresión de los genes de la fisión mitocondrial y una disminución de la fusión, lo que provocaría fragmentación mitocondrial y la activación de apoptosis de células endoteliales y pericitos capilares (32).

El **glaucoma** es un trastorno degenerativo crónico en el que se dañan progresivamente las CGR, principalmente, por efecto de la presión intraocular y la edad (30). Por otro lado, existen neuropatías ópticas mitocondriales, específicamente producidas por mutaciones del ADNmit (LOHN) y del ADNn (ADOA), en la que también se pierden las CGR (7). Se especula que la producción del glaucoma primario podría intervenir una disfunción mitocondrial asociada a la edad que se traduciría en una disminución de la generación de ATP, un aumento de ROS y en un desequilibrio redox (30). La CGR sería un tipo celular particularmente susceptible a una disfunción mitocondrial por su alta demanda energética en las porciones amielínicas laminar y preliminar del nervio óptico(7,24,30).

No obstante, también podría haber alteraciones primarias de la mitocondria, al demostrarse la existencia de mutaciones patológicas del ADNmt (especialmente en el gen ND5 del complejo I) en pacientes con glaucoma primario, que les predispondrían a tener menor capacidad de producción de ATP(8).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS EMP

El mayor desafío en la EMP es la falta de tratamientos curativos (1,20). A pesar de los avances de conocimiento molecular de estas enfermedades, para la gran mayoría de los pacientes, la terapia se limita a las medidas de apoyo y manejo de las complicaciones de la enfermedad mitocondrial (3,5). No obstante, actualmente se están ensayando infinidad de nuevas modalidades terapéuticas mucho más específicas que tratan de mejorar la función mitocondrial (33,34).

1. **Medidas de apoyo.** Comprenden todos aquellos cuidados generales encaminados a optimizar el curso del trastorno mitocondrial, como pueden ser las inmunizaciones, una correcta nutrición, una buena higiene de sueño y la promoción de un ejercicio físico programado de tipo aeróbico e isotónico (20). El tratamiento de las fases agudas o descompensaciones clínicas, implica la utilización de fluidoterapia con dextrosa entre otras medidas de soporte, evitando la sobrecarga glucémica (20). Las convulsiones se han de tratar preferiblemente con benzodiacepinas y levitiracetam y los pseudoictus del MELAS con L-arginina (5,13,35). Es necesario repetir la neuroimagen ante cualquier evento neurológico nuevo o cambio del patrón epiléptico. Se deben tratar y seguir las diferentes manifestaciones clínicas de las EMP (diabetes mellitus, insuficiencia adrenal, sordera, alteraciones oftalmológicas, trastornos cardíacos y neurológicos) desde un enfoque multidisciplinar (5,20).

2. **Suplementos dietéticos.** Consiste en la administración de complejos nutricionales virtualmente potenciadores de la función mi-

tocondrial (33), que incluye vitaminas (tiamina, ácido fólico, riboflavina o B2), cofactores (coenzima Q10), sustratos mitocondriales (L-carnitina), antioxidantes (idebenona, ácido α -lipoico, vitaminas C y E) y precursores del ácido nítrico (L-arginina, L-citrulina). Sin embargo, no hay suficiente evidencia de que todos estos compuestos tengan efectos beneficiosos (34,17). La *Mitochondrial Medicine Society* en un reciente documento de consenso, tan solo recomienda los siguientes suplementos: ubiquinol, ácido α -lipoico, riboflavina, ácido fólico y L-carnitina, estos dos últimos en caso de déficit demostrado (13). Asimismo aconseja una introducción terapéutica escalonada de cada suplemento y no una iniciación como «cocktail» (33).

Otro abordaje terapéutico emergente es la **estimulación de la biogénesis de las mitocondrias** mediante fármacos como 5-aminoimidazol-4-carboxamida-ribonucleótido (AICAR), bezafibrato, resveratrol y ácido retinoico (36). Se ha observado que un aumento inducido del número de mitocondrias podría influir en la penetrancia de algunas enfermedades como el LHON (33,36). Otra posibilidad terapéutica en ensayo es la **estimulación de la mitofagia**, o eliminación selectiva de las mitocondrias disfuncionantes, mediante la inhibición de la vía mTOR con el uso de la rapamicina (33).

Un objetivo principal en el manejo de las EMP es **evitar la exposición a sustancias** potencialmente tóxicas a las mitocondrias, ya que podrían agravar las manifestaciones clínicas, o incluso desencadenar su desarrollo, como es el caso de LHON (23). Se ha comprobado que el tabaco tiene un especial efecto negativo en la función mitocondrial en esta enfermedad. También se debe evitar la ingesta de grandes cantidades de alcohol, el estrés, el ejercicio físico extenuante y los traumatismos craneoencefálicos que podrían ser factores precipitantes de enfermedad mitocondrial. No son recomendables aquellos **fármacos que sean metabolizados en las mitocondrias** (valproato sódico, fenobarbital), que inhiban la síntesis proteica mitocondrial (gentamicina, tetraciclinas, cloranfenicol) o que sean inhibidores de la cadena respirato-

ria (estatinas, metformina, fenitoína, propofol) (5,35). Se desconoce en gran medida si los esteroides son beneficiosos en la NOM, pero sí se ha concluido que no son efectivos en LHON (37).

La **idebenona** es un análogo de la coenzima Q10, capaz de mantener la producción de ATP mitocondrial y evitar el daño oxidativo (36). La dosis oral recomendada es de 900 mg al día (300 mg cada 8 horas). Se trata del único tratamiento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en LHON desde el 2015. Sin embargo, todavía no está aprobado su uso en España. Las últimas investigaciones sobre este fármaco han mostrado podría tener resultados moderadamente positivos. En el ensayo clínico RHODOS (38) que reclutó a 85 pacientes con LHON, no se objetivó tras 24 semanas de administración de idebenona, una mejoría clínicamente relevante de la agudeza visual frente al grupo placebo, si bien un análisis *post hoc* puso de manifiesto que se podrían beneficiar aquellos pacientes con AV más discordantes entre ambos ojos. Asimismo, se produciría una mayor mejoría en los pacientes con las mutaciones 11778 o 3460, y si el tratamiento se iniciase en una fase temprana tras el debut, es decir, cuando las CGR pudieran estar funcionalmente suprimidas, pero no en apoptosis. También se ha observado el efecto protector de este fármaco frente a la pérdida de la visión de los colores (39). Otras moléculas que se están evaluando en el tratamiento de LHON son la elamipretida (estabilizante de la MMI) y la curcumina, derivado de la cúrcuma, que poseería cualidades antioxidantes (35).

También se está ensayando la **suplementación con desoxirribonucleósidos y desoxirribonucleótidos** que incrementaría los niveles de ADNmt y la actividad de la cadena respiratoria (33).

3. Terapia génica. Las CGR cuyos axones conforman el nervio óptico carecen de la capacidad de regenerarse, una vez que experimentan apoptosis debida al déficit energético en el contexto de una EMP (40). Se están ensayando terapias para transferir genes normales a las células afectadas por mutaciones o deleciones, ya sea

por medios virales y no virales (físico-químicos), así como otras que modifican la expresión de aquellos genes que promueven los procesos de regeneración y neuroprotección celular (vía mTORC1) (3). Concretamente para transferir el gen ND4 en el LHON afecto de la mutación 11778, se utilizan los virus adeno-asociados tipo 2 (AAV2), como vectores por su alta seguridad y eficiencia en la transducción genética a las capas internas de la retina (8,40,41). Los resultados preliminares de estudios en humanos han sido prometedores (40). En el estudio llevado a cabo por Feurer et al (42), de 5 pacientes con la mutación 11778, en 3 la AV se mantuvo estable, en 2 mejoró la AV en 3 líneas y ninguno perdió AV, ni se observaron efectos adversos. Mientras que en el estudio de Yang et al (43), se objetivó una mejoría de AV en los ojos tratados (de 0.3 logMAR) y en los contralaterales (de 0.35 logMAR) a los 36 meses posteriores a la inyección, en pacientes con una duración de la enfermedad inferior a 2 años. Se están realizando ensayos clínicos en España, hasta ahora los criterios de búsqueda de personas afectas para poder aplicar esta terapia son: pacientes afectos > 15 años de edad, < 1 año de evolución de la enfermedad, agudeza visual > de movimiento de manos, mutación 11778 (ya que es la más común y la de peor pronóstico).

Entre otras técnicas novedosas en prueba, existe el **reemplazo enzimático**, por ejemplo, para el MNGIE en la que se ha aporta timidina-fosforilasa encapsulada para corregir su actividad (20,33). También se puede recurrir al **trasplante hepático**, como en el caso de la Encefalopatía Etilmalónica, ya que el reemplazo celular hepático conseguiría un doble objetivo: el de corregir la deficiencia enzimática y detoxificar sustancias acumuladas (33). Por otro lado hay intentos de poder cambiar el **nivel de heteroplasmia** al eliminar el ADNmt mutante mediante endonucleasas (ZFNs y TALENS) (33,4).

4. Prevención de la transmisión genética a la descendencia.

Existen diversas opciones de reproducción que pueden reducir el riesgo padecer enfermedad mitocondrial en la descendencia (4) (fig. 4).

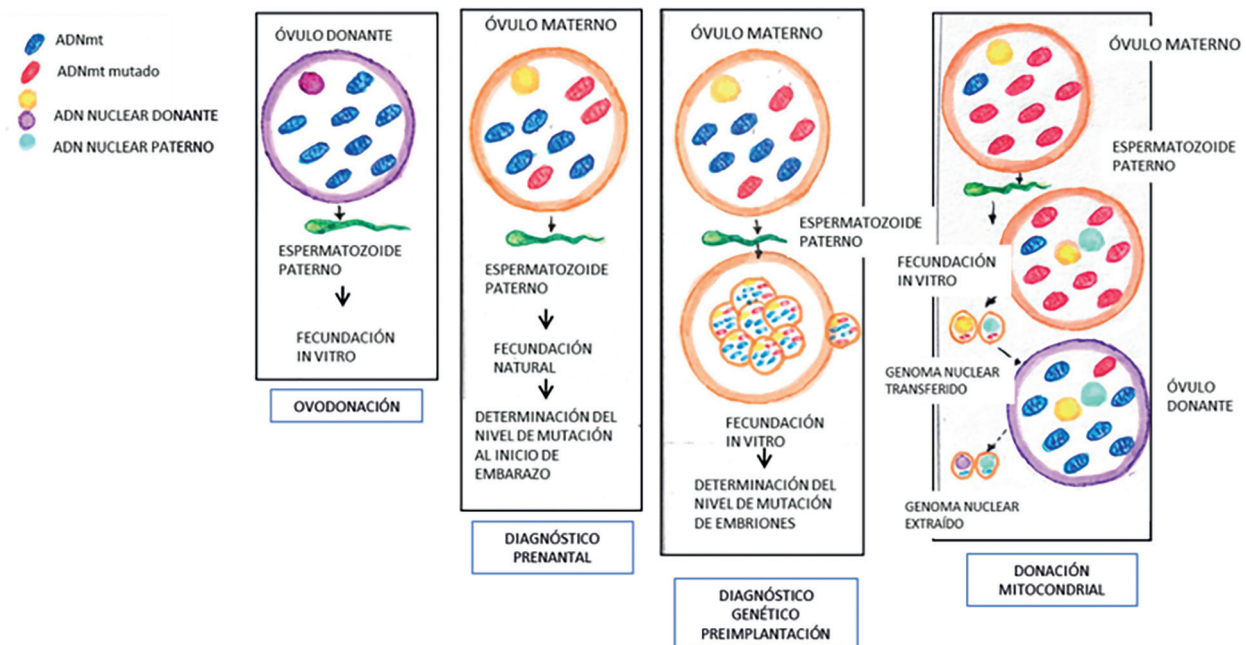


Figura 4. Opciones reproductivas para evitar la transmisión de mutaciones de ADN mitocondrial en una mujer portadora.

La **ovodonación** evita la herencia de la mutación del ADNmt y elimina todo riesgo de enfermedad mitocondrial.

El **diagnóstico prenatal** durante la gestación se realiza por biopsia de las vellosidades coriónicas a las 10-12 semanas de gestación o por amniocentesis a las 15-22 semanas (4,20). Sin embargo, a veces, la proporción de ADNmt mutado presente en las vellosidades coriónicas (placenta) o en las células del líquido amniótico (fetal) no refleja el nivel de heteroplasmia de los tejidos fetales en desarrollo.

El **diagnóstico genético preimplantación** en contexto de una fertilización *in vitro* consiste en la toma de células de un embrión de 3-5 días de desarrollo (17), lo que permite seleccionar aquellos con bajo riesgo mitocondrial antes de la implantación (4). Para tener éxito, se deben escoger embriones con niveles de heteroplasmia por debajo del umbral crítico para la expresión de la enfermedad. Algunas pautas han sugerido un umbral del 18%, pero el nivel variará dependiendo de la mutación de ADNmt (4). Esta técnica está aprobada en España.

La **técnica de sustitución mitocondrial** (MRT) conocida como donación mitocondrial o «técnica de los 3 progenitores» consiste en la extracción del genoma nuclear de un ooci-

to (prefertilizado) o cigoto (fertilizado) de una mujer portadora de una mutación en el ADNmt y la transferencia del mismo a un oocito previamente enucleado de una donante sana. Esto da como resultado un oocito o cigoto reconstituido con el ADNn de los futuros padres, pero con mitocondrias sanas al contener predominantemente el ADNmt del donante. Así el descendiente estará genéticamente relacionado con ambos padres, pero con un riesgo reducido de enfermedad mitocondrial (4). Dicha técnica está aprobada en el Reino Unido pero, hasta el momento no está permitida en España.

Bibliografía

1. Tuppen HAL, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg.* 2010; 1797: 113-28.
2. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primer.* 2016; 2: 16080.
3. Gorman GS, Taylor RW. Mitochondrial DNA abnormalities in ophthalmological disease. *Saudi J Ophthalmol.* 2011; 25: 395-404.
4. Craven L, Alston CL, Taylor RW, Turnbull DM. Recent Advances in Mitochondrial Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017; 18: 257-75.

5. Paiva Coelho M, Martins E, Vilarinho L. Diagnosis, management, and follow-up of mitochondrial disorders in childhood: a personalized medicine in the new era of genome sequence. *Eur J Pediatr.* 2019; 178: 21-32.
6. McCormick EM, Zolkipli-Cunningham Z, Falk MJ. Mitochondrial disease genetics update: recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease. *Curr Opin Pediatr.* 2018; 30: 714-24.
7. K Abu-Amero K, A Kondkar A, V Chalam K. Mitochondrial aberrations and ophthalmic diseases. *J Transl Sci.* 2016; 3:1-11. doi: 10.15761/JTS.1000167
8. Kamel K, Farrell M, O'Brien C. Mitochondrial dysfunction in ocular disease: Focus on glaucoma. *Mitochondrion.* 2017; 35: 44-53.
9. Alston CL, Rocha MC, Lax NZ, Turnbull DM, Taylor RW. The genetics and pathology of mitochondrial disease: Mitochondrial genetic disease. *J Pathol.* 2017; 241: 236-50.
10. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Biomarkers for Detecting Mitochondrial Disorders. *J Clin Med.* 2018; 7:16.
11. Trounce I, Van Bergen, Chakrabarti, Crowston J, O'Neill EC. Mitochondrial disorders and the eye. *Eye Brain.* 2011; 29.
12. Debray F-G, Lambert M, Mitchell GA. Disorders of mitochondrial function: *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 471-82.
13. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med.* 2015; 17: 689-701.
14. Young MJ, Copeland WC. Human mitochondrial DNA replication machinery and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2016; 38: 52-62.
15. Zhu C-C, Traboulsi EI, Parikh S. Ophthalmological findings in 74 patients with mitochondrial disease. *Ophthalmic Genet.* 2017; 38: 67-9.
16. Ryzhkova A, Sazonova M, Sinyov V, Galitsyna E, Chicheva M, Melnichenko A, et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 1933-42.
17. Ng YS, Turnbull DM. Mitochondrial disease: genetics and management. *J Neurol.* 2016; 263: 179-91.
18. Chinnery PF. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? *EMBO Mol Med.* 2015; 7: 1503-12.
19. Parikh S, Karaa A, Goldstein A, Bertini ES, Chinnery PF, Christodoulou J, et al. Diagnosis of 'possible' mitochondrial disease: an existential crisis. *J Med Genet.* 2019;56:123-30.
20. Muraresku CC, McCormick EM, Falk MJ. Mitochondrial Disease: Advances in Clinical Diagnosis, Management, Therapeutic Development, and Preventative Strategies. *Curr Genet Med Rep.* 2018; 6(6):62-72.
21. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S, Daruich A. The Eye on Mitochondrial Disorders. *J Child Neurol.* 2016; 31: 652-62.
22. Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(R1): R12-R20.
23. Finsterer J, Mancuso M, Pareyson D, Burgunder J-M, Klopstock T. Mitochondrial disorders of the retinal ganglion cells and the optic nerve. *Mitochondrion.* 2018; 42: 1-10.
24. Schrier SA, Falk MJ. Mitochondrial disorders and the eye: *Curr Opin Ophthalmol.* 2011; 22: 325-31.
25. Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Inherited eye-related disorders due to mitochondrial dysfunction. *Hum Mol Genet.* 2017; 26: R12-20.
26. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The Neuro-ophthalmology of Mitochondrial Disease. *Surv Ophthalmol.* 2010; 55: 299-334.
27. Bagli E, Zikou AK, Agnantis N, Kitsos G. Mitochondrial Membrane Dynamics and Inherited Optic Neuropathies. *Vivo Athens Greece.* 2017; 31: 511-25.
28. Lefevre E, Toft-Kehler AK, Vohra R, Kolko M, Moons L, Van Hove I. Mitochondrial dysfunction underlying outer retinal diseases. *Mitochondrion.* 2017; 36: 66-76.
29. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol.* 2010; 55: 299-334.
30. Eells JT. Mitochondrial Dysfunction in the Aging Retina. *Biology.* 2019; 8: 31.
31. Kowluru RA, Kowluru A, Mishra M, Kumar B. Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2015; 48: 40-61.
32. Roy, Kim, Sankaramoorthy. Mitochondrial Structural Changes in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Clin Med.* 2019; 8: 1363.
33. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem.* 2018; 62: 467-81.
34. Garone C, Viscomi C. Towards a therapy for mitochondrial disease: an update. *Biochem Soc Trans.* 2018; 46: 1247-61.
35. Orsucci D, Ienco EC, Siciliano G, Mancuso M. Mitochondrial disorders and drugs: what every physician should know. *Drugs Context.* 2019; 8: 1-16.
36. McClelland C, Meyerson C, Van Stavern G. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2015; 1165.
37. Finsterer J, Frank M. Glucocorticoids for mitochondrial disorders. *Singapore Med J.* 2015; 56: 122-3.
38. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011; 134: 2677-86.
39. Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, Heck S, Al-Tamami J, Seidensticker F, et al. Effects of Idebenone on Color Vision in Patients With Leber Heredi-

- tary Optic Neuropathy: J Neuroophthalmol. 2013; 33: 30-6.
40. DeBusk A, Moster ML. Gene therapy in optic nerve disease: Curr Opin Ophthalmol. 2018; 29: 234-8.
 41. Guy J, Feuer WJ, Davis JL, Porciatti V, Gonzalez PJ, Koilkonda RD, et al. Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy. Ophthalmology. 2017; 124: 1621-34.
 42. Feuer WJ, Schiffman JC, Davis JL, Porciatti V, Gonzalez P, Koilkonda RD, et al. Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy. Ophthalmology. 2016; 123: 558-70.
 43. Yang S, Ma S, Wan X, He H, Pei H, Zhao M, et al. Long-term outcomes of gene therapy for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. EBioMedicine. 2016; 10: 258-68.