

Protocolo de actuación en miopatías mitocondriales

Mitochondrial myopathies protocol of action

E. Jurado

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

Elena Jurado

E-mail: elejug@gmail.com

Resumen

Las miopatías mitocondriales son enfermedades provocadas por disfunción mitocondrial. Las mitocondrias están presentes en todas las células del organismo por lo que muchos pacientes muestran alteraciones de diversos órganos. La principal entidad oftalmológica es la oftalmoplejía extrínseca progresiva crónica (OEPC) que se caracteriza por el debilitamiento generalizado y lentamente progresivo de toda la musculatura extraocular. En este protocolo se describen la etiología, la presentación clínica, el diagnóstico diferencial, las pruebas complementarias, el tratamiento y la forma de actuación ante la sospecha de esta enfermedad.

Palabras clave: Mitocondria. Miopatía. Oftalmoplejía Externa Progresiva Crónica. Síndrome Kearns-Sayre. MELAS. POLG1.

Resum

Les miopaties mitocondrials són malalties provocades per disfunció mitocondrial. Els mitocondris són presents en totes les cèl·lules de l'organisme pel que molts pacients mostren alteracions de diversos òrgans. La principal manifestació oftalmològica és la oftalmoplegia extrínseca progressiva crònica (OEPC) que es caracteritza per l'afebliment generalitzat i lentament progressiu de tota la musculatura extraocular. En aquest protocol es descriuen l'etiologia, la presentació clínica, el diagnòstic diferencial, les proves complementàries, el tractament i la forma d'actuació davant la sospita d'aquesta malaltia.

Paraules clau: Mitòcondria. Miopatia. Oftalmoplegia Externa Progressiva Crònica. Síndrome Kearns-Sayre. MELAS. POLG1.

Abstract

Mitochondrial myopathies are diseases caused by mitochondrial dysfunction. Mitochondria are present in all cells of the body so many patients show alterations of various organs. The main ophthalmologic manifestation is chronic progressive extrinsic ophthalmoplegia (OEPC) which is characterized by the generalized and slowly progressive weakening of the entire extraocular musculature. This protocol describes etiology, clinical presentation, differential diagnosis, complementary tests, treatment and way of acting in case of suspicion of this disease.

Key words: Mitochondria. Myopathy. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia. Kearns-Sayre syndrome. MELAS. POLG1.

Etiología

Las enfermedades mitocondriales están causadas por mutaciones de genes del ADN mitocondrial (ADNmt) o del ADN nuclear (ADNn) que provocan una disfunción mitocondrial.

El ADN mitocondrial es insuficiente para codificar todas las proteínas en la cadena respiratoria mitocondrial. La mayoría están codificadas por el ADN nuclear. El ADNmt se encuentra en constante replicación siendo por ello plausible presentar frecuentes mutaciones. Todos los componentes de las enzimas que conforman el sistema de reparación y síntesis de ADNmt son sintetizados por genes nucleares. Entre ellos, el gen POLG 1 y 2, que codifican la polimerasa γ , implicados en más de 150 entidades clínicas.

Hasta hace poco (en 2001 se describió la primera mutación en POLG 1) se pensaba que las mutaciones primarias del ADNmt eran la causa principal de la enfermedad mitocondrial. Sin embargo, las enfermedades mitocondriales autosómicas debidas a mutaciones en el gen POLG¹⁻³, que provocan mutaciones secundarias sobre el ADNmt representan un grupo clínico en rápido crecimiento.

El desarrollo de la enfermedad responde al grado de heteroplasmia (mezcla de mitocondrias con distinto genoma, por lo que las mutaciones genéticas sólo afectan a algunas mitocondrias) existente y la intensidad o severidad de la misma dependerá de la proporción de mitocondrias con mutaciones en el tejido afectado. Cuando la proporción de ADN mitocondrial mutante supera un cierto umbral para un órgano, aparecen los síntomas. Este fenómeno explica la gran variabilidad en la afectación de diferentes tejidos dentro de un individuo y también en la presentación entre diferentes pacientes con el mismo diagnóstico.

Tras la mutación, se producen defectos en la cadena respiratoria mitocondrial que conllevan una fosforilación oxidativa aberrante y por lo tanto una disminución de la producción de ATP. Así, las enfermedades mitocondriales típicamente afectan a los órganos con una alta demanda energética tales como músculo, corazón y cerebro. Los músculos extraoculares se afectan preferentemente debido a su alto porcentaje de volumen mitocondrial respecto a otros músculos esqueléticos.

Entidades clínicas

OEPC (oftalmoplejía externa progresiva crónica)

Puede producirse por deleciones de ADNmt esporádicas, por deleciones de ADNmt relacionadas con alteraciones del gen POLG con

herencia autosómica dominante (AD) o autosómica recesiva (AR), o por mutaciones puntuales del ADNmt con herencia materna.

Las primeras manifestaciones aparecen en la infancia o en la adolescencia, pero el cuadro florido se observa en la tercera década de la vida.

Las principales manifestaciones clínicas son⁴:

- *Ptosis bilateral* (tortícolis con mentón elevado).
- *Limitación de las ducciones oculares*: en primer lugar, se afecta la elevación y después los movimientos horizontales, persistiendo mejor conservada la depresión (Figura 1). Insidiosa, lentamente progresiva y usualmente simétrica por lo que frecuentemente los pacientes afectados no se quejan de diplopía y no son conscientes de que su motilidad está reducida. Cuando la afectación es asimétrica se produce estrabismo, usualmente exotropía, y los pacientes presentan diplopía.
- Alteración de la convergencia.
- No afectación pupilar ni de la acomodación.

Síndrome de Kearns-Sayre

Descrito en 1958, es el prototipo de miopatía mitocondrial^{5,6}. Las mutaciones son usualmente grandes deleciones esporádicas de ADN mitocondrial pero también puede haber una herencia materna o mendeliana.

Está definido por la tríada de OEPC asociada a retinopatía pigmentaria y trastornos de la conducción cardíaca de aparición antes de los 20 años de edad.

- Manifestaciones oftalmológicas: usualmente preceden a las cardíacas.
 - OEPC
 - Retinopatía pigmentaria: defecto primario a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Varía desde sutiles cambios pigmentarios en forma de retinopatía “en sal y pimienta” hasta atrofia coriorretiniana extensa, simulando retinosis pigmentaria. El electrorretinograma (ERG) se conserva normal o ligeramente anormal hasta fases avanzadas. Tiende a empeorar con la edad.
- Trastornos de la conducción cardíaca⁷: pueden desarrollar alteraciones en cualquier momento y de diferente severidad. Suelen implicar la conducción infranodal. Constituyen

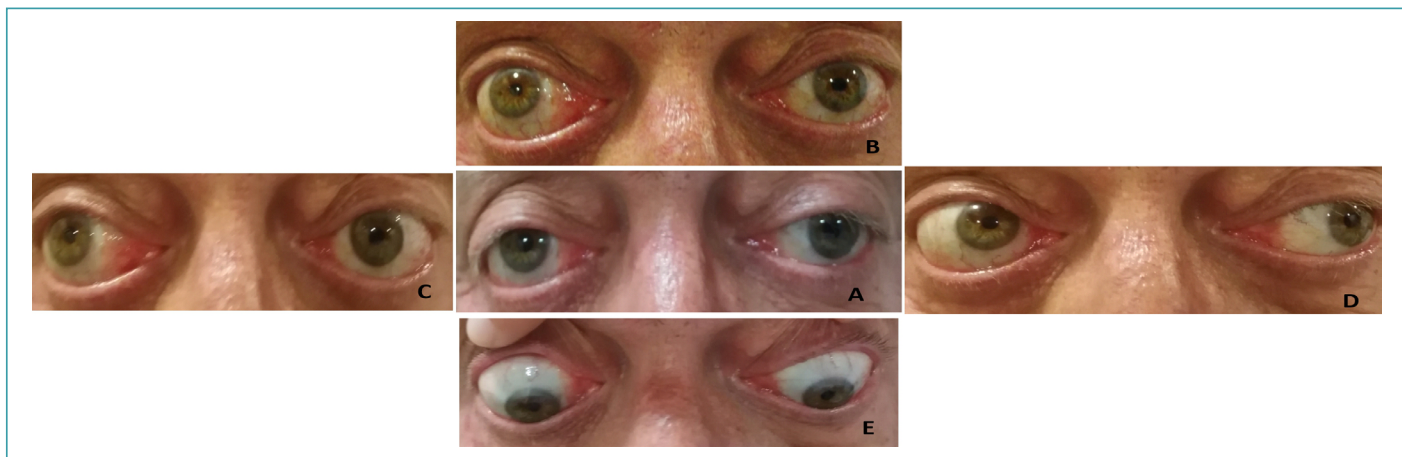


Figura 1. Presentación clínica de la OEPC. **A.** ptosis bilateral y exotropía en PPM, **B.** primero se afecta la elevación, **C.** y **D.** limitación en la aducción y en la abducción, **E.** permanece conservada la depresión.

el principal factor pronóstico, siendo el bloqueo cardíaco completo la principal causa de muerte en estos pacientes.

Además pueden presentar otras manifestaciones tales como:

- Alteraciones neurológicas:
 - Ataxia cerebelosa.
 - Sordera neurosensorial.
 - Desmielinización de sustancia blanca central y periférica (debilidad muscular).
 - Alteración de musculatura facial.
 - Concentración proteica elevada > 100 mg/dL en líquido cefalorraquídeo (LCR)
 - Función intelectual deteriorada.
 - Otros: accidentes vasculares cerebrales (AVC), menos frecuentes que en el síndrome Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like (MELAS).
- Alteraciones endocrinas⁸:
 - Diabetes *mellitus*: 30%.
 - Déficit de hormona del crecimiento (talla baja)
 - Otros: hipoparatiroidismo⁹, insuficiencia adrenal, hipogonadismo, hipotiroidismo.

Síndrome MELAS (Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like)

En el 80% de los pacientes se produce por una mutación puntual en el ADN mitocondrial m.3243A> G (mutación puntual de un nucleótido de adenina (A) por guanina (G) en la posición 3243

del ADN mitocondrial) y en el 10% m.3271T> C9 (mutación puntual de timina (T) por citosina (C) en la posición 3271 del ADN mitocondrial)⁸.

Las principales manifestaciones clínicas son^{10,11}:

- Miopatía: se presenta inicialmente como intolerancia al ejercicio o debilidad muscular proximal, aunque a menudo no causa un trastorno funcional significativo.
- Encefalopatía.
- Acidosis láctica.
- Accidentes cerebrovasculares leves: convulsiones con déficits neurológicos focales repentinos (hemiparesia, hemianopsia o afasia). Los déficits residuales de los diferentes episodios deterioran gradualmente la función neurológica de manera que en la adolescencia o en la edad adulta temprana puede estar afectada.
- Alteraciones oftalmológicas: pueden presentar OEPC y retinopatía pigmentaria¹².
- Alteraciones endocrinas: diabetes mellitus, talla baja, hipotiroidismo.

SANDO

Se produce por mutación en el gen POLG, siendo la p.A467T (cambio de una alanina a treonina en la posición 467 de la secuencia proteica) la más frecuente. Ocasiona:

- Ataxia sensorial¹³
- Neuropatía

- Disartria
- OEPC

Puede presentarse como OEPC o neuropatía de forma aislada inicialmente y agregar el otro componente posteriormente. En algunos casos asocia sordera.

Otros

Se han descrito las entidades clínicas más frecuentes. Aunque existen muchas más, presentamos una tabla con aquellas que se han descrito (Tabla 1).

Diagnóstico

- *Clínica*¹⁴.
- *Biopsia muscular*: suele realizarse en el bíceps braquial, donde se observan típicamente la imagen de “fibras rojas rasgadas” por acúmulo de mitocondrias anormales dentro de las fibras musculares teñidas con tinción tricrómico de Gomori modificada (Figura 2). Su ausencia no descarta el diagnóstico, sobre todo en los casos pediátricos donde su hallazgo es infrecuente.

Patología	Clínica	Genética	Herencia
OECP	Ptois, oftalmoparesia	Grandes deleciones Grandes deleciones POLG Mutaciones puntuales	Esporádica AR/AD Materna
KSS	OECP, RP, alteraciones cardíacas inicio>20 años	Deleciones ADNmt	Esporádica
MELAS	Miopatía, encefalopatía, acidosis láctica, stroke-like	Mutación puntual m.3243A>G	Maternal
MERRF	Mioclono, convulsiones epilépticas, ataxia y debilidad muscular, cardiomiopatía Neuropatía, ataxia, RP	Mutación puntual m.8344A.G MT-TK2	Maternal
NARP		Mutación puntual m.8993T.G	Maternal
MILS		Mutación puntual	Maternal
CMT2 MT-ATP6		Mutación puntual	Maternal
SAH	Hepatocerebral severo (convulsiones, migrañas, retraso, ceguera cortical), infancia	POLG	AR
MCHS	Retraso psicomotriz, acidosis láctica, miopatía, infancia	POLG	
MNGIE	Leucoencefalopatía, miopatía, neuropatía periférica y problemas de motilidad gastrointestinal., OEPC	POLG TYMP	AR
ANS	Ataxia espinocerebelosa, epilepsia	POLG	
SCAE		POLG	
MEMSA	Ataxia sensorial, neuropatía, disartria, OEPC	POLG	AR
SANDO			
MIRAS	Ataxia, neuropatías, lesiones en cerebelo	POLG	AR

MERRF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; NARP: retinitis pigmentosa, ataxia y neuropatía; SAH: síndrome de Alpers-Huttenlocher; MCHS: síndromes miohepatocerebrales de inicio infantil; MNGIE: encefalopatía mioneurogastrointestinal; ANS: espectro neuropatía ataxia; SCAE: ataxias espino-cerebelosas con epilepsia; SANDO: ataxia sensorial, neuropatía, disartria, oftalmoparesia; MIRAS: síndrome ataxia recesiva mitocondrial.

Tabla 1. Otras miopatías mitocondriales

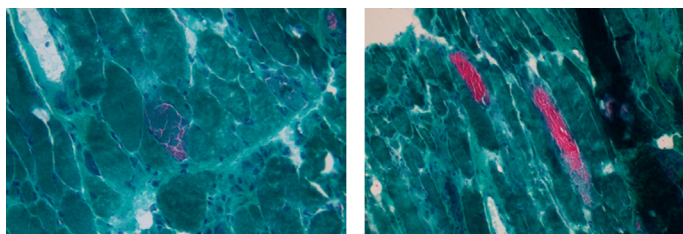


Figura 2. Tricrómico de Gomori. Células rojas rasgadas.

- *Estudio genético*: mediante secuenciación del ADN mitocondrial para identificar delecciones. Puede haber falsos negativos en muestras sanguíneas por bajos niveles de heteroplasmia y en estos casos se debe secuenciar ADNmt muscular. Se recomienda la secuenciación del genoma de forma completa, ya que no existe una correlación genofenotípica estrecha y la distribución de las mutaciones no está restringida a una región específica de gen.
- *Resonancia magnética cerebral*¹⁵: los signos no son suficientemente específicos para considerarlos criterios diagnósticos, pero se recomienda realizarla ya que algunos pacientes desarrollan alteraciones neurológicas.

- *Kearns Sayre*: hiperintensidad en la secuencia de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) en tronco cerebral, tálamo, ganglios basales, globo pálido y en sustancia blanca de cerebro y cerebelo.
- *MELAS*: áreas corticales de infarto multifocal en diferentes etapas de evolución isquémica, áreas que no se ajustan a ningún territorio vascular conocido. Las lesiones iniciales a menudo se producen en los lóbulos occipital o parietal con afectación final del cerebelo, la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo.

A nivel orbitario se observa una disminución del volumen muscular en fases avanzadas.

- *Punción lumbar*: en muchos de estos pacientes hay concentración proteica elevada > 100 mg/dL (Figura 3).

Diagnóstico diferencial

- *Distrofias musculares*¹⁶: son miopatías oculares intrínsecas, de herencia AD, en las que se produce síntesis de proteínas anómalas en los músculos esqueléticos y otros tejidos.

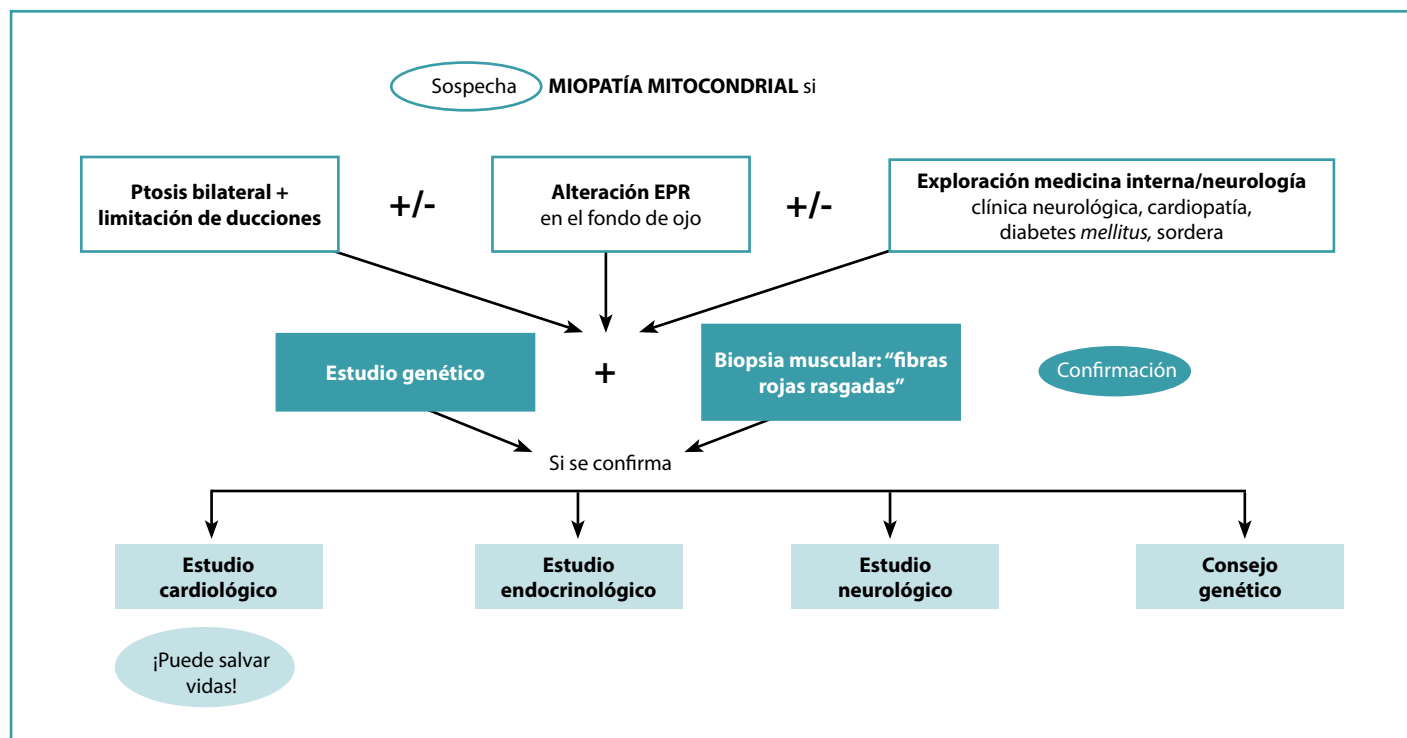


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de las miopatías mitocondriales.

- *Distrofia de Steinert* (la más frecuente): simula una OEPC, cataratas “en árbol de Navidad”, miotonía, facies característica por atrofia de los músculos temporales y maseteros y calvicie en los hombres.
- *Distrofia oculofaríngea*: simula OEPC con disfagia, disartria y debilidad proximal de las extremidades.
- *Miastenia gravis*: enfermedad autoinmune producida por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Cursa con fatigabilidad muscular. Ptosis y paresia de los músculos extraoculares que pueden simular cualquier patrón.
- *Parálisis supranuclear progresiva (PSP)*: enfermedad neurodegenerativa que aparece en edades avanzadas. Se produce parálisis lentamente progresiva de la mirada vertical, en primer lugar, de los movimientos sacádicos y luego de los de seguimiento. La afectación de la mirada hacia abajo es criterio diagnóstico, mientras que los movimientos horizontales se afectan tardíamente.
- *Enfermedad de Parkinson*: enfermedad neurodegenerativa, que suele manifestarse en edades avanzadas. Los principales hallazgos oftalmológicos son la alteración de la fijación estable por intrusiones sacádicas, la alteración de los movimientos de seguimiento lento en “rueda dentada”, la disminución moderada de la supravisión y la alteración de la convergencia.

Tratamiento

- Actualmente no hay tratamiento curativo.
 - Se está intentando tratamiento con:
 - Coenzima Q10^{17,18,19}.
 - L- Arginina para el síndrome de MELAS^{19,20}.
 - Hay terapias génicas en estudio tales como:
 - Aumento de síntesis de enzimas mitocondriales en déficits de POLG²¹.
 - Prevención de transmisión²².
 - Oftalmológico:
 - *Cirugía de estrabismo*^{23,24}: aunque no constituye un tratamiento de primera línea, puede beneficiar a algunos pacientes con tortícolis marcada o diplopía secundaria a una desviación amplia en posición primaria que no se puede compensar con prismas.
- Habrà que tener en cuenta siempre que:
- Existe una tendencia a la hipocorrección (debido a que los músculos están atroficos, flácidos, poco elásticos) por lo que se recomienda aumentar la cantidad quirúrgica indicada en las tablas.
 - Estos pacientes tienen poca capacidad de fusión motora por lo que la diplopía puede persistir a pesar de pequeños ángulos tras la cirugía.
 - Esta patología es lentamente progresiva por lo que, aunque consigamos un resultado quirúrgico satisfactorio, con el tiempo pueden volver a notar la clínica.
 - *Cirugía palpebral*: es necesario tener en cuenta el riesgo de alteración corneal postquirúrgica, debido a la falta de fuerza del músculo orbicular y a un posible fenómeno de Bell deficiente, y por tanto se debe hipocorregir.
 - *Otros*: tratamiento endocrino, cardíaco (marcapasos)²⁵, cirugía con implantes cocleares²⁶.

Protocolo consensuado por los integrantes del Grup de Treball de Neuro-oftalmologia de Barcelona.

Bibliografía

1. Gavin H, Patrick F. Mitochondrial DNA polymerase-γ and human disease. *Human Molecular Genetics*. 2006;15(2).
2. Berardo A. El espectro clínico de las mutaciones en POLG. *Neurol Arg*. 2011;3(2):106-11.
3. Shamima R, William C. POLG-related disorders and their neurological manifestations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):40-52.
4. McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive External Ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(6):53
5. Lee SJ, Na JH, Han J, Lee YM. Ophthalmoplegia in Mitochondrial Disease. *Yonsei Med J*. 2018;59(10):1190-6.
6. Shemesh A, Margolin E. Kearns Sayre Syndrome. *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jun 3.
7. Ramcharan CR. Heart Block, Ptosis, and Diagnostic Funduscopic Examination: Problems of the Heart Seen Through the Eyes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):690.e1-690.
8. Al-Gadi IS, Haas RH, Falk MJ, et al. Endocrine Disorders in Primary Mitochondrial Disease. *J Endocr Soc*. 2018;2(4):361-73.
9. Ashrafzadeh F, Ghaemi N, Akhondian J, et al. Hypoparathyroidism as the first manifestation of kearns-sayre syndrome: a case report. *Iran J Child Neurol*. 2013;7(4):53-7.
10. Pias S, Lui F. Melas Syndrome (January 16, 2019). StatPearl. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>

11. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, *et al.* MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):4-12.
12. Ozawa K, Mochizuki K, Manabe Y, *et al.* Retinal dystrophy associated with a single-base deletion mutation in mitochondrial DNA 3271 in patient with MELAS syndrome. *Doc Ophthalmol.* 2019;138(2):147-52.
13. Hanisch F, Kornhuber M, Alston CL, *et al.* SANDO syndrome in a cohort of 107 patients with CPEO and mitochondrial DNA deletions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(6):630-4.
14. Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(9):943-53.
15. Pitceathly RD, Morrow JM, Sinclair CD, *et al.* Extra-ocular muscle MRI in genetically-defined mitochondrial disease. *Eur Radiol.* 2016;26(1):130-7.
16. Galán A, Visa J. Trastornos de la unión neuromuscular y miopatías oculares. En: Galán A, Visa J. *Diplopia.* Barcelona, editorial Glosa:2005; 101-3.
17. Montero R, Grazina M, López-Gallardo E, *et al.* Coenzyme Q₁₀ deficiency in mitochondrial DNA depletion syndromes. *Mitochondrion.* 2013;13(4):337-41.
18. Hirano M1, Garone C, Quinzii CM. CoQ(10) deficiencies and MNGIE: two treatable mitochondrial disorders. *Biochim Biophys Acta.* 2012 May;1820(5):625-31.
19. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy.* 2010;30(11):1179-96.
20. Ikawa M, Povalko N, Koga Y. Arginine therapy in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020;23(1):17-22.
21. Blázquez-Bermejo C, Carreño-Gago L, Molina-Granada D, *et al.* Increased dNTP pools rescue mtDNA depletion in human POLG-deficient fibroblasts. *FASEB J.* 2019;33(6):7168-79.
22. Tachibana M, Kuno T, Yaegashi N. Mitochondrial replacement therapy and assisted reproductive technology: A paradigm shift toward treatment of genetic diseases in gametes or in early embryos. *Reprod Med Biol.* 2018;17(4):421-33.
23. Galán A. Miastenia y Oftalmoplejia Extrínseca Progresiva Crónica. En: Galán A, Visa J. *Estado actual del tratamiento del estrabismo.* Barcelona. LXXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología: 2012;388-91.
24. Chatzistefanou KI, Brouzas D, Asproudis I, *et al.* Strabismus surgery for diplopia in chronic progressive external ophthalmoplegia. *Int Ophthalmol.* 2019;39(1):213-7.
25. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, *et al.* The necessity of implantable cardioverter defibrillators in patients with Kearns-Sayre syndrome - systematic review of the articles. *Int J Cardiol.* 2019;279:105-11.
26. Yasumura S, Aso S, Fujisaka M, Watanabe Y. Cochlear implantation in a patient with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(1):55-8.