

UNIVERSIDAD DEL SURESTE
Universidad del sureste

Escuela de medicina humana

RESUMEN: INTRODUCCION A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

NEUROLOGIA

Dr.: Gordillo Guillen José Luis

Por: Diego Armando Hernández Gómez

6 semestre grupo B

Comitán de Domínguez, Chiapas, México a 26 de mayo del 2021.

INTRODUCCION A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

Esta parte del resumen es una introducción a las enfermedades mitocondriales, al momento de abrir el enlace que se encontraba en la descripción de la actividad me fue imposible acceder a la bibliografía de consulta, debido a esta situación me permite de manera autodidacta buscar un artículo del cual me explicara que son estas enfermedades y a la vez la dejo citada al pie del artículo.

Las mitocondrias son organelas citoplasmáticas implicadas en la fosforilación oxidativa.

La cadena respiratoria mitocondrial (CRM) está compuesta por cinco complejos (Tabla I) y dos moléculas que actúan a modo de nexo de unión o lanzadera, la coenzima Q y el citocromo c.

La función mitocondrial está regulada por un doble sistema genético, uno propio, el DNA mitocondrial (ADNmt), integrado por 16569 pares de bases que codifica 22 ARN de transferencia, 2 ARN ribosómicos y 13 péptidos de la CRM (Tabla I); el otro común al resto de la economía el ADN nuclear (ADNn), implicado en la síntesis e importación de la mayor parte de sus proteínas. La procedencia exclusiva del óvulo del ADNmt condiciona que las enfermedades mitocondriales (EM) sigan un patrón de transmisión particular, bien de forma autosómica (dominante o recesiva) para las alteraciones que tienen lugar en el ADNn y vertical o materna para las alteraciones del ADNmt.

El amplio abanico de alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial, condiciona cuadros heterogéneos englobados bajo la denominación de enfermedades mitocondriales, reservándose el término citopatías mitocondriales para disfunciones de la cadena respiratoria mitocondrial. En su clasificación se han tenido en cuenta aspectos bioquímicos (Tabla II) o genéticos (Tabla III), siendo difícil una clasificación que correlacione ambas con la clínica, por los motivos siguientes:

1. Una misma anomalía bioquímica o molecular se asocia con diferentes fenotipos clínicos.
2. Un mismo fenotipo clínico puede obedecer a anomalías bioquímicas o moleculares diferentes.
3. La severidad de la afectación clínica no se correlaciona con la intensidad del déficit bioquímico.
4. Un órgano bioquímica y molecularmente afectado, aunque clínicamente silente en un momento determinado, puede manifestar su disfunción con la evolución del proceso.
5. El continuo descubrimiento de nuevas expresiones clínicas y de nuevos fundamentos genético moleculares.

Tabla I. Complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Su acción y constituyentes principales. Entre paréntesis, el numero de péptidos codificados por el ADNmt			
Complejo	Nombre	Constituyentes	Acción
I	NADH-CoQ oxidorreductasa	25 polipéptidos (7)	Oxidación NADH
II	Succinato CoQ oxidorreductasa	5 polipéptidos (0)	Oxidación sustratos FADH ₂ dependientes

Tabla II. Clasificación de las EM por defectos del metabolismo energético

Defectos de la oxidación de los ácidos grasos
 Defectos del metabolismo del piruvato
 Déficit de piruvato carboxilasa (PC)
 Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH)
 Defectos del ciclo de Krebs
 Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación
 Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
 Déficit de complejos I-V
 Deficiencia primaria de coenzima Q10

Tabla III. Clasificación genética de las EM

Alteraciones del ADNmt
 Deleciones únicas (habitualmente esporádicas)
 Duplicaciones o duplicaciones/deleciones (herencia materna)
 Mutaciones puntuales (herencia materna)

Alteraciones del ADNn
 Alteraciones de los genes que codifican proteínas mitocondriales
 – Mutaciones en genes para subunidades de la CRM (complejos I y II) (AR)
 – Mutaciones en proteínas ancilares (complejos III, IV y V) (AR)
 Alteraciones en la importación de proteínas mitocondriales (AR)
 Alteraciones en la comunicación intergenómica
 – Deleciones múltiples del ADNmt (AD, AR)
 – Depleción del ADNmt (AR)
 – Defectos en la traducción del ADNmt (AR)
 Alteraciones en el medio lipídico
 – Síndrome de Barth (XR)
 Alteraciones en la motilidad/fusión/fisión mitocondrial
 – Atrofia óptica (AD)
 – CMT 2A
 – Paraplejía espástica familiar (AR)

CLÍNICA DE LAS CITOPATÍAS MITOCONDRIALES

Si bien existen una serie de síndromes clínicos bien definidos, su característica principal es la heterogeneidad en sus manifestaciones, que viene en parte condicionada por los fenómenos de heteroplasma, segregación mitótica y efecto umbral, de tal modo que cada tejido requiere un determinado porcentaje de mitocondrias afectadas para que se exprese el proceso. Así, la expresión fenotípica de una mutación patogénica del ADNmt no sigue las reglas de la herencia mendeliana y depende en gran medida de las proporciones de ADNmt normal y mutado que existen en un tejido en particular (heteroplasma). El efecto umbral representa la proporción mínima de ADNmt mutado necesaria para alterar el metabolismo oxidativo a un nivel suficiente para que se produzca la disfunción de un determinado órgano o tejido.

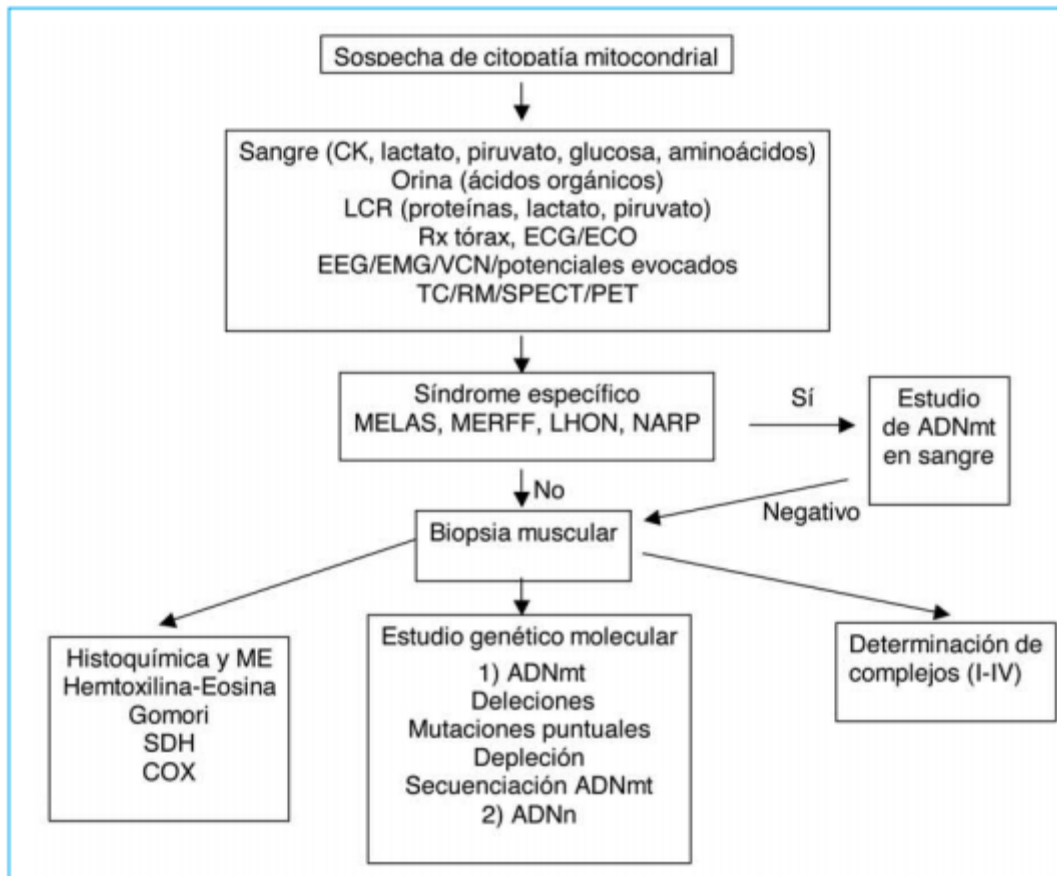
Prácticamente, cualquier síntoma o constelación de síntomas relacionados con afectación de cualquier órgano o tejido puede ser reflejo de disfunción mitocondrial, siendo especialmente sugerentes los hechos siguientes:

1. Evidencia de trastorno multistémico progresivo, que afecte en proporción y cronología variable al SNC, sistema nervioso periférico, ojos, audición, musculatura estriada y corazón.
2. Oftalmoplejía externa progresiva, en especial si va asociada a retinitis pigmentaria.
3. Asociación de polimioclonías y ataxia
4. Existencia de ataxia cerebelosa con trastornos sensoriales propioceptivos.
5. Debilidad muscular e intolerancia al ejercicio asociada a un síndrome neurológico.
6. Episodios neurológicos recurrentes y parcialmente progresivos (stroke-like), tales como hemiparesia, hemianopsia, ceguera cortical o migraña.
7. Síndrome de talla baja y déficit de audición progresivo.

En la Tabla IV se hace una aproximación a los principales signos y síntomas de las citopatías mitocondriales, relacionándose con la edad en el momento de su presentación, especificándose además los principales síndromes clínicos reconocidos.

Tabla IV. Principales signos, síntomas y síndromes específicos en relación con la edad.				
	RN ó prenatal - 1 mes	1 mes - 1 año	1 años - 10 años	10 años - 20 años
Síntomas o signos principales - Cualquiera puede ser el de presentación. - Aislados o combinados en distintas asociaciones.	Hipotonía central o periférica Encefalopatía Defecto crecimiento Insuficiencia hepática Miocardiopatía Trastorno alimentario Trastorno hematológico Dismorfia facial Hipoventilación Apneas Convulsiones Microcefalia Ptosis palpebral	Debilidad miopática Retraso psicomotor Defecto crecimiento Trastorno hematológico Regresión neurológica Convulsiones Trastorno gastrointestinal Coma Alteraciones oculares	Debilidad miopática Intolerancia ejercicio Ptosis palpebral Oftalmoplejía Regresión neurológica Convulsiones Defecto crecimiento Retraso psicomotor Ataxia Diabetes Miocardiopatía Disfunción neurológica intermitente Hipoacusia neurosensorial Retinitis pigmentaria Trastorno hematológico Síndrome malabsorción Otros trastornos endocrinos	Debilidad miopática Intolerancia ejercicio Oftalmoplejía Convulsiones Atrofia óptica Retinitis pigmentaria Regresión neurológica Miocardiopatía Migraña Ataxia Hipoacusia neurosensorial
Síndromes principales		Leigh MILS Alpers Pearson Déficit benigno de la CIT-C oxidasa	MERRF MELAS Kearns-Sayre NARP MNGIE CPEO Pearson Miopatia Miocardiopatía	CPEO LHON MERRF MELAS Kearns-Sayre MNGIE NARP Leigh

Anexo algoritmo diagnóstico de estas enfermedades.



BIBLIOGRAFIA

1. Asociación española de pediatría: recuperado de:
<https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/15-enfmitocon.pdf>
26/05/2021