



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad
mitocondrial

Gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease

Autor

Héctor Entrambasaguas Quesada

Directora

Sonia Emperador Ortiz

Facultad de Medicina

Departamento de Histología y Anatomía Humana

Junio 2019

ÍNDICE

• Resumen.....	3
• Introducción.....	5
➤ La mitocondria.....	7
❖ Función de la mitocondria.....	7
❖ La herencia mitocondrial.....	8
❖ Características de la genética mitocondrial.....	9
❖ Patología en la mitocondria.....	12
❖ Subtipos de patología genética mitocondrial.....	12
➤ Fenotipo mitocondrial.....	15
• Hipótesis y objetivos.....	16
• Material y métodos.....	17
• Resultados.....	17
➤ Manifestaciones gastrointestinales de la mutación m ₃₂₄₃ A>G.....	17
➤ Complicaciones gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.....	22
❖ Cáncer colorrectal.....	22
❖ Diabetes-sordera hereditaria materna (MIDD).....	25
❖ Síndrome de encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE).....	28
❖ Síndrome médula ósea-páncreas de Pearson.....	29
• Discusión y Conclusiones.....	31
• Agradecimientos.....	32
• Glosario con Abreviaturas.....	32
• Bibliografía.....	33
▪ ANEXO: Tabla 1, Tabla 2	

Resumen.

INTRODUCCION Y OBJETIVOS

Las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial siguen sin ser bien conocidas en nuestro medio, lo que hace que provoque un infradiagnóstico al no estar presentes en los algoritmos. Los objetivos de este trabajo son realizar una revisión bibliográfica sobre la relación que pueda llegar a existir entre la enfermedad mitocondrial y la patología digestiva.

MATERIAL Y METODOS

Hemos realizado búsquedas en las diferentes fuentes de artículos viables desde la universidad de Zaragoza, incluyendo PubMed, Cochrane Trip... y haciendo uso de los artículos ya disponibles (facilitados por el director del trabajo). A raíz de los materiales encontrados hemos realizado comparación para ver la relación existente o no de las diferentes patologías digestivas con la enfermedad mitocondrial.

RESULTADOS

Existe asociación entre la enfermedad mitocondrial y la patología digestiva, bien como sintomatología única (cáncer colorrectal), o dentro de complejos síndromes que pueden desviar nuestro pensamiento de este tipo de patología. Son múltiples las asociaciones entre mutación y enfermedad e incluso algunas pueden estar involucradas en más de un cuadro, mutación m.₃₂₄₃A>G, también conocida como mutación MELAS e implicada en otros cuadros (también cáncer colorrectal).

CONCLUSIONES

Son bastantes los estudios que defienden la presencia de patología digestiva en la enfermedad mitocondrial, pero coinciden que es algo infradiagnosticado en nuestro tiempo, ya sea por su elevada dificultad o los costosas pruebas que se necesitan para asegurarnos de que nos situamos ante este tipo de cuadro. Es algo que existe y que en futuros estudios puede ser la guía para abordar la sintomatología digestiva, bien encuadrada dentro de los síndromes en los que este tipo de enfermedad está implicada.

Palabras clave :

Enfermedad mitocondrial, aparato digestivo, mutación m.₃₂₄₃A>G, síntomas digestivos inexplicables, disfagia, dificultades en alimentación, complicaciones gastrointestinales.

Abstract

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

The gastrointestinal manifestations of mitochondrial disease are still not well known in our environment, which leads to an underdiagnosis because they are not present in the algorithms. The objectives of this work are to perform a bibliographic review on the relationship that may exist between mitochondrial disease and digestive pathology.

MATERIAL AND METHODS

We have searched the different sources of viable articles from the University of Zaragoza, including PubMed, Cochrane, Trip and making use of the articles already available (provided by the director of the work). As a result of the found materials, we have made a comparison to see the existing relationship or not of the different digestive pathologies with the mitochondrial disease.

RESULTS

There is an association between mitochondrial disease and digestive pathology, either as a single symptom (colorectal cancer) or within complex syndromes that can divert our thinking from this type of pathology. There are multiple associations between mutation and disease and even some may be involved in more than one picture, m.3243A> G mutation, also known as MELAS mutation and implicated in other pictures (also colorectal cancer).

CONCLUSIONS

There are many studies that defend the presence of digestive pathology in mitochondrial disease, but agree that it is underdiagnosed in our time, either due to its high difficulty or the expensive tests that are needed to ensure that we are facing this type of picture. It is something that exists and that in future studies can be the guide to address digestive symptoms, well framed within the syndromes in which this type of disease is involved.

KEY WORDS

Mitochondrial disease, digestive system, m.3243A> G mutation, unexplained digestive symptoms, dysphagia, feeding difficulties, gastrointestinal complications.

Introducción :

¿ Se relaciona adecuadamente la presencia de enfermedades inflamatorias intestinales en un contexto que incluya a la mitocondria en nuestros algoritmos diagnósticos ?

Sabemos que los defectos en las enzimas encargadas del transporte de electrones en la fosforilación oxidativa pueden afectar a cualquier tejido en mayor o menor grado, siendo aquellos órganos que más energía demandan los más vulnerables. Nos centraremos así en nuestra revisión en ver la patología a nivel gastrointestinal.

Como podemos observar (tabla 1) ^[16] el rango de patologías en las que está implicada la enfermedad mitocondrial es muy amplia y con nuestra revisión intentaremos dar más detalles sobre ella.

Las mitocondrias son componentes vitales de todos los tipos de células, estas enfermedades son generalmente multisistémicas y las manifestaciones clínicas muy variadas con solapamiento entre diversos síndromes (tabla 1). Prácticamente pueden afectar a casi cualquier órgano o tejido, pero fundamentalmente a aquellos que más dependen de la energía mitocondrial como son el sistema nervioso y el músculo cardiaco y estriado. Sin embargo, algunas enfermedades mitocondriales se caracterizan justo por lo contrario, por la afectación de un tejido único como el nervio óptico en la neuropatía óptica hereditaria de Leber o las células cocleares en la sordera mitocondrial. De cualquier forma, una asociación de síntomas implicando órganos no relacionados puede ser un primer indicio de patología mitocondrial.

En algunos casos es posible asignar una serie de síntomas a síndromes determinados pero, en general, no se puede delimitar con precisión porque el solapamiento de síntomas es muy frecuente y el curso y gravedad de los mismos varía en los diferentes individuos. Otras veces, principalmente en niños, los síntomas no están bien desarrollados y es muy difícil asociarlos a un síndrome determinado (anexos 1 y 2) ^[6-17]

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas más importantes de las enfermedades mitocondriales^[16]

Órgano/Tejido	Manifestaciones clínicas y de laboratorio	
Sistema Nervioso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Encefalopatía ▪ Ataxia cerebelar ▪ Convulsiones ▪ Mioclonías ▪ Accidentes cerebro-vasculares ▪ Retraso mental y psicomotor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demencia ▪ Neuropatía periférica ▪ Migrañas ▪ Ceguera cortical ▪ Depresión ▪ Epilepsia
Músculo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miopatía progresiva ▪ Intolerancia al ejercicio ▪ Mioclonías ▪ Debilidad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oftalmoplegia ▪ Ptosis palpebral ▪ Mioglobinuria
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Defectos en conducción cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiomiopatía
Ojo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atrofia óptica ▪ Retinitis pigmentaria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cataratas ▪ Diplopia
Oído	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sordera 	
Sangre	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia sideroblástica 	
Sistema endocrino	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ Diabetes insipidus ▪ Hipoparatiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotiroidismo ▪ Baja estatura
Intestino	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pseudo obstrucción intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vómitos
Páncreas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disfunción pancreática exocrina 	
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fallo hepático 	
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de Fanconi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fallo renal
Morfología muscular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibras rojo-rasgadas en biopsias musculares 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inclusiones paracristalinas en mitocondria
Histoquímica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibras Citocromo C Oxidasa (COX) negativas 	
Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disminución de actividad de complejos respiratorios y/o de enzimas respiratorios en biopsias musculares y/o fibroblastos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Defectos de ensamblaje del sistema OXPHOS
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidosis láctica en sangre ▪ Acidosis láctica en líquido cefalorraquídeo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipoglucemia

1. La Mitocondria.

Referidos como orgánulos de membrana poseen un pequeño tamaño de unas 0,4 a 1.1 μ m y de forma alargada. Las encontramos en casi todas las células eucariotas, variando en número desde decenas hasta miles de ellas. Además no son orgánulos estáticos, sino que son capaces de modificar su forma fusionarse y tienen poder de división y asociación con el citoesqueleto.

Señalamos también la presencia de una doble membrana, la externa y la interna, las cuales disponen de diferente estructura y composición. De fuera hacia dentro encontraremos un aumento de selectividad pues la membrana mitocondrial externa es muy permeable mientras que la interna es más caprichosa en la permisividad de paso de proteínas y otras moléculas.

Nos remontamos a la teoría endosimbiótica para señalar que la mitocondria es el único orgánulo que dispone de un sistema genético doble, tal es, que durante la evolución, una gran parte de los genes de una bacteria primitiva que culminó en las mitocondrias acabó en el núcleo. Información deducida de la similitud de dichos genes con genes bacterianos. Exceptuando los 13 polipéptidos surgidos del código de ADNmt. Casi la totalidad de las proteínas que ejercen función en la mitocondria las podemos encontrar en el citosol^[1]

1.1 Función de la mitocondria.

Es la encargada de diversas funciones fundamentales en el metabolismo del organismo pero si una cabe destacar es la producción de ATP. Lo hace mediante el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) el cual será diana de enfermedades sobre las que iremos hablando. Dicho sistema está formado por 5 complejos de unos 80 – 90 polipéptidos y que se encuentran en la membrana mitocondrial interna. Sistema que en los organismos aerobios lleva a cabo el paso final del metabolismo y la producción de energía.

Quedando el oxígeno (O_2) reducido a agua (H_2O) por acción de los electrones $NADH + H^+$ y el $FADH_2$ generado en el ciclo de Krebs, que son transferidos a través de los complejos del sistema oxphos, mediante reacciones de óxido-reducción. En el proceso, se bombea H^+ al espacio existente entre las dos membranas, y se genera un gradiente electroquímico, energía que se emplea en generar ATP a partir de $ADP + Pi$ en el proceso de retorno de protones a la matriz mitocondrial.

Otras funciones destacadas se recogen en la siguiente enumeración .

1. β Oxidación de los ácidos grasos
 2. Ciclo de la Urea
 3. Metabolismo de los aminoácidos
 4. Homeostasis del Ca^{2+}
 5. Biosíntesis del grupo Hemo.
 6. Encargadas de eliminar las especies reactivas del O_2 (ROS)
- [...]^[1]

1.2 El Genoma mitocondrial

El hecho de poseer un sistema genético propio hace a nuestros orgánulos muy interesantes a la hora de abordar patologías en los que están implicados.

Ostentan su propio ADN, conocido como el ADN mitocondrial (ADNmt) pero dependen también del sistema genético nuclear (ADNn).

El ADNmt consiste en una doble cadena de morfología circular con 16569 pares de bases con información para 37 genes. Codificando para 13 ARNm, resultando el mismo número de subunidades de los complejos del sistema OXPHOS, además de 22 ARNt y 2 ARNr.

Observamos en las mitocondrias un modo de replicación ya conocido, en una única dirección , asimétrica con dos orígenes de replicación O_{heavy} y O_{light} correspondientes a las cadenas pesada (*Heavy*) codificando 28 genes y ligera (*Light*) únicamente para 9 genes.

El comienzo de la replicación se sitúa en O_{heavy} , llevado a cabo por la gamma (γ)

ADN polimerasa colaborando con un cebador el cual sintetiza la primasa, un tipo de ARN polimerasa que sintetiza pequeños fragmentos de ARN, de unos 10 nucleótidos (los cebadores) complementarios a la hebra de ADN que se copia durante la replicación. Y que son necesarios para que la ADN polimerasa III tenga un punto de partida en la síntesis^[1].

1.3.- Características de la genética mitocondrial^[1-18]

- Herencia exclusiva vía materna ya que las copias de ADNmt de los espermatozoides son eliminadas precozmente.
- La poliplasmia gracias a la que existen de 2 a 10 copias por mitocondria y de 1000 a 10.000 copias en total en cada célula. Debido a una alta tasa de mutación se pueden producir mutaciones durante el desarrollo en el organismo ya formado dando origen a dos poblaciones diferentes de ADNmt, que denominaremos *wild type* y mutante ,término conocido como heteroplasmia. Mediante esto somos capaces de razonar el por qué el ADNmt puede llegar a estar mutado en unos tejidos así como ser normal en otros, incluso únicamente en ciertas células, fenómeno que queda reflejado clínicamente como una afectación heterogénea pudiendo observar intensidades distintas de los mismos síntomas en diferentes tejidos.
- Tasa de mutación elevada (TME). Nuestro ADNmt es muy vulnerable y su TME es 10 a 20 veces superior a la del ADNn. Esto se debe a varios factores recogidos en el siguiente esquema.



Factores que provocan esa elevada tasa de mutación, entre interrogantes y resaltado el envejecimiento porque todavía no se conoce con seguridad pero podría estar implicado.

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

- Segregación mitótica : a propósito del azar por el cual las moléculas de ADNmt se dividen al azar entre las mitocondrias hijas, y éstas a su vez durante la mitosis de la célula. Por ello podemos encontrar diferentes genotipos desde el homoplásmico normal hasta el homoplásmico mutante, pasando por el heteroplásmico con un porcentaje cambiante de mutación. Influyendo esto por consiguiente en el nivel de alteración de la célula.
- Expresión umbral : al haber varias copias, se puede mantener la actividad del sistema OXPHOS hasta cierto límite en el que convivirán tanto ADNmt no mutado como el no mutado (cada cual su porcentaje). Un valor estimado en un 10% normalmente aunque variable, destacando un umbral mayor en tejidos de alto consumo energético como el sistema nervioso o el músculo. En la figura 1 se muestra un ejemplo de la correlación entre dos poblaciones de ADNmt y su expresión fenotípica según el nivel umbral.

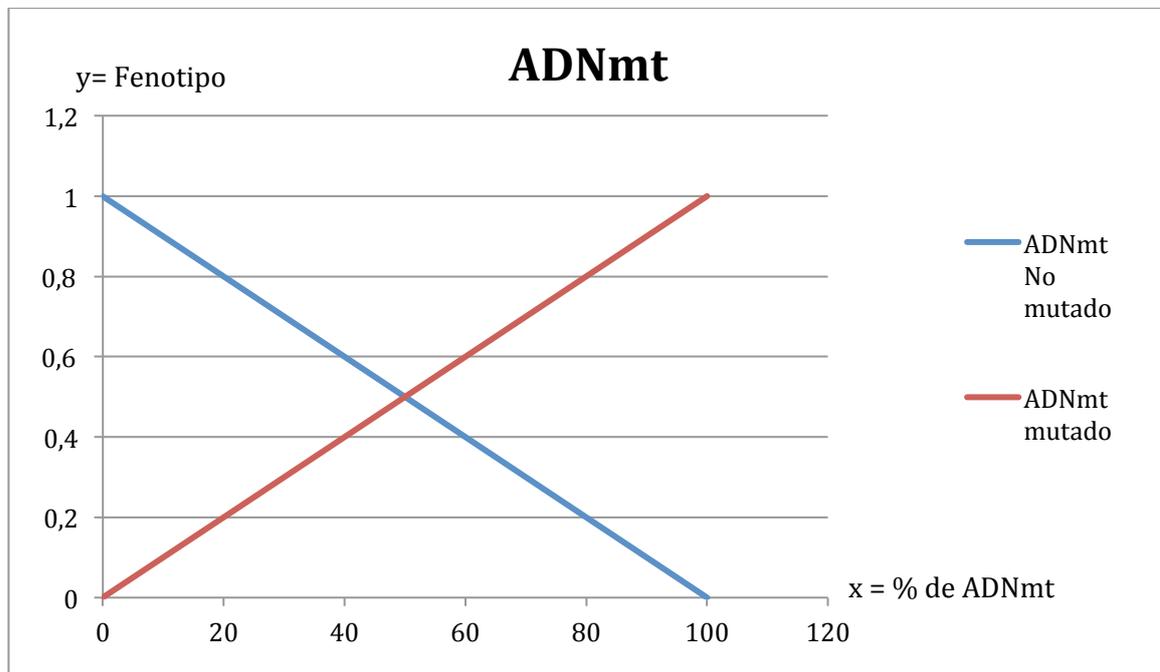
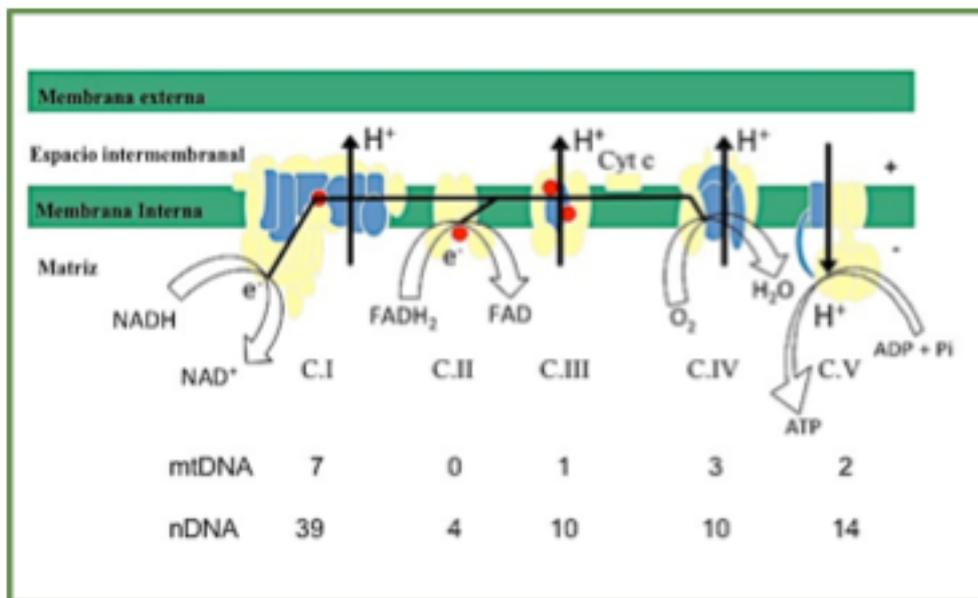


Figura 1.-Explicación al porcentaje de mutación y capacidad de mantenimiento de las actividades del sistema OXPHOS. En rojo el ADNmt mutado en aumento según descende (en azul) el ADNmt no mutado. Según la situación de nivel umbral nuestro genotipo podrá dar lugar a un fenotipo patológico o no. De esta manera comprendemos la existencia de la convivencia de ADNmt mutado y no mutado. Un ejemplo parecido es el sistema de amplificación genética en ciertas enfermedades hereditarias como el X frágil (elaboración propia)

Son solo 13 los polipéptidos que se ven comprometidos por las mutaciones en el ADNmt (Figura 2). Éstos participan en el sistema OXPHOS, y son los complejos I, III, IV y V los afectados. Por lo que la manifestación fisiopatológica que van a tener en común, a nivel celular acarreará una síntesis insuficiente de ATP.

Incidimos en que la célula continuará funcionando si disponemos de cierto nivel de heteroplasmia o incluso si las mutaciones en estado de homoplasmia no provocan un bloqueo total de la actividad de uno de los complejos. De estas dos formas puede mantenerse, aunque parcialmente, la síntesis de ATP^[1]



- Figura 2.- Esquema del sistema de fosforilación oxidativa. En azul se representan las subunidades codificadas en el ADN mitocondrial y en amarillo las codificadas en el ADN nuclear. Puntos rojos: coenzima Q. C.I a V: Complejos I al 5. En la parte inferior número de subunidades codificadas en uno u otro genoma^[2].

Entenderemos como complejos:

- CI: NADH deshidrogenasa-ubiquinona reductasa
- CII : Succinato deshidrogenasa
- CIII : Ubiquinona-citocromo c oxidorreductasa
- CIV : Citocromo oxidasa
- CV : ATP sintasa

1.4.- Patología en la mitocondria.

Siendo el fundamento semiológico en un amplio conjunto de enfermedades y síndromes nuestro orgánulo incidiremos en la necesidad de una correcta síntesis de las proteínas de las cuales se encarga.

Las enfermedades mitocondriales son un amplio grupo de trastornos, debidos a defectos en el sistema OXPHOS, que tienen en común el estar producidos por una deficiencia en la biosíntesis de ATP. Una biogénesis bajo el control de los dos sistemas genéticos de la célula (nuclear y mitocondrial), pueden estar causadas por mutaciones en ambos ADNs y mostrar distintos patrones de herencia: materna, para el ADNmt, o mendeliana (autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada a cromosoma X),

Las primeras mutaciones datan de 1988. Desde entonces, el número de mutaciones encontradas en este genoma ha crecido enormemente, aunque alguna de ellas sólo se ha presentado en un único paciente. Asimismo, se han descrito muchas mutaciones en genes de proteínas mitocondriales codificadas en el ADNn que participan en el mantenimiento y expresión del ADNmt, y en la composición y formación del sistema OXPHOS. Enfermedades que presentan una gran variabilidad fenotípica, con manifestaciones clínicas que afectan a distintos órganos y tejidos por lo que su estudio requiere la participación de diferentes especialistas que aporten datos clínicos, morfológicos, bioquímicos y genéticos que permitan un diagnóstico correcto.

1.5.-Subtipos de patologías genéticas mitocondriales

1.5.1.- Patología a partir del ADNmt

- ❖ Cualquier mutación defectiva en cualquiera de los genes codificados en el ADNmt, ya sea de los 13 que codifican polipéptidos o de los otros 24, puede causar patología.

La patología genética del ADN mitocondrial es víctima de ciertas peculiaridades respecto a las clásicas enfermedades genéticas.

Las enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones en el mtADN son un grupo de patologías que tienen como característica común el estar producidas por una deficiente síntesis de ATP, puesto que este ADN solamente codifica proteínas componentes del sistema OXPHOS y los ARNs necesarios para su síntesis. Por tanto, dentro de las enfermedades debidas a defectos en el metabolismo mitocondrial, son enfermedades producidas concretamente por defectos en la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa,

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

que afectan a los componentes de los complejos multienzimáticos I, III, IV y/o V. Las primeras mutaciones en el ADNmt que causan enfermedades humanas se describieron en 1988 y desde entonces el número de mutaciones y el espectro de enfermedades asociadas ha crecido de modo espectacular.

Como las mitocondrias son componentes vitales de todos los tipos de células, estas enfermedades son generalmente multisistémicas y las manifestaciones clínicas muy variadas con solapamiento entre diversos síndromes (Tabla 1). Prácticamente pueden afectar a casi cualquier órgano o tejido, pero fundamentalmente a aquellos que más dependen de la energía mitocondrial como son el sistema nervioso y el músculo cardiaco y estriado. Sin embargo, algunas enfermedades mitocondriales se caracterizan justo por lo contrario, por la afectación de un tejido único como el nervio óptico en la neuropatía óptica hereditaria de Leber o las células cocleares en la sordera mitocondrial. De cualquier forma, una asociación de síntomas implicando órganos no relacionados puede ser un primer indicio de patología mitocondrial.

En algunos casos es posible asignar una serie de síntomas a síndromes determinados pero, en general, no se puede delimitar con precisión porque el solapamiento de síntomas es muy frecuente y el curso y gravedad de los mismos varía en los diferentes individuos. Otras veces, principalmente en niños, los síntomas no están bien desarrollados y es muy difícil asociarlos a un síndrome determinado.

En cualquier caso, el diagnóstico de estas enfermedades depende de los resultados obtenidos en diversos tipos de análisis (clínicos, laboratorio, hitoquímicos, Bioquímicos y genéticos) por lo que hace falta la participación de diversos especialistas. El espectro de fenotipos relacionados con mutaciones en el ADNmt está aumentando continuamente y es posible que muchos fenotipos con presentación clínica muy suave queden sin diagnosticar si no llegan a parecerse a verdaderos síntomas mitocondriales. También es posible que el ADNmt juegue un papel muy importante en enfermedades neurodegenerativas muy importantes como cáncer, diabetes, etc.

En este capítulo clasificaremos las enfermedades mitocondriales de acuerdo con las características genético-moleculares de las mutaciones que las causan a pesar de que, en algunos casos, una misma mutación pueda dar lugar a fenotipos clínicos diferentes. Así, las enfermedades producidas por daños en el ADNmt se pueden dividir en tres grandes grupos según estén asociadas a mutaciones puntuales, a reorganizaciones o a disminución de número de copias de ADNmt.

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

Procedemos a señalar ejemplos de patología por afectación del ADNmt (Figura 3)

- ❖ Enfermedades debidas a mutación en subunidades proteica
 - Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)
 - Síndrome NARP (Neuropatía ataxia y retinopatía pigmentaria)
 - Síndrome de Leigh de herencia materna

- ❖ Enfermedades debidas a mutaciones en genes que forman parte de la maquinaria de traducción mitocondrial (ARNr y ARNt). Estas van a afectar indirectamente a todas las proteínas mitocondriales y también pueden interferir en los procesos de Splicing.
 - Síndrome de MERRF
 - Síndrome de MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and strokes)
 - Sordera neurosensorial no sindrómica e inducida por aminoglucósidos
 - Diabetes de herencia materna con sordera.

- ❖ Enfermedades por deleciones del ADNmt. En este tipo de mutaciones encontraremos una deleción de un número determinado de pares de bases Esto provoca la ausencia de varios genes dando lugar a patologías como :
 - Síndrome de Kearns Sayre (SKS)
 - Síndrome de Pearson
 - CPEO (Síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica)

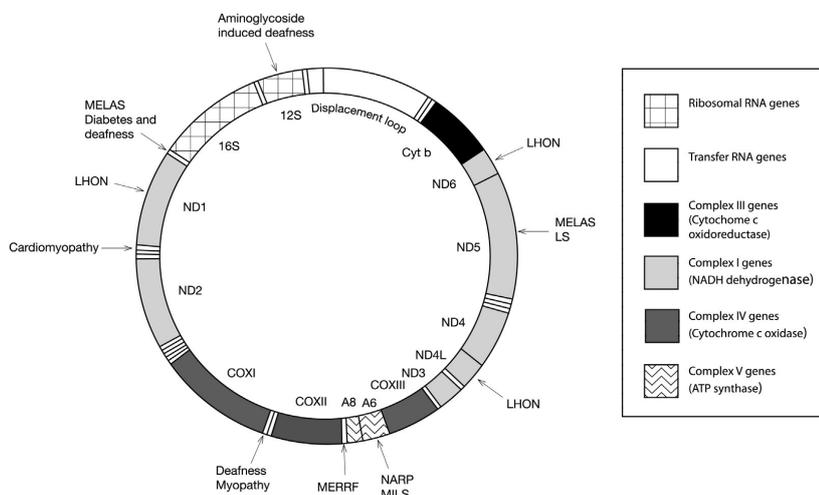


Figura 3.- Diagrama del genoma humano mitocondrial y los locus de mutación que conducen principalmente hacia fenotipos clínicos patológicos importantes^[3].

1.5.2 Patología a partir del ADNn.

Pueden ser por cualquier tipo de herencia típica de los genes nucleares: autosómica recesiva o dominante, ligada a X, etc. Los mecanismos de acción son variados, ya que involucran proteínas muy diversas. Se conocen hasta el momento unos 1500 genes nucleares capaces de causar enfermedades relacionadas con la mitocondria^[3-18].

En este grupo encontraremos las enfermedades asociadas a depleción del ADNmt. Éstas forman un grupo heterogéneo, de herencia autosómica recesiva generalmente, y se asocian a una reducción global muy significativa del número de copias de ADNmt.

Se estima que para causar patología debe estar por debajo del 30% con respecto a los controles sanos, lo cual no es del todo exacto,. Los genes afectados codifican para proteínas necesarias para la homeostasis mitocondrial e implicados en el mantenimiento del ADNmt.

He aquí algunos ejemplos de otras patologías mitocondriales causadas por mutaciones en genes nucleares^[4]

- Síndrome de Leigh: Múltiples genes involucrados: SCO1, SCO2, COX10, COX15, NDUFS...
- MNGIE (Encefalopatía mio-neuro-gastrointestinal): gen TYMP.
- Otros síndromes de depleción mitocondrial: genes POLG1, twinkle, TK2, DGUGK, SUCLA2, SUCLG1.
- Síndrome de Alpers: Mutaciones en la ADN polimerasa G subunidad 2.
- Atrofia óptica dominante (ADOA): OPA1.

2.Fenotipo de la enfermedad mitocondrial

Independientemente de si el error proviene del ADNmt o del ADNn, podremos ver características comunes.

Hay diversas formas de manifestación, de forma multisistémica y con un gran abanico de fenotipos. Los síntomas serán recogidos en síndromes más o menos característicos con la posibilidad de solaparse distintas enfermedades. En ocasiones no están desarrollados en su totalidad (niños). Además existe la circunstancia de encontrar fenotipos diferentes a raíz de una misma mutación, tanto como de un mismo síndrome ser causado por diversos genes^[1].

¿ Qué características nos sugerirían patología mitocondrial ?

➤ Clínica:

- Implicación de órganos y sistemas sin relación aparente explicable por los síndromes típicos. Preferencia por tejidos con alto consumo energético (músculo, tejido nervioso, medula ósea, oído, ojo, corazón).

➤ Bioquímica:

- Elevación crónica de lactato, en plasma y opcionalmente en líquido cefalorraquídeo, junto a la elevación de la ratio molar lactato/piruvato.
- Posibles alteraciones en coenzima Q, folato, cuerpos cetónicos, aminoácidos, glucosa, carnitina, creatinina, urea, amonio y ácidos grasos no esterificados.
- Déficit en la medición de la actividad de alguno o varios complejos de la cadena respiratoria (diversos métodos).

➤ Anatomía patológica:

- Presencia de fibras rojo rasgadas (RRF) en los estudios morfológicos (tinción con tricrómico de Gomori).
- Presencia de fibras no reactivas o hiporreactivas a la tinción histoquímica de la citocromo c oxidasa (COX) o para la reacción para la succinato deshidrogenasa (SDH)

➤ Estudios genéticos:

- Los pacientes resultarán positivos para mutaciones en el ADNmt o en el ADNn, mutaciones que serán causantes de patología.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Conocer la relación entre la enfermedad mitocondrial incidiendo sobre el campo del tubo digestivo y su patología, realizando una síntesis o comparativa de los diferentes casos expuestos en los que incurran las relaciones buscadas.

Los objetivos de este trabajo son :

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

- Repasar la patología mitocondrial y la existencia de enfermedades producidas por mutaciones en genes cuya diana sea el aparato digestivo.
- Incidir sobre la diferencia en enfermedades cuya diana sea sólo el aparato digestivo en contraposición con aquellas en las que nuestro objetivo de búsqueda sólo conforme una pequeña parte del síndrome completo.
- Revisar el estado actual de la interrelación entre las mutaciones y su participación ya sea en uno o varios cuadros que nos atañen.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas en bases de datos: Pubmed, Science Direct, Cochrane, Elsevier y Trip. Los artículos revisados fueron seleccionados tratando de ser actuales para tener una visión contemporánea de la patología gastrointestinal en las mutaciones mitocondriales, estaban en inglés y español, y, de manera excepcional, se seleccionaron algunos artículos más antiguos considerados relevantes que eran de especial interés para ayudar a describir ciertos aspectos del trabajo y que hacían referencia a cosas descritas ya desde hace tiempo. Se realizaron descripciones y comparaciones sobre los hallazgos en las diferentes fuentes y se utilizaron tablas y figuras para la mejor comprensión de algunos detalles fundamentales.

Las búsquedas bibliográficas se completaron con una búsqueda manual de artículos y páginas en internet que se consideraron de interés, así como la consulta de libros.

RESULTADOS.

1.-Manifestaciones gastrointestinales de la mutación m₃₂₄₃A>G

Encontrada en 1990 como la base molecular del síndrome MELAS. Se localiza en el gen MT-TL₁ y es la mutación mitocondrial patológica más común^[6,7], conocida como la mutación MELAS.

La diabetes de herencia materna (MIDD) también es causado por esta mutación y es más frecuente^[6].

Implicación gastrointestinal de los portadores de la mutación m.₃₂₄₃A>G.

Encontramos disfagia y problemas gastrointestinales de manera relativamente frecuente en pacientes con enfermedades mitocondriales, incluyendo portadores de esta mutación. Sin embargo la frecuencia exacta y la severidad de estos síntomas no ha sido determinada^[6].

En un estudio sobre portadores de esta mutación realizado por de Laat, P.Zweers, H. E.E.^[6], el 61% de los sujetos tuvieron problemas gastrointestinales. Estos fueron, después de las pérdidas de audición, los síntomas más frecuentemente comunicados de la mutación m.₃₂₄₃A>G utilizando la Escala de Enfermedad Mitocondrial del Adulto de Newcastle (NMDAS). La NMDAS es, sin embargo, un instrumento no específico para estudiar los problemas gastrointestinales.

Previamente en una cohorte de pacientes con MIDD, se encontró una alta prevalencia de estreñimiento y/o diarrea (88%).

Problemas gastrointestinales más graves como la pseudo-obstrucción, estreñimiento que requirió cirugía y pancreatitis han sido descritas en pacientes portadores de la mutación m.₃₂₄₃A>G, aunque la incidencia en estos pacientes continúa siendo desconocida.

La disfagia en la enfermedad mitocondrial ha sido descrita en muchos estudios los cuales es difícil compararlos debido a las diferentes definiciones y métodos de estudio.

En pacientes con la mutación m.₃₂₄₃A>G, la incidencia varía desde el 18% en un estudio que utilizó el NMDAS para puntuar la disfagia, hasta un 38% en un estudio cuyo diseño utilizó un abordaje más específico.

También talla baja y bajo peso son descritos frecuentemente en pacientes con enfermedad mitocondrial. Pacientes que sufren MIDD tienen un índice de masa corporal (IMC) más bajo comparado con otros pacientes diabéticos.

Tanto para disfagia como para problemas gastrointestinales se ha propuesto una relación con el bajo peso y riesgo de malnutrición dentro del ámbito de la enfermedad mitocondrial pero nunca ha sido probado.

Recogemos datos de este estudio que se centra en la disfagia y problemas gastrointestinales en una cohorte de portadores de la mutación m.₃₂₄₃A>G e identifican los síntomas que concuerdan con el decrecimiento del IMC y el incremento del riesgo de malnutrición^[6].

Evaluación de los síntomas gastrointestinales.

En el estudio nos informan que todos los pacientes recibieron el cuestionario de de síntomas gastrointestinales. Un autocuestionario que contenía 16 ítems con respecto a la

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

existencia de enfermedad gastrointestinal durante las cuatro semanas previas. Muchos de los síntomas estaban puntuados en una escala de 7 puntos (*Likert*) en la que el 0 indica sín síntoma y 6 sintomatología extrema. La pregunta final del cuestionario era una escala de 50 puntos donde se recoge la carga general de los síntomas gastrointestinales.

En el estudio vimos que además añadieron preguntas específicas de disfagia y frecuencia de las deposiciones. El Malnutrition universal Screening Tool (MUST) lo utilizaron para recoger las medidas antropométricas y cribar el riesgo de malnutrición.

Se compararon los datos antropométricos de sujetos de la misma edad procedentes del Dutch Central Bureau of Statistics 2011 (n=2034) con una base de datos de referencia alemana proveniente del cuestionario de síntomas gastrointestinales.

Análisis de la mutación.

Los niveles de heteroplasmia de la mutación m.₃₂₄₃A>G fueron determinados en células urinarias epiteliales, ya que estudios previos han demostrado que es el mejor tejido no invasivo disponible para probar el nivel de heteroplasmia de la mutación m.₃₂₄₃A>G, en todos los participantes utilizando la tecnología *Pyrosequencing*TM[6]

La reacción de pirosecuenciación de dicha mutación tuvo una precisión del 1,5% y la mutación fue detectada a partir de un nivel del 5% de heteroplasmia.

La detección límite para la mutación la determinaron en diluciones seriadas de una muestra que contenía esta mutación con ADNmt *wild type*.^[6]

Síntomas Gastrointestinales.

En las cuatro semanas previas a responder el cuestionario, 79 portadores (86%) sufrieron al menos un síntoma gastrointestinal. Casi la totalidad de los síntomas gastrointestinales estudiados tuvieron una mayor frecuencia y severidad en los portadores de la mutación m.₃₂₄₃A>G en comparación con el promedio de la población alemana (figura 4)

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

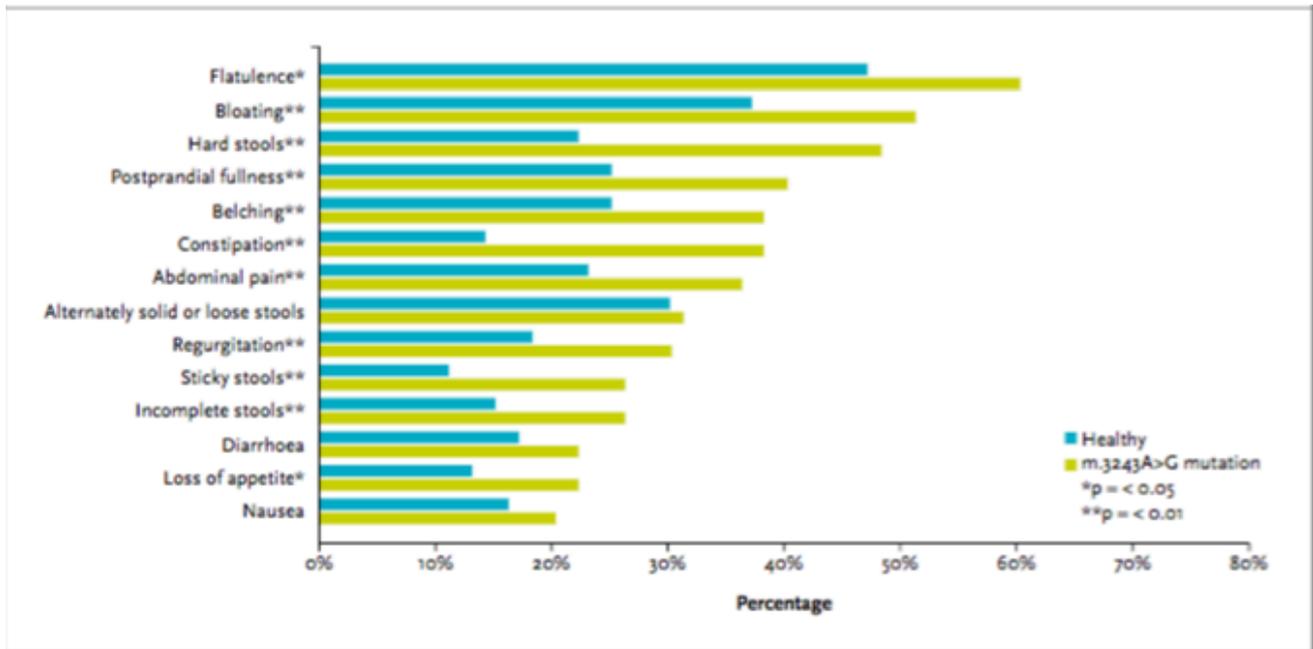


Figura 4.- Síntomas gastrointestinales en portadores de m.3243A>G y los controles sanos alemanes.^[6]

Los problemas más frecuentes fueron hinchazón heces duras y flatulencia. Nauseas y diarrea y alternancia entre heces sólidas y líquidas fueron también comunes pero no se encontraron diferencias significativas en éstos últimos entre el grupo portador y el grupo control.

En el estudio descubrieron que sufrieron heces duras o estreñimiento el 48% y 38% de los portadores respectivamente mientras que en los controles sólo comunicaron estos síntomas un 22% y 14% respectivamente. ($p < 0,001$).

El catorce por ciento de los pacientes utilizó laxantes y un 44% tuvo una frecuencia deposicional de menos de 1 vez al día.

En general, el 69% de los portadores de la mutación m.3243A>G comunicaron uno o mas síntomas relacionados con el estreñimiento (uso de laxantes, frecuencia deposicional <1 al día, heces duras y/o estreñimiento confirmado)^[6]

La puntuación promedio de severidad de los problemas gastrointestinales fue 10,7 ($\pm 11,9$) en un rango de 0-50. Los portadores con un IMC < 20 ($n=13$) ($p=0,028$) y portadoras ($p=0,009$) tuvieron mayor puntuación en la escala de severidad.

Pacientes con plenitud postprandial ($p=0,045$) o vómitos ($p=0,048$) tuvieron un IMC más bajo en comparación con portadores sin estos síntomas específicos.

La severidad de los problemas gastrointestinales no fue clínicamente relevante en relación con el IMC (coeficiente de correlación de Pearson -0,152, $p=0,013$).

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

Los síntomas más severos (5,6 o 7 puntos en la escala) fueron : heces duras (14%), estreñimiento (11%) flatulencias (11%) e hinchazón (10%), todos los cuales fueron de manera significativa más frecuentemente clasificados como severos en los portadores que en los controles. También de manera significativa fueron calificados como graves con mayor frecuencia ; regurgitación (8%), plenitud postprandial (9%), eructos (10%), disfagia para sólidos (2%) tenesmo (8%) y heces pegajosas (7%).

Un paciente en esta cohorte tuvo pancreatitis en el pasado, y dos pacientes dos cirugías por estreñimiento grave^[6].

No hubo correlación entre los niveles de heteroplasmia en UEC y los síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas frecuentes comunicados en pacientes portadores fueron miopatía y diabetes, cuya presencia y gravedad no tuvo relación significativa con los problemas gastrointestinales.

Disfagia.

En el estudio observaron como un 21% de los portadores de la mutación m.3243A>G tuvieron problemas al tragar. Sin embargo cuando preguntaron específicamente por todos los sub-ítems del NMDAS que recogía el apartado “tragar” en el cuestionario esta frecuencia era mucho más elevada (45%)^[6].

Utilizando el cuestionario de síntomas gastrointestinales, la disfagia parece ser un problema frecuente (33%), pero de escasa gravedad. Los líquidos fueron menor problema que los sólidos. Las dos diferencias tanto para líquidos como para sólidos fueron significativas entre portadores y controles ($p=0,008$ y $p= 0,001$ respectivamente)(Figura 5).

En este estudio no se encontraron diferencias significativas en el IMC en portadores con disfagia en comparación con portadores sin disfagia.

En seis portadores con quejas más graves acerca de problemas en tragar líquidos hubo una diferencia significativa en el IMC. Sin embargo, los portadores sin problema para tragar líquidos presentaron un promedio de IMC de 24,1 ($\pm 5,5$). Por el contrario los portadores que presentaron dichos problemas tuvieron un promedio mas bajo en su IMC, 20,7% ($\pm 3,1$) ($p=0,046$).

Estos porcentajes son sustancialmente más elevados a los que recogió el grupo del doctor Xenia B. en 2004, cuyos hallazgos quedaban alrededor del 10%^[7].

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

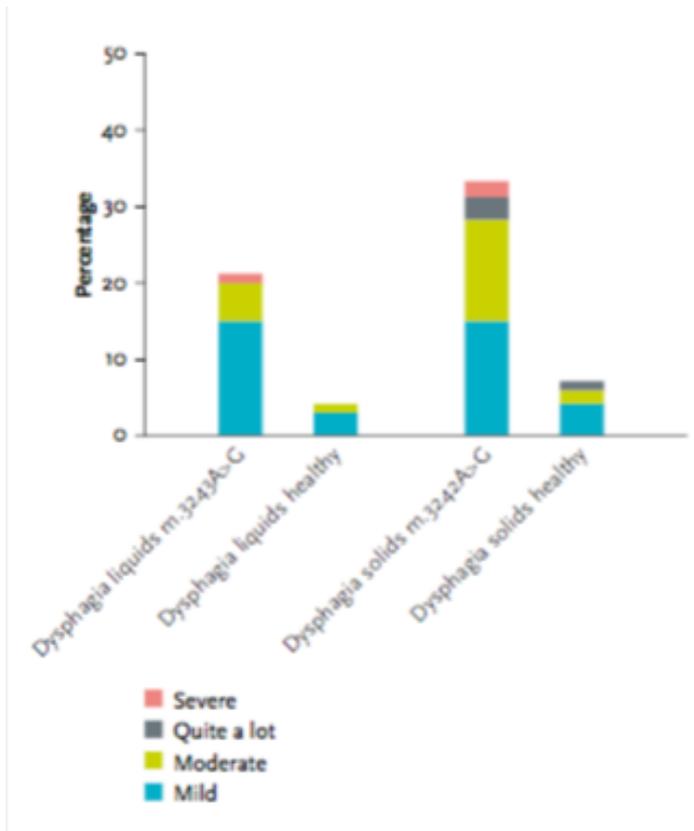


Figura 5.- Disfagia en sólidos y líquidos en portadores de m.3243A>G y controles sanos alemanes.^[6]

2.-Complicaciones gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

2.2-Cáncer colorrectal.

Otro apartado que deberíamos destacar en nuestra revisión es la relación con el cáncer, una enfermedad cada vez más prevalente en nuestra sociedad y la actual batalla de la comunidad médica.

Abordando el estudio del doctor Gatallica Z. se llegó a la conclusión de que el número de mitocondrias mostró un incremento en el elevado metabolismo de células como las del corazón y los músculos, además de que cantidades adecuadas de energía fueron una condición previa necesaria para la rápida proliferación no controlada de células cancerosas^[8]. El número de mitocondrias, lógicamente se incrementó en los tejidos de cáncer.

Sin embargo, las investigaciones de la tuvieron consecuencias diferentes o incluso contrarias. Muchos factores, como las intervenciones farmacológicas, el sistema inmunitario del cuerpo, la mutación génica, la heterogeneidad de las células cancerosas y la ciencia de la nutrición, limitaban la proliferación de las células cancerosas.

Utilizaron el número de copia del mtDNA como biomarcador independiente para evaluar el

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

riesgo y el pronóstico del cáncer colorrectal pero fue inapropiado. Aunque podría ser más significativo usarlo como el indicador del metabolismo energético de los cánceres. Propusieron que estudios adicionales deben centrarse en la asociación entre el número de copias del mtDNA y el metabolismo energético, la angiogénesis y la proporción de células apoptóticas in vivo.

Como ya hemos visto y muy bien remarca en su estudio el doctor Shuwen^[8] la expresión de los genes mitocondriales necesitaba la ayuda de los genes nucleares.

Vías de señalización celulares inversas demostraron la capacidad del ADNmt para provocar cambios en el ADNn. El número de mitocondrias aberrantes también se ha propuesto en el nivel de respuesta al estrés y el metabolismo energético de los cánceres. Se encontraron variaciones de los sitios de mutación y la frecuencia de mutación de mtDNA en los tejidos de la CCR. Esta fue una gran disparidad en las literaturas relacionadas y los resultados de la investigación debido a que la población del estudio tenía diferentes nacionalidades, géneros, edades y ambiente socioeconómico. Respaldamos que las variaciones de los sitios de mutación y la frecuencia de mutación del mtDNA podrían utilizarse como indicadores auxiliares para evaluar el riesgo y el pronóstico del Cáncer colorrectal. Pero se deben llevar a cabo estudios de cohortes independientes con un tamaño de muestra adecuado para reducir la posibilidad de que los factores de confusión sean los resultados de la asociación.

El D-loop (ver en figura 3) fue la región que utilizaron como control para regular la replicación y la expresión del genoma mitocondrial pero la expresión del genoma mitocondrial fue controlada por ADN nuclear. La relación entrelazada entre el mtDNA y el ADN nuclear no estaba clara. Eran grandes las incertidumbres sobre la asociación entre las variaciones del genoma mitocondrial y el riesgo y el pronóstico en los CCRs. Con el desarrollo de la tecnología de Bioinformática y secuenciación de genes, podrían llegarse a encontrar evidencias novedosas para el ADNmt como el factor de riesgo y pronóstico en los CCRs mediante la decodificación de la base biológica molecular de la génesis tumoral y la progresión y complejas normativas redes de componentes moleculares que interactúan en el futuro. Además, hubo varios factores de inter-referenciación del pronóstico de los CCRs incluyendo:

- Las opciones de tratamiento
- La condición del paciente
- Las etapas del cáncer
- El comportamiento biológico de los cánceres en las investigaciones e

investigaciones de distintos tipos de cáncer colorrectal

Una vigilancia continua y dinámica de los cambios del ADNm fue la dirección de estudio adicional para predecir el valor y el papel del ADNmt.

Estudios recientes han demostrado que la inestabilidad de microsatélites del genoma nuclear fue el indicador del pronóstico de los CCRs.

En otro estudio encabezado por el Dr. Dindyal se observaron alteraciones que suscitaban la relación de la mutación m.₃₂₄₃A>G con el cáncer colorrectal^[10].

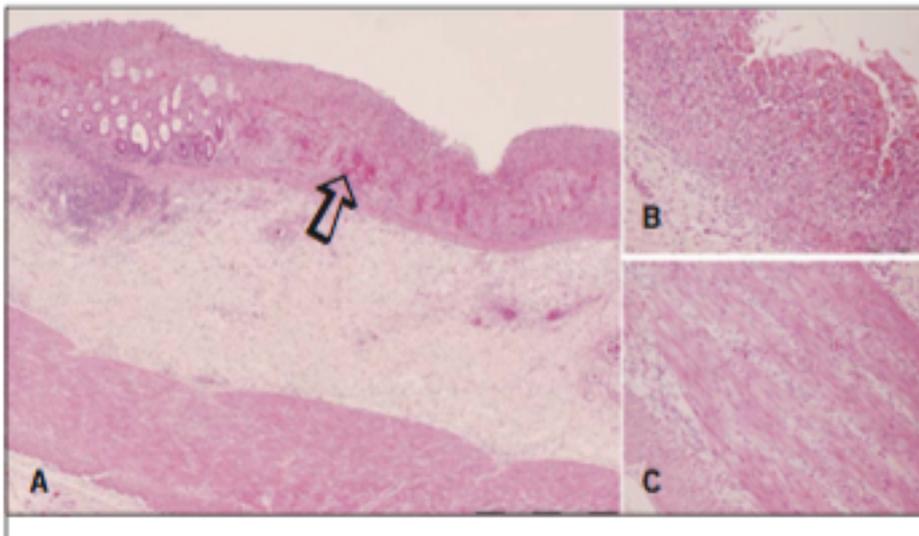


Figura 6.- Aspectos histológicos del colon: necrosis mucosa isquémica de grosor parcial a completo (flecha) y edema submucoso (aumento de x10) (A); Necrosis hemorrágica de la mucosa en áreas (aumento x20) (B), y extensión de la inflamación y edema en la musculatura propia (aumento x20) (C)^[10].

Volviendo al estudio del Dr Shuwen^[12] proponen que el mtMSI puede actuar como un predictor interesante para evaluar el pronóstico de los CCRs. Investigaciones en este campo fueron relativamente insuficientes, aunque sí que encontraron apoyo en el estudio del Dr M. Srdjan^[20] Además, el sistema de reparación y daño del ADNm era esencial para la integridad y estabilidad del genoma principal. Sus factores relevantes como Tfam, POLG y OGG1 pueden proporcionar pistas para la evaluación del riesgo y el pronóstico de los CCRs en futuros estudios^[20].

Además, existían más evidencias empíricas para apoyar la hipótesis de que el ADNmt y la disfunción mitocondrial podrían actuar como iniciador de la carcinogénesis.

Investigaciones intensivas demostraron que uno o varios mecanismos como la variación del ADNmt, la dinámica mitocondrial, el aumento excesivo de la cantidad, los defectos enzimáticos mitocondriales y la señalización retrógrada mitocondrial podrían aportar

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

cambios en el genoma que alterasen la morfología y función de la célula, incidiendo así en procesos como la producción de ATP, la homeostasis del calcio, la integración del metabolismo, la regulación de la apoptosis y, eventualmente, la formación tumoral.

El ADNmt y la disfunción mitocondrial desempeñan un papel vital en la iniciación y progresión de las neoplasias malignas y la focalización del ADNmt podría ser una estrategia potencial para el desarrollo de la terapia selectiva contra el cáncer^[12].

2.3.-Diabetes-sordera hereditaria materna

Durante mucho tiempo se ha reconocido que la hipoacusia y la diabetes mellitus insulino-dependiente a menudo representaban disfunción mitocondrial. Ahora se sabe que el síndrome de la diabetes-sordera hereditaria materna (MIDD) es causado por las variantes patógenas en los genes MT-TL1, MT-TE y MT-TK^[10].

Los individuos afectados típicamente tienen inicio de síntomas a mediados de la edad adulta, aunque la edad de inicio puede variar desde la niñez hasta la edad adulta tardía. La hipoacusia tiende a aparecer antes que la dependencia de insulina. La distrofia retiniana macular también puede desarrollarse en individuos afectados, aunque el deterioro de la visión es raro.

Otras manifestaciones posibles incluyen:

- Calambres musculares y debilidad
- Miocardiopatía
- Enfermedad renal
- Afectación del tracto gastrointestinal (particularmente estreñimiento)
- Convulsiones.

En un estudio encabezado por el Dr. L. Cataldo se encontraron alteraciones en la biopsia muscular del paciente tales como un aumento de la variabilidad de los diámetros dado por la presencia de fibras levemente atroficas, aumento de núcleos centrales y presencia de fibras con material granular subsarcolemal de tinción basófila?? con la hematoxilina y tinción rojo/púrpura tricrómica de Gomori, mostrando reacción intensa con NADH. Se encontró un aumento moderado en la cantidad de lípidos presentes en el sarcoplasma(Figura7).

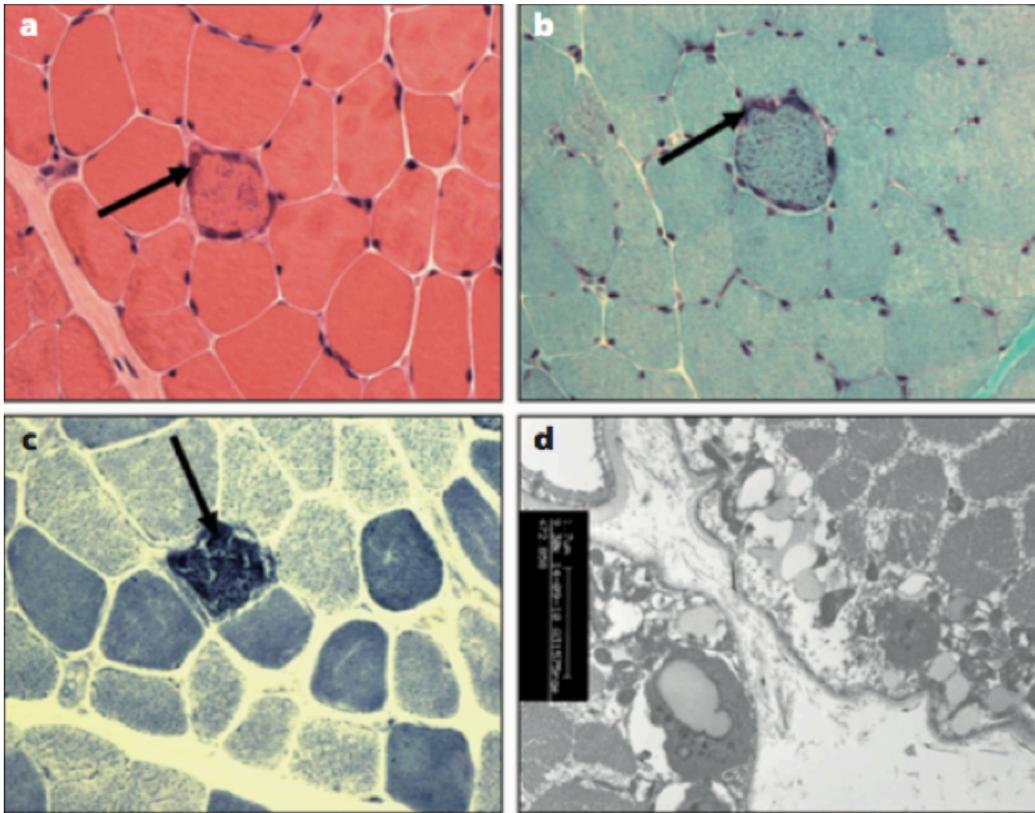


Figura 7.-Microscopia de biopsia muscular de la paciente con MIDD. corte transversal de tejido muscular mostrando deterioro celular con distintas técnicas de tinción; **a)** presencia de fibras con cúmulos de material basófilo subsarcolemal (flecha). Hematoxilina-eosina, x 200; **b)** presencia de fibras con cúmulos de material púrpura subsarcolemal, denominadas fibras rojas rasgadas (flecha). tricrómico de gomori, x 200; **c)** presencia de fibras con cúmulos de material subsarcolemal que se tiñe de azul con nadH, denominadas fibras azules rasgadas (flecha) tricrómico de gomori, x 200; **d)** Microscopia electrónica de transmisión mostrando aumento en el número de mitocondrias subsarcolemales asociado a aumento en la variabilidad de sus tamaños y presencia de gotas de lípidos.^[9]

Como también se encontraron dichas alteraciones en una serie de casos del Dr. Dindyal^[10] que trataba acerca del síndrome MELAS, hallazgos pues, similares a los encontrados en nuestra MIDD y que concuerdan con la presencia de la mutación $m_{3243}A>G$ y su papel en diferentes síndromes (figura 8)^[10] vemos las fibras “rojo-rasgadas” en el síndrome MERRF^[17] causado por la mutación A8344G en la mayor parte de los casos, algo que sigue apoyando a la interrelación de los genes y fenotipos.

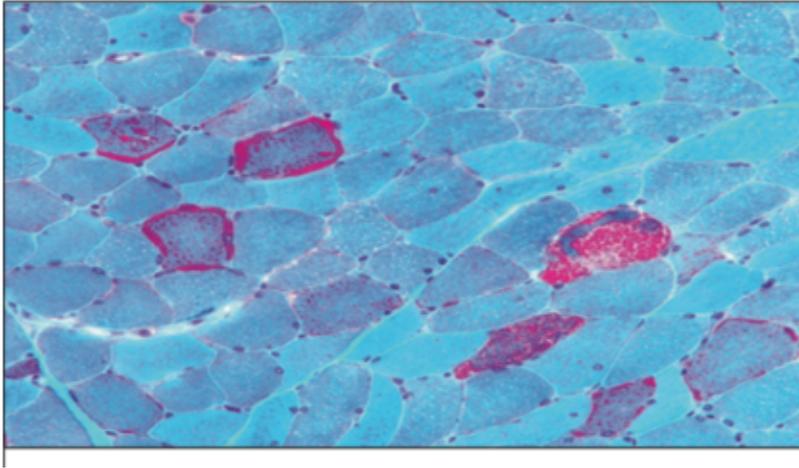


Figura 8.- Preparación con tricrómico de Gömöri que muestra fibras rojas "rasgadas" dispersas. Muy parecidas a las que encontramos en la figura 7, correspondiente al síndrome MIDD^[10]

Es importante conocer las características clínicas propias del síndrome MIDD, dado que el diagnóstico de esta patología tiene implicaciones tanto en el consejo genético como en el tratamiento. Los pacientes con MIDD tienen tendencia a desarrollar niveles de ácido láctico en reposo elevados que pueden aumentar de forma abrupta en situaciones de estrés y agravarse con el tratamiento con metformina, dado que este medicamento parece inhibir el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Se han descrito otros fármacos con efectos perjudiciales sobre la función mitocondrial como antibióticos (tetraciclinas y cloranfenicol) o antiepilépticos (valproato, fenitoína y fenobarbital)^[14].

La sintomatología de MIDD a menudo no es reconocida por los médicos, quienes deberían de tener en cuenta esta posibilidad especialmente en aquellos pacientes diabéticos con patrón de transmisión por vía materna^[15]. Los signos clínicos en MIDD se presentan gradualmente y de una forma similar a la diabetes tipo 2, aunque aproximadamente 20% de los pacientes tienen un debut abrupto que puede acompañarse de cetoacidosis. A diferencia de los pacientes con diabetes tipo 1, no presentan autoanticuerpos frente a células β -pancreáticas. En un alto porcentaje, MIDD se presenta con hipoacusia neurosensorial variable, pudiendo acompañarse de cardiomiopatía, desórdenes neuromusculares y neuropsiquiátricos. Pero si queremos dar un diagnóstico de certeza necesitaremos las técnicas especificadas en los estudios del Dr Cotaldo^[9] (figura 9)

Es importante señalar que la mutación m.3243A>G no sólo se relaciona con MIDD, sino que también tiene una estrecha relación con MELAS^[9,10]. En este sentido, se ha descrito que hasta 13% de portadores de m.3243A>G tienen una combinación de síntomas de MELAS y MIDD^[9].

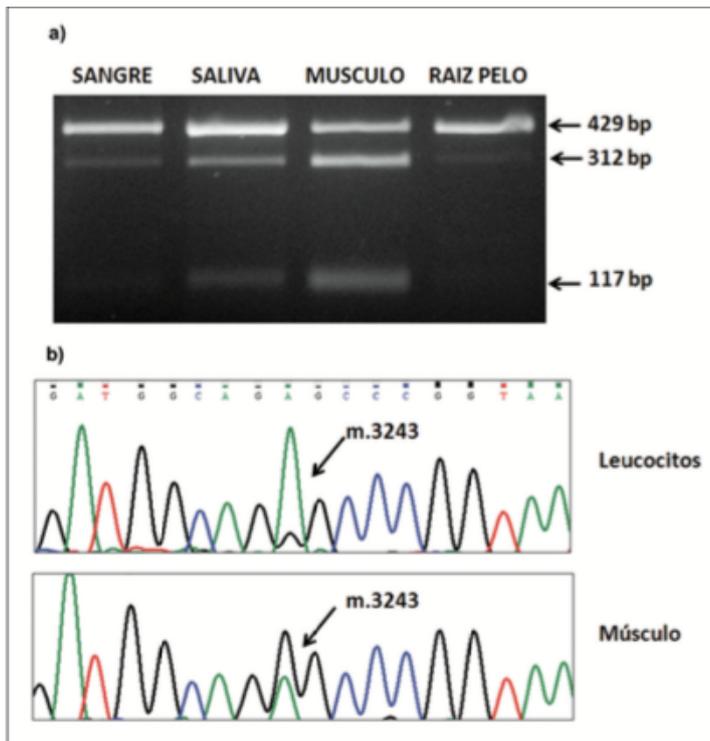


Figura 9.- Detección de la mutación mt.₃₂₄₃A>G en diferentes tejidos de una paciente con MIDD mediante Pcr- rFIP y secuenciación.

a) Corte con la enzima de restricción a partir del producto de Pcr aplicado a distintos tejidos de la paciente portadora de la mutación m.₃₂₄₃A>G, flechas indican las tres bandas con distinto tamaño e intensidad de bandas obtenidas cuando hay alelo mutado en distinto grado.

b) Secuenciación del ADNmt obtenido desde tejido de sangre (leucocitos) y musculo en la región que contiene la posición mutada m.3243 (flecha), mostrando distinta intensidad del pico de fluorescencia para alelo a (verde) o alelo g (negro) de acuerdo al grado de heteroplasmia^[9].

2.4.-Síndrome de Encefalopatía Mitocondrial Neurogastrointestinal (MNGIE)^[19]

Afecta a adultos jóvenes que presentan deleciones múltiples debidas a mutaciones en el gen timidina fosforilasa. Presenta una herencia autosómico recesiva.

Se caracteriza por una oftalmoplejia externa progresiva, ptosis, dismotilidad gastrointestinal, neuropatía periférica, caquexia y leucoencefalopatía.

La edad de inicio suele ser entre la segunda y la quinta década de vida. La dismotilidad gastrointestinal es el síntoma distintivo de la enfermedad. No se conoce la prevalencia.

El trastorno es el resultado de mutaciones patógenas en el gen TYMP. Este gen nuclear codifica la enzima timidina fosforilasa, que descompone la timidina y es fundamental para

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

la regulación de las concentraciones de nucleósidos intracelulares. Se considera que la alteración del grupo de nucleósidos intramitocondriales con acumulación de timidina y deoxyuridina es el mecanismo patológico subyacente, ya que el desequilibrio del nucleósido es postulado como causa de interrupción de la síntesis y reparación del ADN mitocondrial^[19].

Esto finalmente se traduce en agotamiento del ADN y disfunción mitocondrial. Dado que el

TYMP es un gen nuclear, la herencia de MNGIE es de una manera autosómica recesiva, en lugar de heredarse de forma materna.

El diagnóstico requiere un nivel de sospecha, con análisis de ADN. El manejo incluye con vigilancia en posibles apariciones de ciertas dificultades al tragar y neumonía de aspiración, domperidona para náuseas y vómitos, apoyo nutricional parenteral, y antibióticos para el crecimiento excesivo bacteriano^[19].

Los síntomas neuropáticos han sido corregidos con éxito con amitriptina, nortriptilina y gabapentina.

La diverticulitis está dentro del marco del síndrome y debe existir una alta sospecha de ruptura diverticular en presencia de dolor abdominal de aparición aguda.

Casi todas las personas con MNGIE tienen dismotilidad gastrointestinal (en que los músculos y nervios del sistema digestivo no son eficientes para mover los alimentos a través del tracto digestivo) resultando en saciedad temprana, náuseas, dificultad para alimentarse (disfagia), reflujo gastroesofágico, vómitos después de comer (vómitos posprandiales), dolor episódico y / o distensión abdominal, y diarrea. Las personas afectadas también pueden ser demasiado delgadas (caquexia) y pueden tener párpados caídos u otros problemas en los ojos, neuropatía periférica (que se manifiesta como hormigueo, entumecimiento y dolor (parestias) y debilidad simétrica), que afecta principalmente a las extremidades inferiores), y pérdida auditiva. El signo más distintivo de MNGIE es la leucoencefalopatía, que es el deterioro de la sustancia blanca del cerebro, que, sin embargo, generalmente no causa síntomas en personas con MNGIE.

2.5-Síndrome médula ósea-páncreas de pearson

El síndrome de médula-páncreas de Pearson (PMPS) es una enfermedad muy grave que normalmente comienza en la infancia^[17]. Los lactantes con PMPS exhiben una anemia

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

sideroblástica transfusión-dependiente con vacuolización de precursores hematopoyéticos, junto con insuficiencia pancreática exocrina. Esto se traduce en anemia severa.

También puede presentarse pancitopenia. La esteatosis hepática es común, al igual que la malabsorción que conduce al fracaso del crecimiento. Se ha observado hiperglucemia, secundaria al daño pancreático y a la insulinodeficiencia.

Esta afección, bastante rara, es a menudo mortal en la vida temprana, con mortalidad asociada a insuficiencia renal o hepática. Se produce acidosis láctica, que también puede poner en riesgo la vida. Para aquellos niños que sobreviven, además de la insuficiencia pancreática exocrina y la dependencia de insulina, puede haber progresión a Kearns–Sayre Syndrome (KSS) oftalmoplejía del recto externo progresiva, retinitis pigmentaria, sordera, ataxia cerebelosa y/o defectos de conducción cardíaca^[21].

El PMPS es causado por deleciones heteroplásmicas de ADN mitocondrial, que van desde 1000 a 10.000 pares de bases de longitud. Dichas deleciones acaban provocando la pérdida de secuencias de codificación para las proteínas involucradas en el sistema OXPHOS.

Se cree que la falta de energía celular desempeña un papel en la patogénesis general, aunque el mecanismo no es completamente claro.

La deleción más común es una eliminación de 4977-BP del ADNmt, que se encuentra en alrededor del 20% de los individuos afectados. Además de las deleciones, las duplicaciones que actúan funcionalmente como propias deleciones también pueden causar este fenotipo.

El recuento sanguíneo completo nos ofrece el diagnóstico de anemia refractaria y la escasez de glóbulos blancos y plaquetas, pero deben contrastarse otras causas de anemia. La biopsia de médula ósea mostrará una disminución en los precursores celulares con un aspecto vacuolar anormal. Los parámetros bioquímicos de sideroblastos en anillo incluyen acidosis láctica, hipoglucemia, niveles elevados del aminoácido alanina en plasma, acidosis láctica, y ácidos orgánicos intermedios del ciclo de Krebs en orina.

El diagnóstico se realiza mediante pruebas de deleción de ADNmt y la identificación de la deleción común. La prueba de fibroblastos o la biopsia de músculo no es útil ya que el defecto primario está en la médula ósea.

La enfermedad es a menudo mortal en la primera infancia. No hay tratamiento para esta condición y la eficacia de fármacos es limitada. El reemplazo de enzimas pancreáticas puede proporcionar algún alivio sintomático para la disfunción pancreática. Se incrementa

el riesgo de infección, dada la afectación de la médula ósea. La supervivencia a largo plazo se asocia con la progresión a KSS^[17].

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Diagnosticar este tipo de enfermedades depende de muchos factores a coincidir entre los que encontramos una correcta orientación inicial, la cual habrá de ir seguida de diversos tipos de análisis ya sean clínicos, de laboratorio, histoquímicos, bioquímicos y sobre todo genéticos (los más difíciles de convertir en screening y bajo nuestro punto de vista los más importantes y que darán paso a un diagnóstico de certeza). Destacaremos tras la revisión que el espectro de fenotipos relacionados con mutaciones en el ADNmt está aumentando continuamente y es posible que muchos de estos fenotipos con mayor motivo aquellos que supongan una presentación clínica muy suave, queden sin diagnosticar si no llegan a parecerse a verdaderos síntomas mitocondriales. Hemos observado también el papel que juegan las mutaciones de la mitocondria en el cáncer colorrectal (ejemplo en la mutación mitocondrial m.3243A>G que sin ir más lejos es la más común y está además implicada en muchos de los síndromes de este campo como el MELAS y el MIDD).

Cabe remarcar que la enfermedad mitocondrial concuerda con un gran espectro de sintomatología pudiendo, gracias a su característica genética de mutación umbral, desde pasar desapercibida, hasta dar lugar a un síndrome tan grave como podría ser un MELAS complicado con un cáncer colorrectal.

Todo esto sumado a la complejidad y diferentes tipos de herencia que recaen sobre este tipo de enfermedad.

¿Significa eso que debemos orientar nuestra praxis a buscar esta patología? –Ya hemos visto que está dentro de las posibilidades e incluso infradiagnosticadas. No quiere decir que debemos apuntar siempre a esto pero si que debemos tenerlo en cuenta.

¿Es una patología muy grave? –Depende de la mutación y del nivel de heteroplasmia para el ADNmt no mutado del que disponga el paciente, puede ir desde una simple disfagia hasta una diabetes que cursa con hipoacusia.

Concluyendo la teoría es fácil, pero si que es cierto que su diagnóstico es complicado y suele llevar mucho tiempo debido a la naturaleza no específica de este grupo de enfermedades tan heterogéneo. La presentación de un síntoma que puede incluirse en un síndrome que a su vez puede estar causado por diversas mutaciones y éstas ser partícipes de otros síndromes no diagnosticados hace muy interesante este campo de estudio y la

Manifestaciones Gastrointestinales de la enfermedad mitocondrial.

necesidad de investigación sobre él para conocer los mecanismos patogénicos y así llegar a las consiguientes estrategias terapéuticas. En cuanto a los hallazgos vemos la relación de diferentes síntomas gastrointestinales con la patología mitocondrial como en el MELAS y MNGIE. Otro punto importante es la MIDD, puesto que la alta prevalencia de diabetes en nuestro medio hace que añadir esto al abanico diagnóstico nos conceda mayor información acerca de esta epidemia del siglo XXI.

Agradecimientos

Gracias al Departamento de Histología y Anatomía Humanas de la facultad de Medicina y sobre todo a mi tutora Sonia por toda la ayuda prestada y las correcciones siempre tan atentas hacia mi persona. Gracias siempre a un viejo amigo que me dijo que los sueños no son para soñarlos y así hemos llegado hasta el final. Y muchas gracias a mi familia, quienes son un apoyo incesante ahora y siempre.

Glosario de abreviaturas.

- ADNmt: Ácido desoxirribonucleico mitocondrial
- ADNn: Acido desoxirribonucleico nuclear
- ROS: Especies reactivas del oxígeno
- TME: Tasa de mutación elevada
- ATP: Adenosín trifostato
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- IMC: índice de masa corporal
- CCR: Cáncer colorrectal
- mtMSI: Inestabilidad de satélites mitocondrial
- NMDAS: Escala de Enfermedad Mitocondrial del Adulto de Newcastle
- MELAS : Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebro-vasculares
- MERRF: Epilepsia mioclónica con fibrasrojo-rasgadas
- MIDD: Diabetes-sordera materno hereditaria
- MNGIE : Síndrome de Encefalopatía Mitocondrial Neurogastrointestinal

BIBLIOGRAFÍA

1. Montoya J, Lopez-Gallardo E, Ruiz-Pesini E. Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del ADN mitocondrial. Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del ADN mitocondrial Sanjurjo P, Baldellou A Madrid Ergon. 2010;639-56.
2. Nelson DL, Cox MM. Fosforilación oxidativa y fotofosforilación. Nelson DL, Cox MM. Lehniger Principios de bioquímica. 5a edición. Sabadell. Omega, 2009. pp. 708- 768.
3. Johns DR. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. New England Journal of Medicine 1995;333:638–44.
4. Montoya, J., Emperador, S., López-Gallardo, E., Ruiz-Pesini, E. "Enfermedades mitocondriales. Alteración del ADN mitocondrial, déficits bioquímicos de la cadena respiratoria y enfermedades de la fosforilación oxidativa". En: "Manual de Medicina Perinatal. Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo en el Laboratorio Clínico". Pág. 191-203 (Asociación Española de Biopatología Médica, Eds.). 1a Edición. Capítulo 14. Madrid. 2014. pp: 773-790 . ISBN: 978-84-617- 1716-3;
5. Wortmann SB, Koolen DA, Smeitink JA, van den Heuvel L, Rodenburg RJ. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. J Inher Metab Dis. mayo de 2015;38(3):437-43.
6. de Laat, P., Zweers, H. E. E., Knuijt, S., Smeitink, J. A. M., Wanten, G. J. A., & Janssen, M. C. H. (2015). Dysphagia, malnutrition and gastrointestinal problems in patients with mitochondrial disease caused by the m3243a>g mutation. *Netherlands Journal of Medicine*, 73(1), 30–36.
7. Suzuki, J., Iwata, M., Moriyoshi, H., Nishida, S., Yasuda, T., & Ito, Y. (2017). Familial Pernicious Chronic Intestinal Pseudo-obstruction with a Mitochondrial DNA A3243G Mutation. *Internal Medicine*, 56(9), 1089–1093.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7753>

8. Hom, X. B., & Lavine, J. E. (2004). Gastrointestinal complications of mitochondrial disease. *Mitochondrion*, 4(5-6 SPEC. ISS.), 601–607.
<https://doi.org/10.1016/j.mito.2004.07.014>
9. Cataldo, L. R., Olmos, P., Smalley, S. V., Díez, A., Parada, A., Gejman, R., ... Santos, J. L. (2013). Heteroplasma de la mutación del ADN mitocondrial m.3243A>G en la diabetes y sordera de herencia materna. *Revista Medica de Chile*, 141(3), 305–312. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872013000300004>
10. Dindyal, S., Mistry, K., Angamuthu, N., Smith, G., Hilton, D., Arumugam, P., & Mathew, J. (2014). MELAS syndrome presenting as an acute surgical abdomen. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 96(1), 44–46.
<https://doi.org/10.1308/003588414X13824511649733>
11. Z. Gatalica, S. Vranic, J. Xiu, J. Swensen, and S. Reddy, “High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine,” *Familial Cancer*, vol. 15, no. 3, pp. 405–412, 2016.
12. Shuwen, H., Xi, Y., & Yuefen, P. (2017). Can Mitochondria DNA Provide a Novel Biomarker for Evaluating the Risk and Prognosis of Colorectal Cancer? *Disease Markers*, 2017(2), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/5189803>
13. Bai, R., & Higgs, J. D. (2016). *Mitochondrial disorders. Molecular Pathology in Clinical Practice: Second Edition*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19674-9_10
14. Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. *Nat Genet* 1992;**1**:11–15.
15. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;**134**:721–8.

16. Montoya, J., Emperador, S., & Ruiz-pesini, E. (n.d.). *Capítulo 14. Enfermedades mitocondriales*. 191–203.
17. Montoya, J., López-Gallardo, E., Emperador, S., & Ruiz-Pesini, E. (n.d.). *CAPÍTULO VII Enfermedades del ADN mitocondrial*. 129–154.
18. Zhu, Z., & Wang, X. (2017). Significance of mitochondria DNA mutations in diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1038, 219–230.
https://doi.org/10.1007/978-981-10-6674-0_15
19. Taanman JW, Daras M, Albrecht J, Davie CA, Mallam EA, Muddle JR, et al. Characterization of a novel TYMP splice site mutation associated with mitochondrial neu-rogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Neuromuscul Disord* 2009;**19**:151–4.
20. M. Srdjan, A. Jadranka, D. Ivan et al., “Microsatellite instability & survival in patients
21. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naiman JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979;**95**:976–84.

ANEXO.

TABLA 1.- Síntomas mas frecuentes en enfermedades causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial.

Sistema Nervioso.- Encefalopatía, ataxia cerebelar, convulsiones, mioclonías, accidentes cerebro vasculares, retraso mental y psicomotor, demencia, migraña, ceguera cortical, depresión, epilepsia, neuropatía periférica
Músculo.- Miopatía progresiva, intolerancia al ejercicio, debilidad, oftalmoplegia, ptosis palpebral, mioglobulinuria
Sangre.- Acidosis láctica, anemia sideroblástica, pancitopenia
Visión.- Atrofia óptica, retinitis pigmentaria, cataratas, diplopia
Oído.- Sordera
Corazón.- Cardiomiopatía, defectos en conducción cardiaca
Sistema endocrino.- Baja estatura, diabetes mellitas, diabetes insipidus, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo.
Intestino.- Pseudo obstrucción intestinal, vómitos
Páncreas.- Disfunción pancreática exocrina
Hígado.- Fallo hepático
Riñón.- Fallo renal, síndrome de Fanconi
Morfología muscular.- Fibras rojo-rasgadas en biopsias musculares, inclusiones paracristalinas en mitocondria
Histoquímica.- Fibras COX negativas
Bioquímica.- Disminución de actividad de complejos respiratorios y/o de enzimas respiratorios en biopsias musculares.
Laboratorio.- Acidosis láctica en sangre , cidosis láctica en líquido cefalorraquídeo, hipoglucemia

TABLA 2.- Mutaciones mas frecuentes en el ADN mitocondrial y enfermedades asociadas.

Enfermedad	Mutación	Gen
MELAS	A3243G	tARN ^{Leu} (UUR)
	Hot spot	tARN ^{Leu} (UUR)
MERRF	A8344G	tARN ^{Lys}
	Hot spot	tARN ^{Lys}
NARP	T8993G/C	ATP6
Leigh (MILS)	T8993G/C	ATP6
	T9176G/C	ATP6
LHON	G3460A	ND1
	G11778A	ND4
	T14484C	ND6
Diabetes y Sordera	A3243G	tARN ^{Leu} (UUR)
Sordera neurosensorial	Hot spot	tARN ^{Ser} (UCN)
Sordera no sindrómica inducida por aminoglicosidos	A1555G	rARN 12S
Pearson	Delección única	Varios genes
CPEO	Delección única	Varios genes
	Delecciones múltiples	Varios genes
Kearns-Sayre	Delección única	Varios genes
MNGIE	Delecciones múltiples	Varios genes
Síndromes de depleción	Disminución del número de copias de mtADN	Mutaciones en genes nucleares

LHON: MELAS: Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebro vasculares; MERRF: Epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas; NARP: Neuropatía Ataxia y retinitis pigmentosa; MILS: Síndrome de Leigh de herencia materna; LHON: Neuropatía óptica hereditaria de Leber; CPEO: Oftalmoplejia progresiva externa crónica; MNGIE: Encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal