



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

El Síndrome de Pearson en la patología mitocondrial Pearson's Syndrome in mitochondrial pathology

Autor/es

Laura Buzón Serrano

Director/es

Carmen Hernández Ainsa
Sonia Emperador Ortiz

Facultad de Medicina Universidad de Zaragoza
2019

Índice

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	4
2.1. La mitocondria	4
2.1.1. Sistema OXPHOS	5
2.1.2. Genoma mitocondrial	6
2.1.3. Genética mitocondrial.....	7
2.2 Patología mitocondrial	9
2.2.1. Mutaciones en el nDNA.....	9
2.2.2. Mutaciones DNA mitocondrial	10
3. Objetivos	12
4. Material y métodos.....	13
5. Resultados y discusión.....	14
5.1. Epidemiología	14
5.2. Etiología.....	15
5.3. Relación genotipo-fenotipo	16
5.4. Manifestaciones clínico-analíticas	18
5.4.1. Alteraciones bioquímicas	18
5.4.2. Manifestaciones clínicas	19
5.5. Diagnóstico diferencial.....	25
5.6. Diagnóstico	26
5.7. Tratamiento.....	28
5.8. Mortalidad	29
5.9. Consejo genético	30
6. Conclusiones.....	31
7. Bibliografía	33
8. Anexos	36
8.1. Anexo 1. Abreviaturas.....	36
8.2. Anexo 2. Tabla relación genotipo-fenotipo.....	37

1. Resumen

El Síndrome de Pearson (PS) es una enfermedad rara (prevalencia de 1/1.000.000 de recién nacidos vivos) descrita por primera vez en 1979 por Howard Pearson, pediatra especialista en Oncología.

Está causada por deleciones espontáneas, grandes y únicas en el DNA mitocondrial (mtDNA). Como la mayoría de las enfermedades mitocondriales, tiene una afectación multisistémica determinada principalmente por insuficiencia pancreática exocrina y anemia arregenerativa, que generalmente precisa transfusión de hematíes. Es característico encontrar en el aspirado/biopsia de médula ósea vacuolización de los precursores de serie roja y sideroblastos en anillo.

El fenotipo clínico es extremadamente variable y puede cambiar con el curso de la enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico e imposibilita establecer un pronóstico claro y certero. La supervivencia a los 3 años de vida es del 80%, y muchos casos evolucionan a Síndrome de Kearns Sayre (KSS).

No existe tratamiento curativo, pero el seguimiento por equipos multidisciplinares especialistas en enfermedades mitocondriales y hematopoyéticas mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Dado que la mayoría de las enfermedades mitocondriales son “enfermedades huérfanas”, es imprescindible incentivar la investigación de la etiopatogenia para poder hallar tratamientos efectivos contra ellas.

Palabras clave: Síndrome de Pearson, deleciones mtDNA, enfermedad mitocondrial, mitocondriopatías, anemia, infancia.

Abstract: Pearson's Syndrome (PS) is a disease (prevalence 1/1.000.000) explained in 1979 by Howard Pearson, a paediatrician specialized in Oncology.

It is caused by spontaneous, large and unique deletions in mitochondrial DNA (mtDNA). Like most mitochondrial diseases, PS has a multisystemic affectation, mainly determined by exocrine pancreatic insufficiency and arregenerative anemia, which generally requires transfusion of red blood cells. It's characteristic to find vacuolization of red series precursors and ring sideroblasts in bone marrow aspiration/biopsy.

The clinical phenotype is extremely variable and may change during the disease, making diagnosis difficult and making it impossible to establish a clear and accurate prognosis. A 3-year survival is 80%, and many cases evolve towards Kearns Sayre Syndrome (KSS).

There is not a curative treatment, but follow-up by multidisciplinary teams specializing in mitochondrial and hematopoietic diseases improves the prognosis and quality of life of patients. Given that most mitochondrial diseases are "orphan diseases", it is absolutely necessary to encourage research into etiopathogenesis in order to find effective treatments against them.

Key words: Pearson's Syndrome, deletions mtDNA, mitochondrial deseases, mitochondriopathies, anemia, childhood.

2. Introducción

2.1. La mitocondria

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos presentes en la mayoría de células eucariotas, cuya función principal es la producción de ATP mediante la fosforilación oxidativa.

Son orgánulos celulares de pequeño tamaño (0.5-1 micras de diámetro, 7-50 micras de longitud) y se encuentran en la mayoría de los tejidos en mayor o menor número, a excepción de los eritrocitos maduros. Esta variabilidad depende, principalmente, de las necesidades energéticas de cada tejido (a mayores requerimientos, mayor número de mitocondrias), así como del estado funcional de la célula (pH, presión osmótica). Su distribución en el citoplasma celular es variable: habitualmente se encuentran de manera radial, según la organización del citoesqueleto, pero en el caso de células ricas en glucógeno o gotas lipídicas, se encuentran en la periferia. Durante la mitosis se sitúan cerca del núcleo y en el caso de células cilíndricas, en disposición paralela al eje principal¹.

Evolucionaron de procariotas ancestrales, que fueron endocitadas por eucariotas primitivas hace unos 1.500 millones de años; este origen explica por qué contienen su propio DNA (circular de doble cadena) y dos membranas en su estructura, la membrana externa y la membrana interna, que delimitan la matriz y el espacio intermembrana, todas ellas reflejadas en la Imagen 1.

La **membrana externa** (60% proteínas, 40% lípidos) contiene porinas, que forman anchos canales acuosos a través de la membrana lipídica, constituyendo un espacio intermembrana químicamente equivalente al citosol. Por el contrario, la **membrana interna** (80% proteínas, 20%

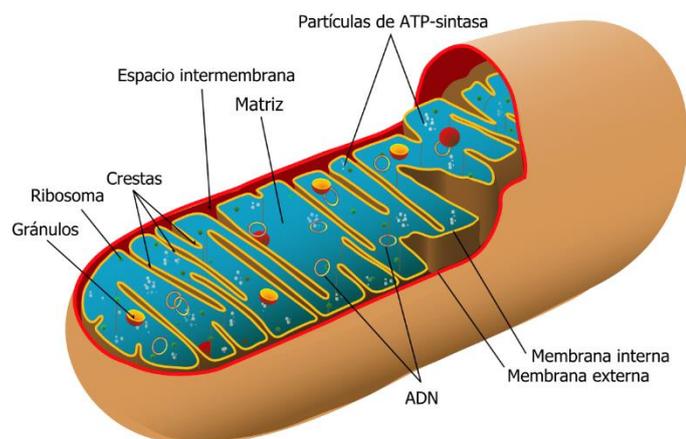


IMAGEN 1. ESQUEMA RESUMEN DE LOS COMPONENTES DE LAS MITOCONDRIAS².

lípidos) es muy selectiva al paso de moléculas, permitiendo mantener el gradiente electroquímico de protones. Suele formar numerosos pliegues, llamados crestas, que se proyectan hacia la matriz, aumentando así la superficie¹. Es en la membrana interna de estos orgánulos donde se encuentra el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS), ruta final del metabolismo energético mitocondrial que conduce a la síntesis de ATP³. La **matriz** mitocondrial alberga las moléculas de DNA mitocondrial (mtDNA) y proteínas necesarias para su replicación y transcripción, los ribosomas encargados de la traducción de proteínas codificadas en dicho genoma, así como otras proteínas implicadas en procesos metabólicos como la β -oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea o la biosíntesis de pirimidinas^{1,3}.

2.1.1. Sistema OXPHOS

La fosforilación oxidativa es la culminación del metabolismo productor de energía en los organismos aeróbicos. Todos los pasos oxidativos en la degradación de glúcidos, grasas y aminoácidos convergen en esta etapa final de la respiración celular en la que la energía de la oxidación impulsa la síntesis de ATP, producido por la reducción de O_2 a H_2O gracias a los electrones cedidos por el NADH y el $FADH_2$ ⁴.

Está formado por cinco complejos multienzimáticos (Imagen 2) en los que participan más de 85 polipéptidos, codificados por los dos sistemas genéticos de la célula: 13 están codificados en el mtDNA y el resto lo está en el DNA nuclear (nDNA). De este modo el sistema OXPHOS y el ribosoma mitocondrial dependen de la expresión coordinada de ambos genomas, siendo así un caso único en la célula⁵.

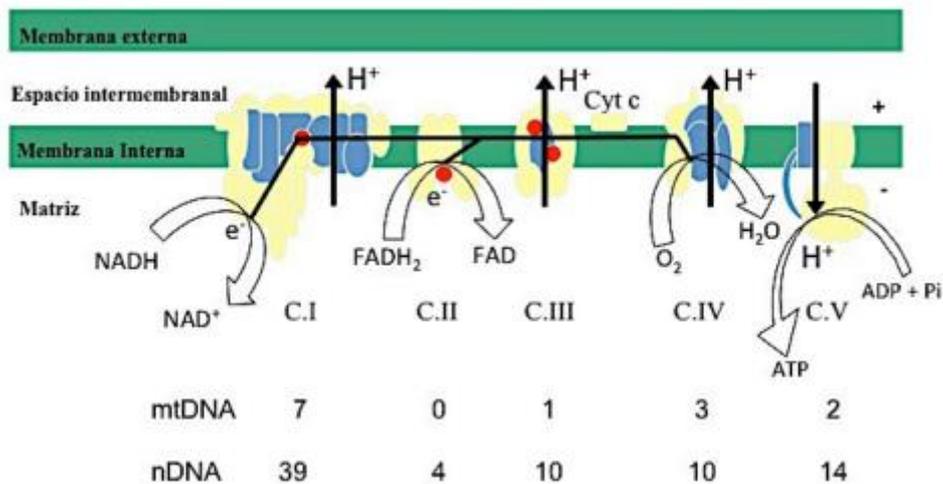


IMAGEN 2. ESQUEMA DEL SISTEMA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA. EN AZUL SE REPRESENTAN LAS SUBUNIDADES CODIFICADAS EN EL DNA MITOCONDRIAL Y EN AMARILLO LAS CODIFICADAS EN EL DNA NUCLEAR. PUNTOS ROJOS: COENZIMA Q. C.I A V: COMPLEJOS I AL V. EN LA PARTE INFERIOR FIGURA EL NÚMERO DE SUBUNIDADES CODIFICADAS EN UNO U OTRO GENOMA ⁵.

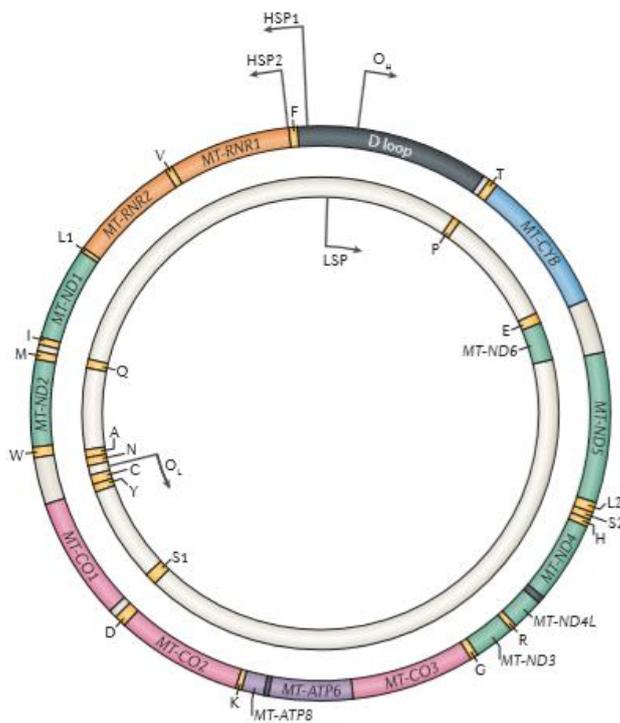
Otras de sus funciones son la producción de calor, el mantenimiento de los niveles de calcio celular, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), el importe de proteínas a la mitocondria y la regulación de la apoptosis. Tanto ROS, como calcio y ATP pueden modificar numerosas rutas bioquímicas y alterar el estado homeostático celular, por lo que se puede afirmar que en el sistema OXPHOS acaba integrándose toda la información proveniente del exterior, ya sea en forma de nutrientes o de oxígeno, así como modificar los niveles de ciertos mensajeros celulares y enviar señales al núcleo ⁴.

2.1.2. Genoma mitocondrial

El mtDNA humano es una molécula circular de doble cadena (tal y como se puede observar en la imagen 3) compuesto por 16.569 pares de bases (pb), las cuales codifican 37 genes:

- 2 RNA ribosómicos (rRNA).
- 22 RNA de transferencia (tRNA).
- 13 polipéptidos que forman parte de cuatro de los cinco complejos multienzimáticos del sistema OXPHOS.

- Siete de estos polipéptidos (ND 1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6) son componentes del complejo I o NADH: ubiquinona óxido-reductasa.
- Uno (cyt b) pertenece al complejo III o ubiquinol: citocromo c óxido-reductasa.
- Tres (CO I, II, III): complejo IV o citocromo c oxidasa.
- Dos: ATP sintasa (complejo V)³.



El resto de los polipéptidos, así como todo el complejo II, están codificados en el DNA nuclear (nDNA)³. Además, posee una región no codificante de 1.1 Kilobase (kb), la cual regula la transcripción y replicación del DNA mitocondrial.

Otra característica del mtDNA es que no posee nucleótidos intermedios ni intrones. Está formado por dos cadenas, la cadena H (OH) y la L (OL). La replicación se realiza de manera unidireccional y

IMAGEN 3. GENOMA MITOCONDRIAL HUMANO ⁶.

asimétrica, utilizando dos orígenes diferentes, uno para cada cadena (OH y OL), aunque esta teoría se ha estado cuestionando los últimos años, proponiendo que el mtDNA se replica de modo unidireccional y simétrico desde un único origen ⁷.

2.1.3. Genética mitocondrial

Dado que el mtDNA se encuentra en la matriz mitocondrial, tanto su herencia como su replicación son independientes a la del nDNA, lo cual le confiere características importantes a destacar:

- **Segregación mitótica:** en la primera etapa de la mitosis el nDNA se replica y las mitocondrias se reparten entre los dos polos celulares. Esto implica que, en el caso de que hubiera alguna alteración en el mtDNA, no todas las células resultantes de la división celular la albergarían, ni lo harían en la misma cantidad ³.
- Modo de **herencia:** exclusivamente **materna**. El cigoto resultante de la fecundación del óvulo y espermatozoide sólo albergará las mitocondrias del ovocito materno, ya que las del gameto masculino se eliminarían en los primeros estadios de la división celular. No obstante, un estudio reciente mostró transmisión biparental del mtDNA, de forma autosómica dominante, sugiriendo que, aunque el dogma de herencia exclusivamente materna del mtDNA es válido, existen casos excepcionales donde el mtDNA paterno también es heredado por la descendencia ^{3,8}.

Sin embargo, no debemos olvidar que los constituyentes proteínicos de la mitocondria derivan de la transcripción de genes nucleares y mitocondriales, y por tanto los trastornos derivados de alteraciones en el nDNA se transmitirán ligados a X o autosómicos.

- **Homoplasmia y heteroplasmia:** en individuos sanos, todas las mitocondrias contienen la misma carga genética (**homoplasmia**). Si existe una mutación, pueden suceder dos escenarios: que coexistan dos poblaciones mitocondriales (**heteroplasmia**), o que sólo existan mitocondrias mutadas (sólo es posible en el caso de mutaciones puntuales, las deleciones en homoplasmia son incompatibles con la vida). Según la proporción de heteroplasmia varía la edad de inicio (o no) de clínica ⁹.
- **Efecto umbral:** el número de mitocondrias en cada tipo celular varía según los requerimientos energéticos del tejido; así pues, en función del mismo será necesario un número de mitocondrias alteradas para producir déficit de ATP con significancia clínica. Por ello, las patologías mitocondriales suelen cursar con miopatía, encefalopatía, cardiopatía, etc., es decir, tejidos con alto rendimiento energético, donde precisamente realizaremos estudios para diagnosticarlas (biopsia muscular) ³.

- **Tasa mutación espontánea:** mayor que en el nDNA, posiblemente debido a los radicales libres de oxígeno producto de las rutas metabólicas mitocondriales ³.

2.2 Patología mitocondrial

Tal y como se ha mencionado anteriormente, el sistema OXPHOS está codificado tanto por mtDNA como por nDNA. Se considera que aproximadamente un 75% de las mitocondriopatías están causadas por mutaciones en el nDNA, mientras que el 25% restante, lo están por mtDNA ¹⁰. Así pues, mutaciones en cualquiera de los dos produciría alteraciones en la fosforilación oxidativa, y, por tanto, clínica.

2.2.1. Mutaciones en el nDNA

Sólo 13 de las proteínas del sistema OXPHOS están codificadas en el mtDNA, siendo el resto de subunidades, enzimas, y factores necesarios para el correcto funcionamiento mitocondrial codificados en el nDNA. Es por ello que una alteración en los genes codificantes de proteínas con función mitocondrial cursaría con clínica multisistémica causada, sobre todo, por disfunción de los complejos I y II ³.

Actualmente, gracias a las nuevas técnicas de secuenciación del exoma completo, el número de genes nucleares que se han asociado a enfermedades mitocondriales es más de 250 ¹¹. Su herencia puede ser autosómica dominante (AD), recesiva (AR) o ligada a X. Pueden afectar a la biogénesis del mtDNA (deleciones múltiples AD o AR) o a las proteínas responsables de la estabilidad de algunos holoenzimas (mutaciones AR en el gen SURF-1 (Síndrome de Leigh), SCO-1, SCO-2 y SOC-10, alteraciones de frataxina y paraplegina y trastornos neurodegenerativos (tales como Parkinson, Alzheimer, Huntington, Wilson)).

2.2.2. Mutaciones DNA mitocondrial

2.2.2.1. Enfermedades causadas por mutaciones puntuales

Las mutaciones en el mtDNA afectarán a los complejos multienzimáticos del sistema OXPHOS I, III, IV y/o V. Algunas mutaciones concretas se relacionan con Síndromes, lo cual se recoge en la siguiente tabla.

TABLA 1. ALTERACIONES GENÉTICAS EN LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES ⁵.

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
	Delección única	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

Pueden ser mutaciones puntuales en el tRNA o en genes codificantes de proteínas (aunque no todas son patológicas, hay polimorfismos variantes de la normalidad).

- Mutaciones en genes codificantes de proteínas: la mayor parte del mtDNA codifica proteínas, de ahí que, por mera probabilidad, recaigan sobre estas la mayor parte de mutaciones. En cualquier caso, es poco frecuente que tengan significancia clínica ³. Algunas enfermedades producidas por estas alteraciones son:
 - Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON): neuropatía óptica bilateral aguda o subaguda con atrofia óptica, causadas por mutaciones en G3460A, G11778A y T14484C ³.
 - Síndrome de NARP: neuropatía, ataxia y retinopatía pigmentaria, causado por la mutación T8993G/C ³.

- Síndrome de Leigh de herencia materna (MILS): enfermedad neurológica muy grave, cursa con disfunciones del tallo cerebral y de los ganglios basales. Está producida por mutaciones tanto en nDNA (herencia AR o ligada a X), como en mtDNA (herencia materna, gen mutado T8993G, igual que en NARP) ³.
- Mutaciones en tRNA: causantes de síndromes como MELAS (encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de accidentes cerebro-vasculares), MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas), diabetes de herencia materna con sordera y sordera neurosensorial ³.
- Mutaciones en rRNA (RNA ribosómico): y, por tanto, alteración en la traducción del tRNA, causando por ejemplo sordera inducida por aminoglucósidos y sordera neurosensorial ³.

2.2.2.2. Enfermedades causadas por deleciones

Estas enfermedades no están producidas por la alteración de nucleótidos, sino por la pérdida de éstos y de tRNAs. Está causada por deleciones en mtDNA grandes (entre 2 y 9 kb) y únicas, aunque en algunos pacientes se han descrito deleciones múltiples ³. Frecuentemente aparecen de novo, se localizan en el arco mayor entre los orígenes de replicación del DNA (siempre mantienen las secuencias necesarias para la replicación y los promotores de la transcripción) y, ocasionalmente, están flanqueadas por repeticiones directas de longitud variable (3-13 Nucleótido (Nt)). La pérdida de genes implica la imposibilidad de traducción de los genomas, y, por tanto, necesitan la complementación con moléculas mtDNA normales en la misma mitocondria. Esto explica que las deleciones sean siempre heteroplásmicas (hay expresión clínica cuando más del 60% del mtDNA está alterado: efecto umbral mayor del 60%) ya que la homoplasmia (de mtDNA alterado) es incompatible con la vida. La deleción más frecuente es la localizada entre los nucleótidos 8483 y 13460, eliminando 4.977pb, flanqueada por una repetición de 13pb, también llamada **deleción común**³. Como todas las alteraciones del mtDNA, modifican las rutas metabólicas mitocondriales, causan déficits energéticos y síndromes graves como:

- Síndrome de Pearson: desarrollado posteriormente en este trabajo, afecta a la hematopoyesis (anemia sideroblástica con vacuolización de precursores de la médula ósea, manifestándose como macrocítica, con trombocitopenia y neutropenia añadidas) y a la función pancreática exocrina. La clínica comienza antes de los 3 años de vida, presentando una alta mortalidad, y quienes sobreviven, desarrollan posteriormente Síndrome de Kearns-Sayre ³.
- Síndrome de Kearns-Sayre: caracterizado por ser una progresión de los pacientes con Síndrome de Pearson, presenta una esperanza de vida menor de 20 años. Cursa con oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, y otras manifestaciones clínicas muy heterogéneas, incluyendo defectos de conducción cardiacos, anomalías musculares, hipoacusia neurosensorial, endocrinopatías y nefropatías ³.
- Síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO): enfermedad de curso lento y diagnóstico en la adolescencia y edad adulta. En torno a un 60% presentan la delección común, aunque también se ha relacionado con delecciones múltiples de herencia autosómica dominante o recesiva y a mutaciones puntuales de herencia materna, como la mutación A3243G (síndrome MELAS). Cursa con oftalmoplejía, ptosis bilateral, miopatía, intolerancia al ejercicio y debilidad de las extremidades³.

2.2.2.3. Enfermedades causadas por depleción

Se trata de un grupo de patologías clínica y genéticamente muy heterogéneo, de herencia autosómica recesiva, caracterizados por una marcada reducción del número de copias de mtDNA específica del tejido (por debajo del 30% según edad y sexo). No se han descrito mutaciones en el mtDNA, indicando una alteración en los genes del nDNA responsables del mantenimiento del mtDNA. Existen 3 formas: miopática, encefalopática y hepatocerebral ³.

3. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva del Síndrome de Pearson, enfermedad mitocondrial rara, así como

de otras características de las enfermedades mitocondriales, poco conocidas por muchos de los profesionales sanitarios.

Otro de los objetivos es comparar las manifestaciones fenotípicas de los pacientes, e intentar averiguar si un mayor tamaño de la delección se relaciona con un inicio precoz de la enfermedad, así como de la gravedad y el pronóstico.

El siguiente objetivo es elaborar una estrategia adecuada de diagnóstico, para intentar que este sea lo más precoz posible, así como establecer un perfil bioquímico de alarma que haga sospechar esta enfermedad mitocondrial.

Por último, revisar las líneas de tratamiento utilizadas en la actualidad en los pacientes con PS.

4. Material y métodos

Para desarrollar el objetivo del trabajo se ha realizado una búsqueda avanzada en diferentes buscadores detallados a continuación, de los cuales se han obtenido una serie de artículos considerados de gran interés. Los buscadores utilizados para la revisión, así como los resultados de búsqueda obtenidos se pueden ver en la siguiente tabla 2:

TABLA 2. RESULTADOS OBTENIDOS SEGÚN BUSCADORES Y PALABRAS CLAVE

Buscador	Criterios búsqueda	Artículos encontrados	Artículos utilizados
Pubmed	Pearson (title) AND syndrome (all fields). 10 años	29	25
Alcorze	Pearson (title) AND Syndrome (title) 5 años	123	11
Trip	Pearson Syndrome	15	1
Cochrane	Pearson	0	0
OMIM	Pearson Syndrome	7784	1
Google Scholar	Pearson Syndrome	900.000	2

ORPHANET	Hemoglobinuria paroxística nocturna	1	1
----------	--	---	---

Además de utilizar los artículos buscados en las bases de datos, se han utilizado materiales proporcionados por el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza, tales como el capítulo de “*Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del DNA mitocondrial*” de Montoya, J., Emperador, S., López-Gallardo, E., Ruiz-Pesini, E. o la Imagen 7.

Como complemento para realización de la bibliografía se han utilizado herramientas como RefWorks y EndNote.

5. Resultados y discusión

Como ya se ha explicado anteriormente, las enfermedades mitocondriales pueden estar causadas por mutaciones puntuales, depleciones o deleciones en el mtDNA o por mutaciones en genes nucleares imprescindibles para los procesos de síntesis y funcionamiento de la cadena respiratoria. Esta revisión se centra en el Síndrome de Pearson.

5.1. Epidemiología

El síndrome de Pearson es una enfermedad rara (<1/2.000 recién nacidos), con una incidencia de aproximadamente 1/1.000.000 de recién nacidos, y una prevalencia de 100 casos descritos a nivel mundial ¹⁰. Sin embargo, esto puede no ser del todo cierto ya que no existen revisiones actualizadas que contabilicen el número real de pacientes afectados. Además, llegar a un diagnóstico genético no siempre es posible, infradiagnosticando la mayoría de patologías mitocondriales.

En cuanto a su distribución por razas o sexos, no se ha apreciado predilección por ninguno de los dos supuestos. Tampoco se ha establecido relación entre padres consanguíneos, ya que la mayoría de los casos están producidos por una deleción de novo ¹².

5.2. Etiología

Una mutación génica en DNA nuclear o mitocondrial desencadena un déficit enzimático de la cadena respiratoria mitocondrial y una disminución de los tRNA necesarios para la traducción de todas las subunidades. Este déficit puede conllevar un fenotipo bioquímico (disminución del ATP necesario para la homeostasis celular, aumento de los radicales libres de O⁻ produciendo un daño oxidativo) que desencadene una alteración orgánica estructural, dando así manifestaciones clínicas.

El síndrome de Pearson está causado por grandes deleciones únicas del mtDNA. En la mayoría de los casos se observa una deleción de 4977 bp, también llamada “deleción común”. Afecta a los genes situados desde el nucleótido 8483 hasta el 13459, y está flanqueada por una secuencia de repetición de 13 pares de bases¹⁰, como se puede ver en la Imagen 4.

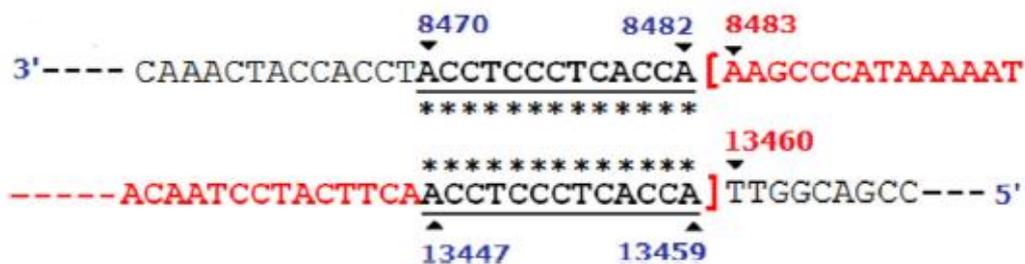


IMAGEN 4. SECUENCIA DE 4,977 KB DE LA DELECIÓN COMÚN. ENTRE CORCHETES SECUENCIA DELECCIONADA. LOS PARES DE BASES SUBRAYADOS CON ASTERISCOS SON LAS SECUENCIAS DE REPETICIÓN DIRECTAS Y PERFECTAS QUE FLANQUEAN LA DELECCIÓN ¹³.

Sin embargo, constantemente se descubren nuevas deleciones asociadas a este síndrome, como se puede ver en la tabla del Anexo 2 (elaboración propia), y en su versión resumida (tabla 3). Una de las dificultades observadas en la realización de esta revisión ha sido la falta de información clínico-analítica de muchos de los pacientes publicados como se ve reflejado en la tabla del Anexo 2, donde no se encontraron datos importantes en muchos de los casos. La creación de bases de datos internacionales solucionaría problemas como éste en la investigación y revisión de pacientes con enfermedades raras.

TABLA 3. PRINCIPALES DELECCIONES Y SUS CARACTERÍSTICAS EN PS. RELACIÓN FENOTIPO-GENOTIPO.

Tamaño deleción	Localización	Repeticiones	Clínica	Bibliografía
Deleción común: 4,977 kb	Nt 8483–13459.	13 bp	80% pacientes con PS	13
5,424 kb	Nt 8578-14001	11bp	DM neonatal , Síndrome de Fanconi	14
5,712 kb	Nt 8,011-13,722	No detectadas	Esteatorrea , DM tipo 1, síndrome de Fanconi	15
6.3 kb	Nt 9238–15575	-	DM tipo 1, tubulopatía renal y niveles elevados de hemoglobina fetal	13
3,6 kb	Nt 8515–12120	-	Alteraciones neurológicas típicas del Síndrome de Leigh	13
6 kb	Nt 7950–13993	-	Desarrolla Síndrome de Kearns–Sayre y Síndrome de Leigh	13
8,5 kb	-	-	Epilepsia, atrofia de ambos hemisferios cerebrales	16
9,768 kb	Nt 6124- 15893	7 y 10 bp imperfectas directas	Kearns Sayre. Deleción común y dos mutaciones de novo en heteroplasmia.	17
7,253 kb	Nt 8572- 15826	9 bp perfecta y directa		
1,5 kb	-	-	Insuficiencia suprarrenal y opacidades corneales	18
6,990 Kb	Nt 7493- 14 482	-	Sin confirmar Pearson. Sin anemia. Insuficiencia suprarrenal	19
5,1 kb	Nt 10760- 15889	-	Fallecimiento a los 4 meses de vida por acidosis láctica.	20

5.3. Relación genotipo-fenotipo

Uno de los objetivos principales en la investigación dirigida al PS (también de otras enfermedades mitocondriales) es establecer una correlación genotipo-fenotipo para poder predecir de una manera aproximada la evolución y el pronóstico de los pacientes afectados. Entre otros aspectos, se estudia la relación entre tamaño, tipo, localización y porcentaje de heteroplasmia, aunque es difícil

establecer relación entre las características de la delección y la clínica; por este motivo no siempre se obtienen resultados análogos entre estudios.

Algunos autores como Rotig A. no establecen relación entre la severidad clínica y el tipo, tamaño o localización de la mutación ²¹. Sin embargo, otros autores establecen que la presencia de niveles elevados de heteroplasmia se correlacionan con inicio precoz y mayor severidad multisistémica, proponiendo además que la localización de la delección podría predecir el fenotipo y la edad de inicio ^{9,22,23,24}. Algunos estudios han comparado las delecciones de CPEO y KSS mostrando diferencias entre el porcentaje y localización de las delecciones de ambas enfermedades. Además, establecen la hipótesis de que el momento en que aparece la delección y el número de copias de mtDNA alteradas podría explicar las diferencias entre ellas. En el KSS la delección debe producirse antes de la separación de las células madre en las 3 capas germinales, mientras que en CPEO sería en un momento posterior ²⁵.

Recientemente se ha publicado que las delecciones del DNA mitocondrial que incluyen uno de los tres componentes estructurales de Citocromo C Oxidasa (COX) (COX 1, COX 2 o COX 3 genes) y el complejo V (ATPasa6 o ATPasa8) tienen un inicio significativamente más temprano de la enfermedad ²³, aunque otros estudios han encontrado que la delección del gen del Citocromo B del mtDNA (complejo III) se asocia significativamente con un fenotipo grave del síndrome de Kearns-Sayre ²⁵.

A nivel histológico, las fibras rojo rasgadas son un hallazgo anatomopatológico característico de enfermedad mitocondrial, aunque no son patognomónicas. Se tiñen con la tinción tricrómico modificado de Gomori, y pueden verse en diversas situaciones, como distrofias musculares, miopatías inflamatorias e incluso en ancianos. Algunas enfermedades mitocondriales cursan también con fibras COX negativas, como el síndrome de MERF (o epilepsia mioclónica con fibras rojo rasgadas), KSS, CPEO y PS. Sin embargo, la ausencia de fibras rojo rasgadas o de fibras COX negativas en la biopsia muscular no descarta patología mitocondrial, debiendo continuarse el estudio genético ²⁶. Se ha encontrado una mayor proporción de deficiencia de COX en fibras rojo rasgadas en pacientes con PS con delecciones que abarcan los tres genes de mtDNA codificantes de

COX (peor pronóstico, mayor severidad clínica), mientras que la deficiencia del Complejo I se ha descrito en pacientes con pequeñas deleciones que afectan solo a los genes del mtDNA codificantes del Complejo I ²⁷.

5.4. Manifestaciones clínico-analíticas

5.4.1. Alteraciones bioquímicas

5.4.1.1. Déficit enzimático en la fosforilación oxidativa

Hasta el momento, no se ha podido establecer relación entre deficiencias de ciertos complejos y tejidos concretos en los que estos déficits sean especialmente reseñables. Por ejemplo, en análisis bioquímicos de biopsias musculares de pacientes con Síndrome de Pearson se encontró disminución de la actividad enzimática de los complejos I, I y III, I y IV, III, II+III y IV. Sin embargo, en otro paciente también se evidenció el correcto funcionamiento de los complejos en biopsias musculares, mientras que en biopsias hepáticas la función de los complejos III y IV estaba disminuida ¹⁴.

5.4.1.2. Alteraciones analíticas

Los biomarcadores utilizados habitualmente en la práctica clínica para el diagnóstico de enfermedades mitocondriales son básicamente: intermediarios metabólicos, enzimas específicas o los productos finales del metabolismo anaerobio de la glucosa (resultado del deterioro de la fosforilación oxidativa). Entre ellos se incluyen la elevación del lactato tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo (LCR), además del aumento del ratio lactato/piruvato. También se observan alteraciones en coenzima Q, folato, cuerpos cetónicos, aminoácidos, glucosa, carnitina, creatinina, urea, amonio y ácidos grasos no esterificados (productos de las rutas metabólicas mitocondriales) y disminución de la actividad en los complejos de la fosforilación oxidativa. En la práctica, muchos de estos biomarcadores no son específicos de enfermedad mitocondrial, dado que tienen poca sensibilidad y especificidad ⁶.

En el caso de pacientes con síndrome de Pearson es frecuente la asociación analítica de **pancitopenia** junto con **acidosis láctica**, muchas veces incorregible con tratamientos habituales, y que, sumada a procesos de sepsis suele ser la principal causa de muerte en menores de 3 años ²⁰.

Es frecuente observar también un aumento de los intermediarios del ciclo de Krebs y ocasionalmente cetonuria ²⁴. Los niveles de citrulina aparecen disminuidos en muchos pacientes, a veces asociados a la disminución de arginina, y no se normalizan salvo con administración de suplementos ²⁴.

A diferencia de otras enfermedades mitocondriales, en el PS no se han observado niveles elevados de amonio, que, junto con el bajo nivel de aminoácidos que presentan algunos pacientes (por aminoaciduria), podría sugerir que estos pacientes podrían utilizar el amonio para sintetizar nucleótidos para intentar compensar su deficiencia. Así pues, se podría utilizar uridina como tratamiento del PS ²⁴.

En algunos pacientes se ha constatado también un aumento de la aciduria 3-metilglutacónica (3-MGA-uria), aunque no traduce clínica específica asociada ni un pronóstico concreto; esto implica que este marcador bioquímico no es útil como marcador pronóstico, pero sí como marcador diagnóstico tanto de PS como otros síndromes mitocondriales causados por deleciones (CPEO, KSS) ¹⁴.

Algunos estudios han encontrado también elevación de alanina y de ornitina ²⁸. Esta última sugiere que la reacción catalizada por la ornitín-transcarbamilasa (que convierte ornitina en citrulina) no es eficiente en PS ²⁴.

En orina deben buscarse lactato y fumarato, que habitualmente estarán aumentados ¹⁰.

5.4.2. Manifestaciones clínicas

La mayor parte de las enfermedades mitocondriales cursan con clínica multisistémica debido a la heteroplasmia y segregación mitocondrial, dificultando y retrasando su diagnóstico.

Generalmente, el **periodo prenatal y el parto** son normales, aunque en algunos casos se complica con pancitopenia severa y/o acidosis metabólica (probablemente causada por la elevada tasa de afectación mitocondrial hepática). El peso al nacimiento es de aproximadamente 2.500 gr (límite inferior de la normalidad) y no suelen aparecer malformaciones, aunque se han descrito casos de fisura palatina, quistes renales, cardiopatías y en un único caso polidactilia (lo cual, como más adelante se desarrolla, dificulta el diagnóstico

diferencial con la Anemia de Blackfan-Diamond)²⁹. A nivel neurológico el recién nacido es aparentemente normal, raras veces presentan dificultad para la succión o hipotonía troncal¹⁰.

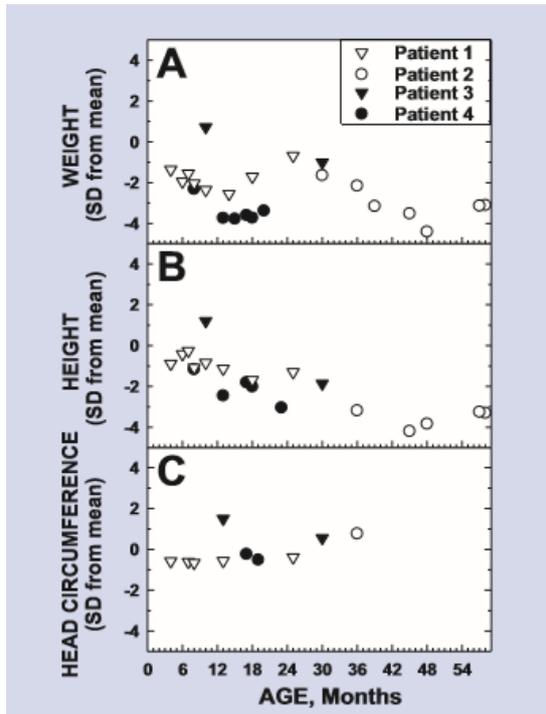


IMAGEN 5. PARÁMETROS DE CRECIMIENTO EN PACIENTES CON PS SEGÚN DERIVACIONES ESTÁNDAR Y EDAD ²⁴.

pasados los 2 primeros años de vida, la anemia mejora y empieza la clínica multisistémica.

La mayoría de los pacientes muestra un recuento de reticulocitos mayor de 60.000/ μL , acompañado de trombocitopenia en 2/3 de los mismos. En un 90% cursa también con neutropenia, generalmente grave ($<0.5 \times 10^9 /\text{L}$), lo que conlleva a infecciones graves y sepsis en un 80% de ellos.¹⁰

En biopsias de medula ósea (imagen 6) se observa vacuolización de los precursores hematopoyéticos (Perlas de Stain presentes en un 85% de los casos), indicando la presencia de anillos de sideroblastos¹⁰

Posteriormente, durante los primeros meses de vida, aparece un **retraso ponderoestatural** sin microcefalia, como se puede objetivar en la imagen 5.

Suelen debutar con alteraciones **hematológicas** (presentes casi en el 100% de los pacientes) en el periodo neonatal o siendo lactantes, aunque en algunos pacientes ha aparecido a los 2 años.¹⁰ Habitualmente cursan como pancitopenia hipoplásica no respondedora a factores de crecimiento; la anemia macrocítica suele ser severa, precisando transfusiones periódicas de hemoderivados¹⁰. Curiosamente,

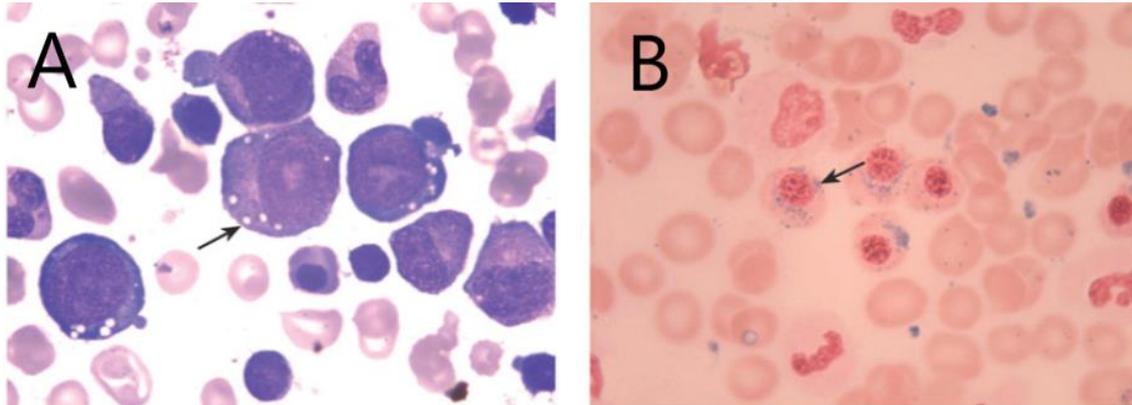


IMAGEN 6. VISIÓN AL MICROSCOPIO DE UNA BIOPSIA DE MEDULA ÓSEA EN UN PACIENTE AFECTO DE SÍNDROME DE PEARSON ²².

- A. LA TINCIÓN DE WRIGHT REVELA MACROCITOSIS DE LOS ERITROBLASTOS Y VACUOLAS (FLECHA) EN LOS PRECURSORES HEMATOLÓGICOS, INDICANDO SÍNDROME DE PEARSON.**
- B. PERLAS DE STAIN. SIDEROBLASTOS EN ANILLO, CON MÁS DE CINCO GRÁNULOS DE HIERRO (FLECHA) AGRUPADOS EN LAS MITOCONDRIAS PERINUCLEARES**

Cabe destacar que, en todas las patologías congénitas con afectación de la medula ósea, debidas a alteraciones en la reparación del DNA, el riesgo de leucemia aumenta. Este se ve incentivado además tras tratamientos quimioterápicos (como los utilizados en el trasplante de medula ósea alogénico) y a tratamientos prolongados de inmunosupresión (utilizados a veces para la enfermedad injerto contra huésped) ³⁰.

A nivel **urinario** aparecen insuficiencia renal (aproximadamente entre el 18-45% de los pacientes) y tubulopatía. Estos síntomas pueden variar hacia síndrome de Fanconi con glucosuria, proteinuria, amoniaciduria, hipokaliemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia y niveles bajos de bicarbonato en plasma¹⁰.

Las alteraciones **endocrinas** son frecuentes en las enfermedades mitocondriales, principalmente Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 (en muchos casos asociada a sordera). En pacientes diagnosticados de PS, sin embargo, ésta no suele aparecer en el periodo neonatal (sólo se ha descrito un caso de PS con DM perinatal), sino a partir de los 2 o 3 años, cuando el diagnóstico de PS ya suele estar confirmado y la anemia ha mejorado. Numerosos estudios en pacientes con KSS cuyo inicio de la clínica fue un PS, cursan con DM tipo 1, asociándose a niveles elevados de duplicaciones en el mtDNA. También se han

encontrado mutaciones puntuales del mtDNA en enfermedades mitocondriales asociadas a DM de mal pronóstico, la mayoría localizadas cerca del gen tRNA-Leu^{31,32}.

La insuficiencia suprarrenal asociada al estrés es otra de las manifestaciones endocrinas frecuentes en las enfermedades mitocondriales (causada por la falta de energía en las células adrenales, que desencadena la imposibilidad de mantener niveles basales de cortisol). En el síndrome de Pearson no se han descrito pacientes con la mutación común de 4.9 kb con esta endocrinopatía, pero sí pacientes con fenotipo “Pearson like” y otras mutaciones en el mtDNA, concretamente dos deleciones de 1,5 kb¹⁸ y 6,990 Kb^{32, 19}. Algunos pacientes han desarrollado hipoparatiroidismo, aunque se relaciona más con KSS³². Sin embargo, otros artículos destacan la notoria frecuencia de insuficiencia adrenal en pacientes^{32, 33}.

El examen **neurológico** al nacimiento es normal, aunque no es indicativo de estabilidad a largo plazo. Algunos pacientes tienen clínica neurológica, pero no cognitiva (alteración principalmente de la motricidad gruesa). Sin embargo, en el curso de la enfermedad el 50% presentará síntomas neurológicos y/o neuromusculares, como hipotonía, retraso en el desarrollo, ataxia y epilepsia (serán la mayoría, pacientes en evolución a KSS). Las pruebas radiodiagnósticas pueden ser normales o encontrar desmielinización de la sustancia blanca, y alteración en los ganglios de la base y cerebelo. En algunos casos pueden desarrollar clínica similar al Síndrome de Leigh (regresión de los hitos del desarrollo, hipotonía, ataxia, nistagmus, atrofia óptica, disfagia y alteración del centro respiratorio)¹⁰.

A nivel **ocular**, tanto el epitelio pigmentado, como el endotelio corneal, como los músculos extraoculares son tejidos de alto rendimiento energético, de ahí que las enfermedades mitocondriales (no especialmente en el síndrome de Pearson), se asocien a retinopatía, edema corneal y ptosis. A nivel bioquímico, el edema corneal se explica de la siguiente manera: en condiciones normales la córnea se encuentra en un estado de deshidratación, mantenido por el transporte activo de agua y solutos desde el estroma corneal hasta humor acuoso a través de unos canales Na + K + ATPasa; en las enfermedades mitocondriales el déficit de ATP

impide la expulsión de H₂O al humor acuoso, acumulándose en el estroma, produciendo así edema. El hecho de que en una paciente los cambios en la oftalmopatía fueran tan lentos (retinopatía pigmentaria y nictalopía a los 4 años, CPEO a los 6 y descompensación corneal a los 9) sugiere un cambio degenerativo en lugar de un defecto genético-metabólico concreto. Además, no se ha descrito edema corneal en ningún paciente con PS, aunque si en otras mitocondriopatías de evolución más lenta, como el KSS o CPEO, lo cual apoya esta teoría. Este desarrollo evolutivo del fenotipo puede estar explicado por la heteroplasmia, la adquisición de nuevas mutaciones en mtDNA o una disminución tejido-específica de la fosforilación oxidativa ³⁴.

Otros de los síntomas característicos del PS son las alteraciones **digestivas**, especialmente insuficiencia pancreática (18-66% de los pacientes) tanto exocrina como endocrina (DM1). En el análisis histológico del páncreas se encuentran fibrosis, infiltración grasa y dilatación acinar¹⁰. La insuficiencia exocrina altera la digestión de lípidos y proteínas, cursando, por tanto, con diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, entre otras (uno de los tratamientos sintomáticos que requieren los pacientes es la suplementación vía oral de enzimas pancreáticas). Esto implica que ante un paciente con PS y clínica digestiva (principalmente diarrea crónica), ésta se asocie al curso típico de la enfermedad y no se investigue una causa subyacente. Se han descrito dos casos de enfermedad celíaca asociada a síndrome de Pearson en dos pacientes de larga evolución clínica, lo cual demuestra su infradiagnóstico. Tanto los síntomas digestivos como la fatiga mejoraron con una dieta libre de gluten. La relación entre enfermedad mitocondrial y celiaquía podría explicarse por la disminución de eliminación de materiales nocivos del enterocito al tubo digestivo por una falta de aporte energético; estos materiales podrían estimular una respuesta inmune mediada por células T que, en personas genéticamente predispuestas, desencadenaría enfermedad. El diagnóstico podría realizarse con unos anticuerpos en analítica de sangre (IgA antitransglutaminasa, teniendo en cuenta los niveles totales de IgA, antiendomiso y antigliadina) ³⁵. Algunos pacientes han desarrollado insuficiencia hepática con hepatomegalia y colestasis ³².

Pueden aparecer **otras alteraciones**, como acidosis láctica (clave en el diagnóstico analítico), sintomatología neuromuscular y cardíaca y atrofia

esplénica. Todas ellas se han descrito de forma simultánea al diagnóstico o durante el curso de la enfermedad ¹³.

Se han agrupado a modo de resumen en la tabla 4 los síntomas más comunes por aparatos (recogidos en el artículo de Finsterer J³³) y su frecuencia.

TABLA 4. ALTERACIONES CLÍNICAS MÁS FRECUENTES EN PS

Órgano/tejido	Clínica	Frecuencia
Sistema Nervioso Central	Hipotonía	++
	Retraso en desarrollo	++
	Retraso en los hitos del desarrollo	++
	Acidosis Láctica	+++
Oftalmológico	Opacidad corneal	++
Endocrino	Diabetes	+++
	Retraso en el crecimiento/Talla baja	+++
	Insuficiencia suprarrenal	++
Gastrointestinal	Insuficiencia pancreática exocrina	+++
	Esteatosis	+++
	Hepatomegalia	++
	Malabsorción	++
	Insuficiencia hepática	+++
	Reflujo	++
	Diarrea	++
Renal	Tubulopatía	+++
	Síndrome de Fanconi	++
Hematológico	Anemia	+++
	Leucopenia	+++
	Trombocitopenia	+++
Otros	Lactato elevado	+++
	Ácidos orgánicos en orina	++
	Aciduria 3 metagluconica	++

5.5. Diagnóstico diferencial

El hecho de que las enfermedades mitocondriales tengan afectación multisistémica, y que el fenotipo clínico varíe entre pacientes, dificulta el diagnóstico, aumentando los posibles diagnósticos diferenciales.

Lo primero a plantear es cualquier otra enfermedad mitocondrial, pero si el **signo guía es la anemia sideroblástica arregenerativa**, el diagnóstico diferencial, en especial al inicio del cuadro, se debería realizar con otras anemias arregenerativas (como la anemia de Blackfan-Diamond (DBA)) y con síndromes mielodisplásicos, siempre excluyendo las causas más frecuentes, como las carenciales ³⁶.

Una vez descartados síndromes mielodisplásicos y anemias carenciales, el diagnóstico se centra en causas genéticas. La anemia de Blackfan-Diamond está causada por mutaciones en los genes codificantes de las proteínas ribosómicas o en GATA1 (Xp11.23) del nDNA. Es macrocítica con eritroblastopenia, y se caracteriza por una marcada hiporegeneración, malformaciones congénitas variables (raras en PS) y retraso en el crecimiento. Tras un estudio genético de pacientes con anemia de Blackfan-Diamond, se descubrió que un porcentaje considerable de pacientes diagnosticados de DBA en realidad padecían PS (2.2%), lo que condiciona a pensar en el infradiagnóstico de este último. Esto podría atribuirse al desconocimiento de los profesionales sanitarios del mismo, a la similitud del inicio de los síntomas a otras patologías como la anemia de Blackfan-Diamond (ambos síndromes comparten características clínicas: como el comienzo temprano, aparición por mutaciones de novo y mejoría ocasional de la clínica hematológica), o a la ausencia de síntomas guía del PS en el inicio de la enfermedad (como insuficiencia pancreática, sideroblastos, acidosis metabólica...). Por esta misma razón se aconseja realizar un estudio genético de deleciones de mtDNA y de mutaciones en el nDNA en la valoración inicial en todos los pacientes con sospecha de anemia congénita ³⁷.

También debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial, el síndrome de Shwachman-Diamond, enfermedad autosómica recesiva (1 cada 100.000 nacimientos) causada por una mutación en el gen SBDS (localizado en 7q11)³⁸. Se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina, disfunción de la médula

ósea, alteraciones esqueléticas y talla baja. El pronóstico de los enfermos viene determinado por las infecciones bacterianas recurrentes, secundarias sobre todo a la alteración de los neutrófilos, así como por la disfunción medular y la leucemia³⁶.

En ocasiones, debe descartarse la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), habitualmente, mediante citometría de flujo ³⁶. Es una enfermedad clonal adquirida de las células madre hematopoyéticas caracterizada por una anemia hemolítica corpuscular, una aplasia medular y frecuentes trombosis. Afecta preferentemente a adultos jóvenes (1/500.000), y está causada por mutaciones somáticas en el gen *PIGA* (Xp22.1) ³⁹.

5.6. Diagnóstico

El diagnóstico de las enfermedades raras es difícil y en la mayoría de casos tardío. Uno de los factores que lo retrasa es la ausencia de síntomas guía identificativos de cada síndrome. Lo más importante es el diagnóstico de sospecha; en el PS la presencia de clínica hematológica en menores de 2 años debería llevar a realizar un análisis de orina de ácidos orgánicos excretados, y, en caso de aparecer el lactato elevado, realizar de manera sistemática un estudio de mtDNA para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico de confirmación se realiza con análisis genéticos. Las muestras pueden proceder de diferentes tejidos. Tradicionalmente se realizaban en biopsia muscular, pero recientemente se han investigado muestras tomadas de manera no invasiva, como urotelio (algunos estudios destacan ventajas como ser un gran predictor en el diagnóstico temprano y en la evolución de las enfermedades mitocondriales), mucosa bucal o folículos pilosos ²². Sin embargo, la mayor parte de las muestras recibidas por los laboratorios son sangre. La biopsia muscular posee la ventaja de poder realizar estudios tanto histológicos como genéticos. En el estudio anatomopatológico resultarían de interés la presencia de fibras rojo rasgadas (RRF) en tinción con tricrómico de Gomori o las fibras no reactivas o hiporreactivas a la tinción histoquímica de la Citocromo C Oxidasa (COX) o para la reacción para la Succinato Deshidrogenasa (SDH). Es importante hacer constancia del Consentimiento Informado del paciente o tutor legal antes de realizar una extracción de DNA.

Cuando una muestra llega al laboratorio con sospecha de PS o KSS el primer paso a realizar es la extracción de DNA total del tejido recibido y posteriormente

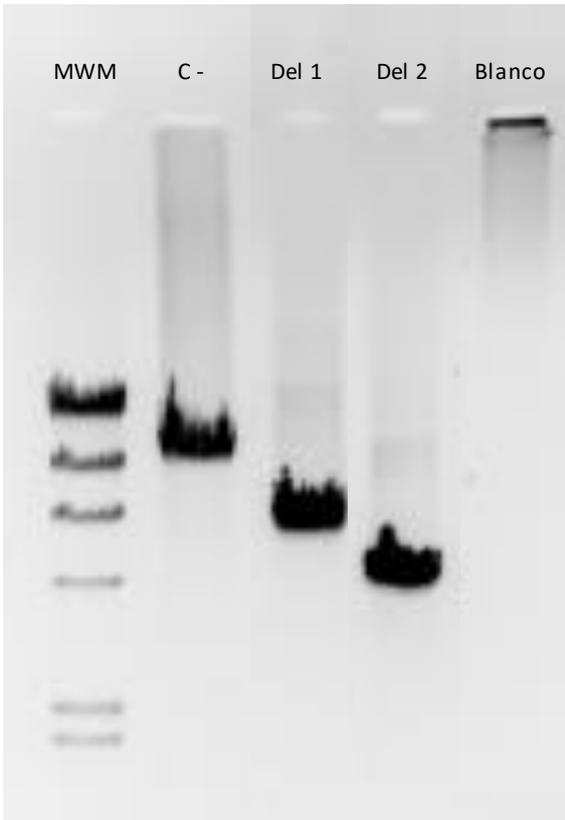


IMAGEN 7. ELECTROFORESIS EN GEL DE AGAROSA DE UNA PCR LARGA. IMAGEN CEDIDA POR EL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

PRIMERA MUESTRA (C) CONTROL NEGATIVO (SIN DELECCIÓN). LA DELECCIÓN 1 TIENE LA DELECCIÓN COMÚN Y LA 2 UNA DELECCIÓN MÁS GRANDE (MOLÉCULA MÁS PEQUEÑA).

amplificar el mtDNA mediante una **PCR-Larga** (imagen 7). Esta técnica se realiza con Primers (5' GAGGCCTAACCCCTGTCTTT y 3' AGCTTTGGGTGCTAATGGTG) prediseñados. Las condiciones para que esta reacción ocurra son: inicialmente una desnaturalización a 93°C durante 3 minutos, seguida de 10 ciclos de 30 segundos a 93°C, 30 segundos a 58.5°C y 12 minutos a 68°C y después 25 ciclos a 93°C 30 segundos, 58,5°C 30 segundos, 68°C 12 minutos y 10 segundos, y una extensión final a 68°C 11 minutos ¹⁷.

Los productos resultantes se separan en un gel con 0.8% agarosa, visualizándose con bromuro de etidio. Con esta técnica podemos ver si hay moléculas de tamaño más pequeño y, por tanto, con deleción. Esta técnica solo es para confirmar la presencia o no

de deleción, pero no es cuantitativa de heteroplasmia ¹⁷.

Una vez se ha comprobado que se trata de una enfermedad mitocondrial causada por una deleción, el siguiente paso es cuantificar el porcentaje de heteroplasmia de ese tejido. Esto se puede calcular mediante dos técnicas: Southern-Blot o real-time PCR.

El Southern-Blot es una técnica de laboratorio utilizada para detectar una secuencia específica de DNA en una muestra de sangre o tejido mediante la utilización de sondas específicas que hibridan con dicha secuencia. Previamente, mediante una enzima de restricción, se linealiza el mtDNA y se

separan los fragmentos de DNA totales de la muestra mediante electroforesis en gel de agarosa en función de su tamaño. Los fragmentos de DNA son transferidos del gel a la superficie de una membrana. La membrana se expone a una sonda de DNA marcada y que hibrida con una región conservada del mtDNA. De este modo, se puede detectar moléculas de mtDNA completo (mtDNA wildtype), y moléculas de mtDNA delecionadas que tendrán un tamaño menor. Además, es una técnica que permite cuantificar la heteroplasmia, ya que el grosor de la banda es indicativo de la cantidad de molécula presente en la muestra ⁴⁰. Por tanto, comparando la banda de mtDNA wildtype y delecionada, se cuantifica el porcentaje de heteroplasmia de la deleción.

La PCR cuantitativa o real-time PCR (q-PCR) permite amplificar y detectar de manera simultánea una región de DNA concreta mediante la utilización de cebadores y sondas específicos de la secuencia. Durante la amplificación de un fragmento de DNA por q-PCR, las moléculas generadas emiten fluorescencia que es detectada y cuantificada por el termociclador. Por tanto, este método permite la cuantificación de deleciones en el mtDNA mediante la comparación de amplificación entre una región del mtDNA muy conservada (12S-rRNA) y otra región del mtDNA delecionada. En un mtDNA wildtype, habrá igual cantidad de amplificación en ambas regiones. Sin embargo, en un mtDNA con deleción habrá más cantidad de 12S que de la otra región. Con esta diferencia de amplificación se obtiene la heteroplasmia de la deleción ⁴¹.

5.7. Tratamiento

No existe un tratamiento curativo para el Síndrome de Pearson. Sin embargo, son múltiples los tratamientos sintomáticos utilizados, siempre individualizados y consensuados por un equipo multidisciplinar.

Dado que el principal síntoma de la enfermedad, y el que mayor riesgo supone para los pacientes es la anemia, la mayor parte de las opciones terapéuticas están destinadas a paliarla. Entre ellas se encuentra el soporte transfusional frecuente. El trasplante alogénico de células madre es otra de las posibilidades terapéuticas actualmente, debido a su capacidad de inducir corrección metabólica a largo plazo, así como mejoría de la capacidad neurocognitiva; sin embargo, no mejora las manifestaciones extrahematológicas de la

enfermedad³⁰. En caso de infección bacteriana asociada a neutropenia sin respuesta a la antibioterapia intravenosa, se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos cuya eficacia ronda el 50%. La mayor parte de los pacientes no responde a eritropoyetina (EPO). Se ha descrito cierta mejoría de la anemia al suplirles coenzima Q10, así como complejos vitamínicos del grupo B (vitamina B¹² y B⁹), suplementación de enzimas pancreáticas y Magnesio, todos sin evidencia suficiente para establecer un claro beneficio (pese a ello se administran en la práctica clínica) ³⁶.

El trasplante de células madre de cordón umbilical se está extendiendo como medida terapéutica ya que posee ciertas ventajas: las células madre son menos maduras que las de medula ósea, y esta inmadurez podría ser un recurso útil para reparar los tejidos no hematopoyéticos (los cuales con el trasplante alogénico no se veían beneficiados). Además, la disponibilidad del mismo es mayor, precisa menor criterio de HLA (por tanto, es más probable encontrar un donante), el riesgo de infecciones transmitidas por el injerto es menor, y la enfermedad injerto contra huésped también (disminuyendo así los largos tratamientos de inmunosupresión que aumentaban el riesgo de malignización)³⁰.

Pese a no haber tratamiento curativo, existen numerosas líneas de investigación. Una de ellas, un ensayo clínico en fase 2 con EPI-743 (también llamado Vincerinona) cuyo objetivo es disminuir los episodios de sepsis, crisis metabólica e insuficiencia hepática ⁴². Se trata de un fármaco antioxidante de última generación, centrado en combatir el estrés oxidativo, así como mejorar el metabolismo mitocondrial.

5.8. Mortalidad

La supervivencia a los 3 años de vida es del 80%. Esta alta tasa de mortalidad es debida principalmente a infecciones (en menores de 3 años, sobre todo), complicaciones de la pancitopenia y a acidosis metabólica (intratable en la mayoría de los casos). A partir de los 3

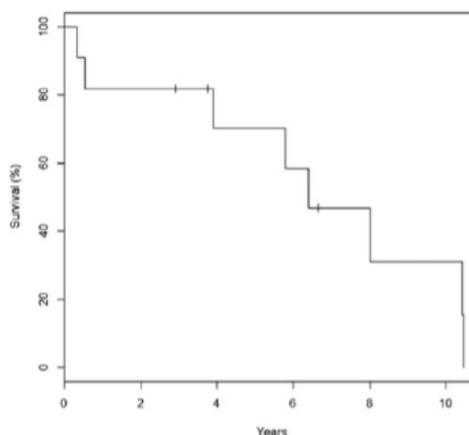


IMAGEN 8. CURVA DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEIER EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PEARSON ⁴³

años la clínica hematológica mejora, pero desarrollan otras complicaciones como el síndrome de Kearns Sayre ^{36, 43}.

5.9. Consejo genético

El síndrome de Pearson es una enfermedad esporádica, la mayor parte de las veces se debe a mutaciones de novo en las primeras fases de la embriogénesis, por lo que el consejo genético es particularmente difícil; en cualquier caso, el hecho de que sea una mutación de novo no implica que el resto de descendientes tenga una probabilidad alta de padecerla.

Tanto la heteroplasmia durante la embriogénesis, como la cantidad de mitocondrias con DNA mutado, como la variabilidad en la segregación por tejidos y células entorpecen el diagnóstico genético prenatal. Para realizarlo, sería necesario realizar una punción corial o una amniocentesis, pero ninguna de estas pruebas constataría el diagnóstico ni el pronóstico de la enfermedad debido, otra vez, a la segregación por tejidos ¹⁰.

Actualmente en España, se realiza fecundación in vitro con óvulos donados en las madres con mutaciones en mtDNA.

6. Conclusiones

El principal objetivo de este trabajo era realizar una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el Síndrome de Pearson, con la finalidad de difundir y esclarecer la clínica principal de esta enfermedad mitocondrial. Es importante realizar revisiones sobre enfermedades raras con el objetivo de reunir información actualizada para mejorar el estudio de estas enfermedades, ya de por sí desconocidas para el personal sanitario. Además, son los pacientes afectados de síndromes congénitos quienes más atención sanitaria requieren, siendo aún más importante la actualización bibliográfica necesaria para una correcta praxis médica.

El tamaño de la deleción, su localización, y el grado de heteroplasmia según tejidos se relaciona con un inicio precoz de la enfermedad, así como con la gravedad y el pronóstico.

La variabilidad en la presentación clínico-patológica de la patología mitocondrial es el reflejo de la complejidad estructural, funcional y genética de la cadena respiratoria.

Una misma deleción (deleción común) es causante de tres síndromes distintos. Catalogar a un paciente de uno u otro en estos casos sólo es posible por la clínica. Además, el diagnóstico no es estático (es difícil, por tanto, realizar un algoritmo diagnóstico), dado que las enfermedades avanzan, pudiendo progresar en el caso del Síndrome de Pearson al Síndrome de Kearns Sayre.

La importancia del diagnóstico diferencial en las enfermedades raras es indiscutible, siendo especialmente difícil por el solapamiento de síntomas entre ellas.

La clínica multisistémica con poca relación entre aparatos y sistemas debería hacer sospechar una enfermedad mitocondrial, especialmente en pacientes con clínica perinatal, grave e incorregible con tratamientos habituales. El caso de anemia sideroblástica arregenerativa de inicio neonatal es sospechoso de Síndrome de Pearson. Lo que no se piensa, no se diagnostica.

El trabajo en equipo en estos pacientes es imprescindible. Estar agrupados en equipos multidisciplinares aumenta la supervivencia y la calidad de vida, pese a que los únicos tratamientos disponibles actualmente son sintomáticos (paliativos) o de escasa eficacia terapéutica.

Dado que no existe tratamiento curativo para la mayoría de las enfermedades raras, es imprescindible fomentar la investigación, con el objetivo de profundizar en la etiopatogenia de estas enfermedades “huérfanas”. Es imprescindible realizar ensayos clínicos correctamente diseñados, con mayor número de pacientes incluidos en ellos para corroborar o no la eficacia de los tratamientos, y detectar sus posibles Reacciones Adversas.

Sería interesante crear bases de datos internacionales, para mejorar el estudio de las enfermedades raras.

7. Bibliografía

1. B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts y P. Walter. (2011) *Introducción a la Biología Celular*. 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana .
2. Células eucariotas y procariotas. Available at: https://www.educa2.madrid.org/web/argos/inicio/-/book/apuntes-de-citologia6?_book_viewer_WAR cms_tools_chapterIndex=776c4a8e-985d-4821-8e5c-7bed29868c4a. Accessed 05/18, 2019.
3. Montoya, J., Emperador, S., López-Gallardo, E., Ruiz-Pesini, E. "Diagnóstico genético de enfermedades metabólicas producidas por alteración del DNA mitocondrial". En: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. (Sanjurjo, P. y Baldellou, A., Eds.). 4ª Edición. Capítulo 54. Ergon. Madrid. 2014. pp: 773-790. ISBN: 978-84-15351-96-2
4. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger: principios de bioquímica*; 2015.
5. Montoya J, López-Gallardo E, Emperador S, Ruiz-Pesini E. *Enfermedades del ADN mitocondrial*. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia 2012.
6. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2:16080.
7. Yasukawa T, Yang MY, Jacobs HT, Holt IJ. A bidirectional origin of replication maps to the major noncoding region of human mitochondrial DNA. *Mol Cell*. 2005; 18: 651-62.
8. Luo S, Valencia CA, Zhang J, Lee NC, Slone J, Gui B, et al. Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018 Dec 18;115(51):13039-13044.
9. Grady JP, Campbell G, Ratnaike T, Blakely EL, Falkous G, Nesbitt V, et al. Disease progression in patients with single, large-scale mitochondrial DNA deletions. *Brain* 2013;137(2):323-334.
10. Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. *Expert review of hematology* 2018;11(3):239-246.
11. Wortmann SB, Koolen DA, Smeitink JA, van den Heuvel L, Rodenburg RJ. Whole exome sequencing of suspected mitochondrial patients in clinical practice. *J Inherit Metab Dis*. mayo de 2015;38(3):437-43.
12. McKusick V. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 1992 [updated 11/03/2011. Available from: <https://www.omim.org/entry/557000?search=pearson%20syndrome&highlight=%22pearson%20%28syndromic%7Csyndrome%29%22%20pearson%20syndrome%20syndromic#contributors>.
13. Ayed IB, Chamkha I, Mkaouar-Rebai E, Kammoun T, Mezghani N, Chabchoub I, et al. A Tunisian patient with Pearson syndrome harboring the 4.977 kb common deletion associated to two novel large-scale mitochondrial deletions. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;411(2):381-386.
14. Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Iwano R, Asakura Y, Tanaka Y, et al. Clinical manifestations and enzymatic activities of mitochondrial respiratory chain complexes in Pearson marrow-pancreas syndrome with 3-methylglutaconic aciduria: a case report and literature review. *Eur J Pediatr* 2015;174(12):1593-1602.

15. Park J, Ryu H, Jang W, Chae H, Kim M, Kim Y, et al. Novel 5.712 kb mitochondrial DNA deletion in a patient with Pearson syndrome: A case report. *Molecular medicine reports* 2015;11(5):3741-3745.
16. Arzanian MT, Eghbali A, Karimzade P, Ahmadi M, Houshmand M, Rezaei N. mtDNA Deletion in an Iranian Infant with Pearson Marrow Syndrome. *Iran J Pediatr* 2010 Mar;20(1):107-112.
17. Mkaouar-Rebai E, Chamkha I, Kammoun T, Chabchoub I, Aloulou H, Fendri N, et al. A case of Kearns–Sayre syndrome with two novel deletions (9.768 and 7.253 kb) of the mtDNA associated with the common deletion in blood leukocytes, buccal mucosa and hair follicles. *Mitochondrion* 2010;10(5):449-455.
18. Ribes A, Riudor E, Valcarel R, Salva A, Castello F, Murillo S, et al. Pearson syndrome: altered tricarboxylic acid and urea-cycle metabolites, adrenal insufficiency and corneal opacities. *J Inherit Metab Dis* 1993;16(3):537-540.
19. Bruno C, Minetti C, Tang Y, Magalhaes PJ, Santorelli FM, Shanske S, et al. Primary adrenal insufficiency in a child with a mitochondrial DNA deletion. *J Inherit Metab Dis* 1998 Apr;21(2):155-161.
20. Khasawneh R, Alsokhni H, Alzghoul B, Momani A, Abualsheikh N, Kamal N, et al. A Novel Mitochondrial DNA Deletion in Patient with Pearson Syndrome. *Med Arch* 2018 Apr;72(2):148-150.
21. Rötig A, Bourgeron T, Chretien D, Rustin P, Munnich A. Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;4(8):1327-1330.
22. Chen X, Zhao S, Wang Y, Wang D, Dong C, Yang Y, et al. A novel mitochondrial DNA deletion in a patient with Pearson syndrome and neonatal diabetes mellitus provides insight into disease etiology, severity and progression. *Mitochondrial DNA Part A* 2016;27(4):2492-2495.
23. Yamashita S, Nishino I, Nonaka I, and Goto Y (2008) Genotype and phenotype analyses in 136 patients with single large-scale mitochondrial DNA deletions. *J Hum Genet*, 53: 598-606.,
24. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, Lowichik A, Pasquali M, Longo N. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015;167(3):621-628.
25. López-Gallardo E, López-Pérez MJ, Montoya J, Ruiz-Pesini E. CPEO and KSS differ in the percentage and location of the mtDNA deletion. *Mitochondrion* 2009;9(5):314-317.
26. García M. Aportación del patólogo al diagnóstico de las enfermedades musculares. X Curso de Enfermedades Musculares en la Infancia y Adolescencia. 2013.
27. Rocha MC, Rosa HS, Grady JP, Blakely EL, He L, Romain N, et al. Pathological mechanisms underlying single large-scale mitochondrial DNA deletions. *Ann Neurol* 2018;83(1):115-130.
28. Honzik T, Tesarova M, Magner M, Mayr J, Jesina P, Vesela K, et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(5):749-759.
29. Pathak S, Sethi A, Gupta N, Ranasaria M. Proximal renal tubular acidosis due to mitochondrial cytopathy: a case report. *IJRRMS* 2014;4:23-27.
30. Tumino M, Meli C, Farruggia P, La Spina M, Faraci M, Castana C, et al. Clinical manifestations and management of four children with Pearson syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2011;155(12):3063-3066.

31. Poulton J, Morten KJ, Weber K, Brown GK, Bindoff L. Are duplications of mitochondrial DNA characteristic of Kearns—Sayre syndrome? *Hum Mol Genet* 1994;3(6):947-951.
32. Williams T, Daniels M, Puthenveetil G, Chang R, Wang R, Abdenur J. Pearson syndrome: unique endocrine manifestations including neonatal diabetes and adrenal insufficiency. *Mol Genet Metab* 2012;106(1):104-107.
33. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA. Broad Phenotypic Heterogeneity and Multisystem Involvement in Single mtDNA Deletion-associated Pearson Syndrome. *Medical Archives* 2018;72(3):234.
34. Kasbekar SA, Gonzalez-Martin JA, Shafiq AE, Chandna A, Willoughby CE. Corneal endothelial dysfunction in Pearson syndrome. *Ophthalmic Genet* 2013;34(1-2):55-57.
35. Köklü S, Akbal E, Koçak E, Alioğlu B. Celiac disease in siblings with Pearson syndrome. *Am J Med Sci* 2010;339(4):392-394.
36. Martínez de Zabarte Fernández, José M, Rodríguez-Vigil Iturrate C, Martínez Faci C, García Jiménez I, Murillo Sanjuan L, Muñoz Mellado A. Anemia arregenerativa en el lactante: 2 casos de síndrome de Pearson. *Archivos argentinos de pediatría* 2017;115(1):e24-e27.
37. Gagne KE, Ghazvinian R, Yuan D, Zon RL, Storm K, Mazur-Popinska M, et al. Pearson marrow pancreas syndrome in patients suspected to have Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2014 Jul 17;124(3):437-440.
38. Macipe Costa RM, Javierre Miranda E, Lou Frances MG, Heredia Gonzalez S, Calvo Martin MT. Shwachman-Diamond syndrome. A case report. *An Pediatr (Barc)* 2006 Jul;65(1):79-82.
39. Socié G. Hemoglobinuria paroxística nocturna. 2008; Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=21&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemoglobinuria-parox-stica-nocturna&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=Hemoglobinuria-parox-stica-nocturna&title=Hemoglobinuria%20parox%EDstica%20nocturna&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=21&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemoglobinuria-parox-stica-nocturna&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=Hemoglobinuria-parox-stica-nocturna&title=Hemoglobinuria%20parox%EDstica%20nocturna&search=Disease_Search_Simple). Accessed 04/25, 2019.
40. Southern Blot. Available at: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Southern-Blot>. Accessed 05/15, 2019.
41. Costa J. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2004;22(5):299-305.
42. Klein M. Phase 2 Study of EPI-743 in Children With Pearson Syndrome. 2018; Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104336>. Accessed 04/25, 2019.
43. Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, Palmisani E, Macaluso A, Valvo LL, et al. Pearson syndrome: a retrospective cohort study from the marrow failure study group of AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *JIMD Reports*, Volume 26: Springer; 2015. p. 37-43.

8. Anexos

8.1. Anexo 1. Abreviaturas

- PS: síndrome de Pearson
- KSS: Síndrome de Kearns Sayre
- CPEO: oftalmoplejía externa progresiva crónica
- MtDNA: DNA mitocondrial
- nDNA: DNA nuclear
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- Cyt B: Citocromo B
- AD: autosómica dominante
- AR: autosómica recesiva
- Pb: pares de bases
- Kb: Kilobase
- Nt: nucleótido
- rRNA: RNA ribosómicos
- tRNA: RNA transferencia
- COX: Citocromo C Oxidasa
- SDH: succinato deshidrogenasa
- FRR: fibras rojo rasgadas
- qPCR: real time PCR
- Lys: lisina
- Gly: Glicina
- Arg: arginina
- His: histidina
- Ser: serina
- Leu: leucina
- Glu: ácido glutámico
- Pro: prolina
- Thr: treonina
- 3-MGA-uria: aciduria 3 metagluconica
- EPO: eritropoyetina
- DM: diabetes mellitus
- IH: insuficiencia hepática
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- DBA: anemia de Blackfan-Diamond

8.2. Anexo 2. Tabla relación genotipo-fenotipo

TABLA 5. PRINCIPALES DELECCIONES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE PEARSON Y SUS CARACTERÍSTICAS. RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Tamaño deleción	Localización	Secuencia perdida	Repeticiones	Clínica	Bibliografía
Deleción común: 4,977 kb	Nt 8483–13459. Arco mayor del mtDNA	ATPasa 8, ATPasa 6, COXIII, ND3, ND4L, ND4, ND5, tRNA-Gly, tRNA-Arg, tRNA-His, tRNA-Ser y tRNA-Leu	13 bp	80% pacientes con PS	13
5,424 kb	Nt 8578-14001	ATPasa6, Citocromo C Oxidase III (COIII), tRNA-Gly, NADH, deshidrogenasa 3 (ND3), tRNA-Arg, ND4L, ND4, tRNA-His, tRNA-Ser, tRNA-Leu y parte del gen codificante de ND5	11bp cerca de la zona de unión	DM neonatal , retraso del crecimiento y desarrollo, pancitopenia, acidosis láctica, insuficiencia hepática, Síndrome de Fanconi	14
5,712 kb	Nt 8,011-13,722	COXII, tRNA-Lys, ATPasa 8, ATPasa 6, COXIII, tRNA-Gly, ND3, tRNA-Arg, ND4L, ND4, tRNAHis, tRNA-Ser, tRNA-Leu y parte del gen codificante de ND5	No detectadas	Pancitopenia, acidosis láctica, esteatorrea , DM tipo 1, insuficiencia hepática (IH), síndrome de Fanconi y déficit de Carnitina	15
5.030 kb,	Nt 8131- 16160	COXII, parte de COXII, tRNA-Lys, ATPasa 8, ATPasa 6, COXIII, tRNA-Gly, ND3, tRNA-Arg, ND4L, ND4, tRNAHis, tRNA-Ser, tRNA-Leu, y parte del gen codificante de ND5	11bp imperfectas y directas		13
5.234 kb	Nt 8051- 13284	COXII, tRNA-Lys, ATPasa 8, ATPasa 6, COXIII, tRNA-Gly, ND3, tRNA-Arg, ND4L, ND4, tRNAHis, tRNA-Ser, tRNA-Leu, y parte del gen codificante de ND5	12bp imperfectas directas	-	13

3,151 Kb	Desde el gen codificante de tRNAHis al Citocromo B	-	No se encontraron secuencias	-	13
6.3 kb	Nt 9238–15575	-	-	DM tipo 1, tubulopatía renal, aciduria y niveles elevados de hemoglobina fetal	13
2,461 kb	Nt 10368- 12828	-	Repeticiones directas de 3 bp GCC	-	13
3,6 kb	Nt 8515–12120	-	-	Síndrome de Pearson con alteraciones neurológicas asociado a alteraciones típicas del Síndrome de Leigh	13
4,4 kb	Nt 10560–14980	-	-	-	13
4,236	Nt 10.371–14.607	-	-	-	13
6 kb	Nt 7950–13993	-	-	PS en primera infancia, con alteraciones de distintos tejidos. A los 3 años desarrolla Síndrome de Kearns–Sayre y Síndrome de Leigh (LS)	13
8,5 kb	-	39.5% mtDNA delección presente, 60.5% normal	-	PS con epilepsia, atrofia de ambos hemisferios cerebrales	16
9,768 kb	Nt 6124- 15893	Citocromo B, ND5, tRNA-Leu, tRNA- Ser, tRNA- His, ND4, ND4L, tRNA-Arg, ND3, tRNA -Gly, COX III, ATPasa6,	Repeticiones de entre 7 y 10 bp imperfectas directas	Niña diagnosticada de Síndrome de Kearns Sayre, portadora de la delección común y de dos mutaciones de novo en heteroplasmia.	17

		ATPasa8, tRNA-Lys, COX II, tRNA-Asp, parte de COX I. tRNA-Pro, tRNA-Glu, ND6, tRNA-Ser			
7,253 kb	Nt 8572- 15826	tRNA-Thr, Citocromo B, ND5, tRNA-Leu, tRNA-Ser, tRNA-His, ND4, ND4L, tRNA-Arg, ND3, tRNA-Gly, COX III, ATPasa6 y parte de ATPasa8, tRNA-Pro, tRNA-Glu, ND6,	Flanqueada por una repetición de 9 bp perfecta y directa	Niña diagnosticada de Síndrome de Kearns Sayre, portadora de la deleción común y de dos mutaciones de novo en heteroplasmia.	17
1,5 kb	-	COXII	-	PS, alteración del ácido tricarbólico, metabolitos del ciclo de la urea, insuficiencia suprarrenal y opacidades corneales	18
6,990 Kb	Nt 7493- 14 482	-	-	Enfermedad mitocondrial sin diagnóstico definitivo. Clínica inespecífica, retraso psicomotor, SIN ANEMIA, pero sí insuficiencia suprarrenal	19
5,1 kb	Nt 10760- 15889	ND4,ND5,ND6, Citocromo B	-	Hepatomegalia. Anemia grave. Fallecimiento a los 4 meses de vida por acidosis láctica.	20