

# Deterioro cognitivo y heterogeneidad clínica en las miopatías mitocondriales

## *Cognitive impairment and clinical heterogeneity in mitochondrial myopathies*

Corrales-Arroyo María Jesús,\* López-Gallardo Gema\*\*

\* Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

\*\* Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo muy diverso de entidades resultantes de la alteración genética, bioquímica o estructural de las mitocondrias.

**OBJETIVO:** Destacar la complejidad en el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales y el alto nivel de sospecha clínica que suponen.

**CASO CLÍNICO:** Se presenta el caso de un hombre de 46 años, con un curso relativamente atípico en seguimiento clínico durante años en consulta de neurología y del que se llegó a un diagnóstico preciso mucho tiempo después.

**CONCLUSIONES:** Los hallazgos clínicos y los estudios complementarios son los que nos permiten plantear el diagnóstico certero de miopatía mitocondrial. Incluso en algunos casos, ante la ausencia de hallazgos no se puede descartar completamente este diagnóstico.

**Palabras clave:** Demencia, deterioro cognitivo, encefalopatía mitocondrial, España, miopatía mitocondrial.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Mitochondrial diseases are a diverse group of entities resulting from the genetic alteration or structural biochemistry of the mitochondria.

**OBJECTIVE:** To highlight the complexity in the diagnosis of mitochondrial diseases and the high level of clinical suspicion involved.

**CASE REPORT:** We present the case of a 46-year-old man with a relatively atypical course, clinically followed for years in neurology consultation and for whom a precise diagnosis was reached much later.

**CONCLUSION:** The clinical findings and additional studies are the tools that enable the accurate diagnosis of mitochondrial myopathy. Even in some cases, in the absence of classical findings this diagnosis cannot completely be ruled out.

**Key words:** Dementia, cognitive impairment, mitochondrial encephalopathy, mitochondrial myopathy, Spain.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo muy diverso de entidades resultantes de la alteración genética, bioquímica o estructural de las mitocondrias. Para los clínicos, la principal dificultad en estos pacientes es su heterogeneidad, ya que pueden cursar de forma monosintomática o en el contexto de una gran diversidad de síntomas y signos, así como la combinación de éstos. Es esta

heterogeneidad clínica la que nos debe alertar sobre el diagnóstico del paciente, así como la posible existencia de historia familiar.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 46 años sin alergias conocidas. No presenta factores de riesgo vascular salvo diabetes mellitus tipo 1. Padece raquitismo en infancia y epilepsia desde

---

**Correspondencia:** Dra. María Jesús Corrales Arroyo.  
Hospital General Universitario de Ciudad Real. Av. del Obispo Rafael Torija S/N, 13005 Ciudad Real, España. Correo electrónico: mariajcorrales@yahoo.es

Artículo recibido: Junio 9, 2012.

Artículo aceptado: Agosto 27, 2012.

la adolescencia. Posteriormente fue diagnosticado de insuficiencia renal crónica, que precisó tratamiento con diálisis. Retinopatía de etiología no filiada. Síndrome de robo en mano izquierda. Hipotiroidismo. Polineuropatía axonal sensitivo-motora de carácter crónico. Traumatismo craneoencefálico con hematoma subdural que no necesitó cirugía. Preciso valoración por psiquiatría por trastorno de conducta y deterioro cognitivo. En la actualidad recibe tratamiento con clonazepam, mirtazapina, clometiazol, ziprasidona, ácido fólico, ácido acetilsalicílico, bicarbonato, amlodipino, lorazepam, enalapril, gabapentina, levetiracetam, bisoprolol, diltiazem, levotiroxina, insulina y doxazosina.

El paciente recibe seguimiento en consulta de neurología desde su infancia por un probable síndrome de déficit de atención con hiperactividad. Años más tarde fue valorado por distintos episodios de crisis, en principio parciales motoras y posteriormente generalizadas, que se han ido controlando con varios fármacos antimigrañosos hasta la actualidad. Posteriormente, tras unos años controlado, asocia un trastorno de conducta y un deterioro cognitivo progresivo, con desorientación, dificultad evidente para el razonamiento, la concentración y realización de tareas complejas, así como marcados cambios en la personalidad. Todos estos síntomas se agravaron y su estado se deterioró de forma más evidente tras sufrir un traumatismo craneoencefálico con hematoma subdural asociado que no precisó cirugía.

En la exploración neurológica destacó facies inexpresiva, lenguaje normal en expresión y comprensión, aunque con un discurso muy pobre, pero coherente. No presentó alteración en los pares craneales. A nivel motor destacó debilidad generalizada 4/5 con reflejos osteotendinosos hiporreactivos de forma universal; dismetría dedo-nariz bilateral de predominio izquierdo con temblor de actitud. Marcha muy inestable, atáxica, con aumento de la base de sustentación. Sin otros signos relevantes.

Se le realizaron los siguientes estudios complementarios:

- **Laboratorio:** Hemograma, bioquímica con glucosa basal elevada, resto de perfil hepático, renal, lipídico y perfil de anemia, en rango habitual. Estudio de autoinmunidad, serologías (lues, borrelia, herpes virus, citomegalovirus, virus de epstein barr, virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis B y C) proteinograma, inmunoglobulinas y estudio de hipercoagulabilidad normal o negativo. Estudio de ácido láctico y pirúvico normal. Análisis de líquido cefalorraquídeo sin alteraciones.
- **Electroencefalograma:** Enlentecimiento difuso sin que se aprecien descargas focales en la actualidad.

- **Tomografía axial cerebral:** Atrofia cortico-subcortical sin otros hallazgos significativos. Signos de hematoma subdural resuelto (no se pudo realizar resonancia magnética por negativa del paciente).
- **Electromiograma:** Patrón miopático con signos de polineuropatía axonal crónica, sensitivo-motora.

Ante la diversidad de antecedentes y síntomas presentados por el paciente y la aparición de un deterioro cognitivo a temprana edad se decide realizar biopsia muscular y análisis de la actividad enzimática de los complejos de la cadena respiratoria para descartar la presencia de un defecto mitocondrial. Dicho análisis desvela un déficit de los complejos I y III. Con todos los datos anteriores, el paciente es diagnosticado de demencia mitocondrial (encefalopatía mitocondrial con demencia asociada) por déficit de los complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial. Se ha utilizado tratamiento sintomático con distintos antiepilépticos y neurolepticos, encontrándose en la actualidad estable tanto en el aspecto cognitivo como en su estado de ánimo. Funcionalmente es dependiente, tanto por la presencia de deterioro cognitivo como por la limitación en la deambulación debido a la ataxia.

## DISCUSIÓN

Las mitocondrias son organelas citoplasmáticas relacionadas con la fosforilación oxidativa. La cadena respiratoria se compone de cinco complejos y dos moléculas que actúan como lanzadera (coenzima Q y citocromo C).<sup>1</sup> La función de la mitocondria se regula por un doble sistema genético. Uno es propio, el ADN mitocondrial (ADNmt), que procede del óvulo. El otro es común, el ADN nuclear (ADNn) y que se implica en la síntesis y transporte de la mayor parte de sus proteínas (*Tabla 1*).

La gran variedad de alteraciones del metabolismo mitocondrial condicionan distintos cuadros heterogéneos que se incluyen bajo la denominación de enfermedades mitocondriales. Si bien existen una serie de síndromes clínicos bien definidos, su característica principal es la gran diversidad en sus manifestaciones.<sup>2</sup> Las encefalomiopatías mitocondriales constituyen un amplio grupo de enfermedades cuyo nexo de unión es una alteración en el paso final del metabolismo oxidativo, la cadena respiratoria mitocondrial, con la consiguiente disminución de producción de energía. Algunos síndromes clínicos están definidos por completo, pero en muchas ocasiones el paciente presenta una asociación de síntomas y signos que se pueden modificar a lo largo de la evolución, por lo que el estudio de la enfermedad mitocondrial es complejo.<sup>3,4</sup>

**Tabla 1.** Complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Complejo	Nombre	Acción
I	NADH-CoQ oxidoreductasa	Oxidación NADH
II	Succinato CoQ oxidoreductasa	Oxidación sustratos FADH2 dependientes
III	QH2 citocromo C oxidoreductasa	Oxidación sustratos NADH y FADH2 dependientes
IV	Citocromo C oxidasa (COX)	Transferencia de equivalentes reductores del citocromo C al oxígeno molecular
V	ATP sintasa	Paso de ADP a ATP

El órgano más frecuentemente afectado en los trastornos mitocondriales, además del músculo esquelético, es el sistema nervioso central y las manifestaciones más frecuentes comprenden epilepsia, ataxia, alteraciones del movimiento, síndromes psiquiátricos y deterioro cognitivo (incluso demencia mitocondrial).<sup>3-5</sup> Esta última a menudo comienza con déficits específicos, particularmente para la construcción visual, atención y abstracción. Es conveniente la utilización de pruebas neuropsicológicas para su diagnóstico, aunque es frecuente su diagnóstico basado en la impresión clínica. De hecho hay muy pocos estudios realizados en los que se evalúe el deterioro cognitivo de estos pacientes utilizando baterías específicas neuropsicológicas.<sup>6,7</sup>

El mecanismo por el cual la disfunción mitocondrial conlleva demencia es aún incierto y se especula que el agotamiento energético provocaría una disfunción de la neuronas corticales.<sup>8</sup> Ante un caso de afectación de múltiples sistemas, debemos considerar la posibilidad de que se trate de una enfermedad mitocondrial. El diagnóstico de las miopatías mitocondriales se sustenta en la sospecha clínica obtenida por los datos en la anamnesis y la exploración física y se apoya en los estudios complementarios. Por tanto, su diagnóstico es clínico, electrofisiológico, histológico y bioquímico y el índice de sospecha debe ser alto.<sup>3-5</sup>

Las exploraciones complementarias deben incluir generalmente el estudio de fondo de ojo, EEG, potenciales evocados multimodales, electromiograma y pruebas de neuroimagen (TAC y RM cerebral). El estudio metabólico inicialmente se dirige a demostrar alguna anomalía del estado de oxidorreducción plasmático. Debe incluir la cuantificación de ácido láctico y pirúvico en sangre (ocasionalmente en LCR) basal y tras la realización de ejercicio (la relación láctico/pirúvico es un indicador del estado redox citoplasmático), la relación hidroxibutirato/acetato indica el estado redox intramitocondrial, concentración plasmática de carnitina y cuantificación de aminoácidos en sangre y de ácidos orgánicos en orina.<sup>9,10</sup> Las pruebas de confirmación diagnóstica tienen como objetivo la demostración del defecto enzimático y el despistaje genético molecular de mutaciones posibles. Se realiza por biopsia de músculo, practicándose estudios morfológicos e histoquímicos.<sup>1-3</sup>

En cuanto al tratamiento, se ha realizado algún ensayo en el que se informa del posible beneficio de la coenzima Q en el desarrollo cognitivo. En realidad no existe un tratamiento curativo y se limita al tratamiento sintomático, proporcionando medidas paliativas. Algunos fármacos, como la coenzima Q10, se asocian a un beneficio en los casos de déficit de ubiquinona. Su uso es controvertido para el caso de déficits de otros complejos. La Idebenona es similar al anterior; atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene poder antioxidante. Se recomienda asociado a la coenzima Q10 en dosis creciente. En otros casos se utilizan vitaminas a altas dosis como la riboflavina, la vitamina K3, tiamina y niacina, que actúan como cofactores de la cadena de transporte. Los corticoides y los inhibidores de la monoaminooxidasa pueden ser útiles como protectores de membrana.<sup>11-14</sup>

En nuestro caso cabe destacar el carácter atípico en cuanto al curso de la sintomatología, en el aspecto neurológico fue lar-

vado y con aparición de afectación cognitiva y deterioro general ya en una edad adulta, mientras que en la mayor parte de los casos revisados, la clínica es más florida en etapas más tempranas de la vida del paciente.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no han declarado la existencia de conflictos de interés.

#### FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

#### REFERENCIAS

1. Roper A, Samuels M. Enfermedades metabólicas hereditarias del sistema nervioso. En: Adams y Victor, principios de Neurología. 9a. Ed. Mc Graw Hill; 2011, 904-59.
2. Bradley W, Darrof R. Trastornos mitocondriales. En: Neurología clínica. 5ta. Edición. Eservier; 2010, p. 1997-810.
3. DiMauro S, Bonilla E, Lombes A, Shanske S, Minetti C, Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1990; 8: 483.
4. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986; 109: 915-38.
5. Zeviani M, Klopstock T. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 553-60.
6. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 747.
7. Shoffner JM, Brown MD, Torroni A et al. Mitochondrial DNA variants observed in Alzheimer disease and Parkinson disease patients. *Genomics* 1993; 17: 171.
8. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Bsalinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged red fibres disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA mutation. *Cell* 199; 61: 931.
9. Munnich A, Rötig A, Chretien D, Cormier V, Bourgeron T, Bonnefont JP, Saudubray JM, et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 521-7.
10. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50: 1197-208.
11. Montoya J, Playan A, Solano A, Alcaine MJ, Lopez-Perez MJ, Perez-Martos A. Enfermedades del ADN mitocondrial. *Rev Neurol* 2000; 31: 324.
12. Shoubridge EA. Mitochondrial encephalomyopathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 491-6.
13. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 638-44.
14. Van Coster R, De Meirleir L. Mitochondrial cytopathies and neuromuscular disorders. *Aqcta Neurol Belg* 200; 100: 156-61.