

Trabajo Fin de Grado

Afectación renal en las enfermedades causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial

Renal involvement in diseases caused by
mitochondrial DNA mutations

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular

Autor

Clara Espinosa Bellido

Director

Patricia Meade Huerta

Facultad de Medicina

Año 2021

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN.....	2
METODOLOGÍA Y OBJETIVOS	3
RESULTADOS	4
GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.....	4
Cadena respiratoria mitocondrial	4
Genética mitocondrial	6
Clínica de las enfermedades mitocondriales	10
Diagnóstico y tratamiento	12
MUTACIONES MITOCONDRIALES CON FENOTIPO RENAL	16
Introducción	16
Fenotipos renales	17
Afectación renal en los principales síndromes mitocondriales.....	24
Valoración de la afectación renal.....	25
Manejo de la afectación renal	26
Mutación A3243G	27
CONCLUSIONES	33

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales se deben a un defecto en la fosforilación oxidativa como consecuencia de mutaciones que afectan tanto al ADN nuclear como al genoma mitocondrial. La repercusión suele ser multisistémica y cualquier órgano puede verse implicado. El riñón se ve frecuentemente afectado debido a la importante demanda energética que requiere para llevar a cabo sus funciones, sobre todo a nivel del túbulo proximal. Se han identificado distintas mutaciones puntuales y deleciones causales en el ADN mitocondrial asociadas a varios fenotipos renales: tubulopatías proximales y distales, glomerulopatías, nefritis tubulointersticial y enfermedad quística. Ahora bien, la forma de presentación en los pacientes es muy variable, desde la afectación subclínica hasta la enfermedad renal crónica avanzada. De los defectos genéticos conocidos, la mutación A3243G en el gen que codifica el ARNt de la leucina es la que se ha descrito con mayor frecuencia y se asocia a daño glomerular. Sin embargo, los mecanismos patogénicos subyacentes siguen siendo poco conocidos, lo que dificulta el desarrollo de terapias específicas para estos pacientes.

Palabras clave: enfermedades mitocondriales, ADN mitocondrial, mutación mitocondrial, enfermedad renal.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases are due to a defect in oxidative phosphorylation as a result of mutations affecting both the nuclear DNA and the mitochondrial genome. The impact is often multisystemic and any organ can be involved. The kidney is frequently affected due to the significant energy demand it requires to carry out its functions, particularly at the proximal tubule level. Different causative point mutations and deletions in mitochondrial DNA have been identified in association with various renal phenotypes: proximal and distal tubulopathies, glomerulopathies, tubulointerstitial nephritis and cystic disease. However, the form of presentation in patients is highly variable, ranging from subclinical involvement to advanced chronic renal disease. Of the known genetic defects, the A3243G mutation in the leucine tRNA encoding gene is the most frequently and is associated with glomerular damage. However, the underlying pathogenic mechanisms remain poorly understood, making it difficult to develop specific therapies for these patients.

Key words: mitochondrial diseases, mitochondrial DNA, mitochondrial mutation, kidney disease.

INTRODUCCIÓN

Presentación

Este trabajo fin de grado ha sido realizado siguiendo la estructura de una revisión bibliográfica, cuya metodología y objetivos se describen en el siguiente apartado. Los resultados se organizan en dos grandes bloques: la primera parte describe los aspectos generales de las enfermedades mitocondriales y la segunda se centra de forma específica en la afectación del riñón como consecuencia de mutaciones del genoma mitocondrial, dedicando un apartado final a la mutación más frecuente, la A3243G. Por último, se desarrollan las conclusiones del trabajo y se especifican las referencias bibliográficas que han sido utilizadas.

Justificación

Las enfermedades mitocondriales son las enfermedades metabólicas hereditarias más frecuentes en la población, con una prevalencia estimada de 1 caso por cada 5000 nacidos vivos. Los avances en las técnicas de diagnóstico genético han permitido identificar más de 300 mutaciones y reordenamientos del ADN mitocondrial como responsables de estas patologías. Sin embargo, la variabilidad en la presentación clínica y el escaso conocimiento de los mecanismos patogénicos subyacentes hace que su diagnóstico siga siendo todo un reto y las opciones terapéuticas escasas.

La afectación renal en el contexto de estas enfermedades ha estado durante mucho tiempo subestimada, probablemente debido a que con frecuencia coexisten con síntomas neuromusculares que son mucho más llamativos. Sin embargo, la posible evolución a enfermedad renal crónica avanzada puede determinar el pronóstico de estos pacientes.

Esta revisión recoge la información acerca de los distintos fenotipos de afectación renal descritos y las mutaciones del ADN mitocondrial con las que se han asociado, así como un planteamiento de la valoración y el manejo de estas enfermedades.

METODOLOGÍA Y OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo general profundizar en el conocimiento de las enfermedades mitocondriales y en cómo se afecta el riñón en estas patologías.

Los objetivos específicos propuestos incluyen:

- Sentar las bases del funcionamiento normal de la cadena respiratoria mitocondrial, así como describir las características y particularidades del genoma de estos orgánulos.
- Reconocer los síndromes principales y, en general, el espectro clínico de las enfermedades mitocondriales para poder tenerlas en cuenta en un proceso de diagnóstico diferencial.
- Plantear el enfoque diagnóstico y las opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes.
- Definir los distintos fenotipos de afectación renal y las mutaciones en el ADN mitocondrial que se han identificado como causantes de éstos.
- Conocer la implicación renal en el contexto de síndromes mitocondriales específicos.
- Orientar la valoración y el manejo de la patología nefrológica en estos pacientes.
- Recabar información acerca de la mutación A3243G del ADN mitocondrial por su repercusión a nivel renal.

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible con el fin de alcanzar los objetivos propuestos.

Las principales fuentes de información han sido revisiones sistemáticas, pero también se han utilizado artículos científicos originales y de tipo caso clínico. Las bases de datos de las que se han obtenido han sido PubMed y Google Académico, pero también se ha consultado MITOMAP y la página web de Nefrología al día.

La selección de los artículos ha dependido, fundamentalmente, del criterio personal de la autora y la directora del trabajo. También se ha tenido en cuenta un criterio temporal, restringiendo la búsqueda a artículos posteriores al año 2000, con la excepción de los casos clínicos. Solo se han incluido artículos en inglés o español.

Para la búsqueda se han utilizado como palabras clave: "Mitochondrial disease", "Mitochondrial cytopathy", "Mitochondrial DNA", "Kidney disease", "Renal disease", "A3243G", "Glomeruloesclerosis". También se han empleado términos "MeSH" (Medical Subject Headings): "Mitochondrial Diseases" y "Kidney Diseases".

RESULTADOS

GENERALIDADES DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Cadena respiratoria mitocondrial

La función principal de la mitocondria es la producción de energía en forma de ATP, que consigue mediante el proceso de fosforilación oxidativa que tiene lugar en la cadena respiratoria. Su funcionamiento estará alterado en las enfermedades mitocondriales, siendo su abolición completa totalmente incompatible con la vida (1).

La cadena respiratoria mitocondrial se localiza en la membrana mitocondrial interna y está compuesta por cinco complejos proteicos y dos transportadores de electrones móviles: la ubiquinona o coenzima Q10 y el citocromo c (Figura 1) (2, 3).

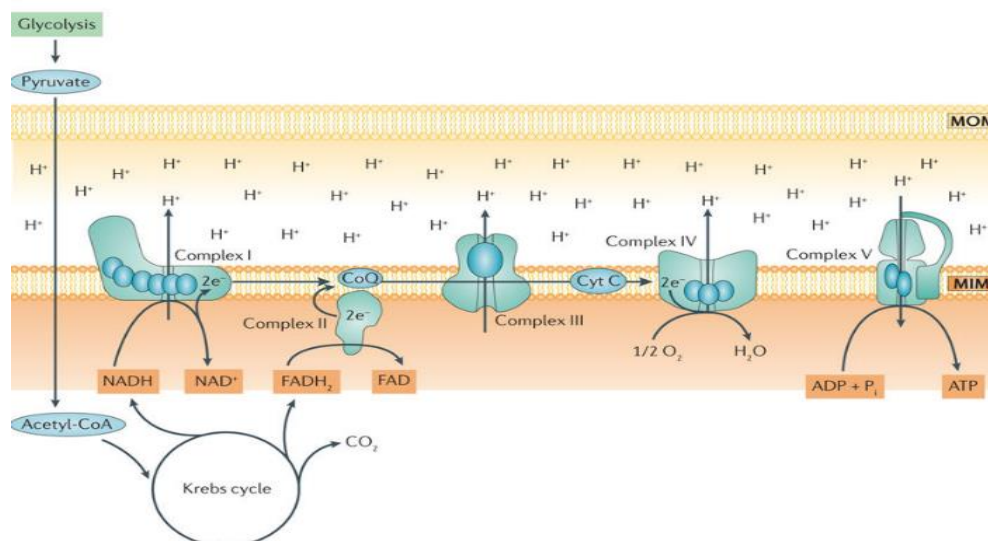


Figura 1. Representación gráfica de la cadena respiratoria. Fuente: Bhargava-2017 (4)

La producción de energía en la célula se lleva a cabo en varias etapas.

La primera etapa corresponde a la glicólisis, un mecanismo anaerobio que tiene lugar en el citosol. A partir de una molécula de glucosa se generan dos de piruvato y se obtienen dos ATP. Las moléculas de piruvato entran en la matriz mitocondrial mediante un transportador específico y allí cada una es descarboxilada, oxidada y acoplada a coenzima A para formar Acetil-CoA.

La segunda etapa tiene lugar en la matriz mitocondrial y se conoce como ciclo del ácido cítrico. Es un mecanismo aerobio, compuesto por nueve reacciones enzimáticas que comienza con la incorporación del Acetil-CoA previamente formado. Por cada ciclo completo se obtienen: tres moléculas de NADH, una molécula de FADH₂ y una de GTP.

Las moléculas de NADH y FADH₂ son necesarias para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, ya que van a ceder sus electrones a la cadena transportadora de electrones de la membrana

mitocondrial interna. De forma sintetizada, lo que ocurre es que los electrones van pasando de un complejo a otro hasta llegar a su aceptor final: el oxígeno. Este proceso se conoce como respiración celular y va acoplado a la síntesis de ATP por parte del complejo V de la cadena, que utilizará el gradiente de protones que se ha generado como fuente de energía para la condensación del ADP y el fosfato (3).

De forma más detallada, las moléculas de NADH y FADH₂ son oxidadas por el complejo I y el complejo II, respectivamente, y los electrones son transportados por la coenzima Q10 hasta el complejo III. Después, el citocromo c se encarga de transportar a los electrones del complejo III al complejo IV, donde finalmente serán transferidos al oxígeno, que se reduce formando una molécula de agua. Los complejos I, III y IV incluyen en su estructura unos transportadores proteicos que les permiten bombear protones hacia el espacio intermembrana utilizando la propia energía que deriva del transporte de electrones. El complejo V, también llamado ATP-sintetasa, utiliza ese gradiente electroquímico para sintetizar el ATP (3, 2).

Desde el punto de vista renal, si bien todas las células requieren de la energía del ATP para llevar a cabo sus funciones, las células del túbulo proximal tienen una demanda de oxígeno mucho mayor que las células glomerulares. Esto se debe a que el transporte activo de la glucosa y los iones, que tiene lugar en los túbulos proximales, requiere una mayor energía que el filtrado glomerular, que se produce por un mecanismo pasivo. Por tanto, las células tubulares son mucho más dependientes del ATP y pueden llegar a utilizar fuentes de energía alternativas a la glucosa, como los ácidos grasos o los aminoácidos. Por su parte, para las células glomerulares puede ser suficiente con llevar a cabo la respiración anaerobia, en la que a partir del piruvato resultante de la glicólisis se produce lactato y se obtienen dos moléculas de ATP (4).

En el interior de la mitocondria se encuentran aproximadamente 1500 proteínas. La mayoría son codificadas a partir de genes del ADN nuclear. De todas ellas, hay 90 que están implicadas en la cadena de fosforilación oxidativa. Los complejos que conforman la cadena transportadora de electrones incluyen tanto proteínas codificadas en el ADN nuclear (ADNn) como proteínas codificadas en el ADN mitocondrial (ADNmit), a excepción del complejo II que depende exclusivamente de genes nucleares (Tabla 1) (5).

Tabla 1. N° de genes nucleares y mitocondriales para cada complejo de la cadena respiratoria

Complejo	Genes del ADN nuclear	Genes del ADN mitocondrial	Genes en total
Complejo I	38	7	45
Complejo II	4	0	4
Complejo III	10	1	11
Complejo IV	10	3	13
Complejo V	14	2	16

Fuente: Govers-2021 (modificada) (5)

Genética mitocondrial

La molécula de ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmit) humano tiene una longitud de 16569 pares de bases (pb). Se caracteriza por ser circular y de doble cadena e incluye un total de 37 genes (Figura 2), de los cuales:

- 22 codifican moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (ARNt),
- 2 codifican moléculas de ácido ribonucleico ribosómico (ARNr),
- 13 codifican polipéptidos implicados en la cadena respiratoria mitocondrial (Tabla 2) (5).

A cada aminoácido le corresponde un ARNt. La excepción son los aminoácidos leucina y serina, para los cuales corresponden tanto dos ARNt como dos ARNr (6).

Tanto los ARNt como los ARNr son fundamentales para el proceso de síntesis de proteínas. Sin embargo, las mitocondrias no son capaces de producir por sí solas todas las proteínas que necesitan, sino que requieren la participación de moléculas de ARNt codificadas a partir de genes nucleares y que posteriormente son transportadas a la mitocondria. Tal y como se ha explicado previamente, la mayoría de las proteínas que intervienen en el funcionamiento de la mitocondria son producto de la codificación del genoma nuclear (5, 7).

Tabla 2. Genes mitocondriales que codifican polipéptidos implicados en la cadena respiratoria mitocondrial

Genes mitocondriales	Complejo
MTND1, MTND2, MTND3, MTDN4, MTND4L, MTDN5, MTDN6	I
MTCYB-citocromo b	III
MTCO1, MTCO2, MTCO3	IV
MTATP6, MTATP8	V

Las dos cadenas que componen el ADNmit se denominan pesada y ligera. La cadena pesada, rica en guanina, se transcribe a partir de los promotores de hebra pesada 1 y 2 (HSP). En ella se encuentran los genes que codifican para 14 ARNt, 2 ARNr y 12 subunidades proteicas. La cadena ligera, rica en citosina, se transcribe a partir del promotor de cadena ligera (LSP) y contiene los genes que codifican 8 ARNt y una subunidad proteica; así como una región de control cuya función es regular los procesos de adición, replicación, transcripción y traducción del ADNmit (5, 8).

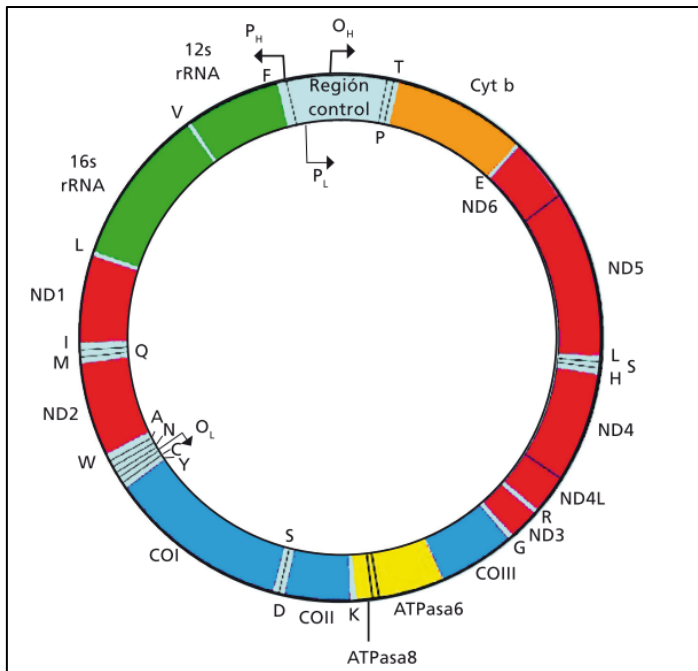


Figura 2. Representación esquemática del genoma mitocondrial. Fuente: Caverio-2015 (6)

Las letras mayúsculas corresponden a los ARNt para cada aminoácido, representados como franjas finas de color gris.

Las letras mayúsculas con flechas (→) corresponden a los promotores para cada cadena.

Los 2 ARNr están representados como dos franjas verdes.

Los genes están agrupados por franjas de colores, en función del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial para el que codifican proteínas: I (rojo), III (naranja), IV (azul), V (amarillo).

Cada célula contiene múltiples mitocondrias que, a su vez, tienen en su interior varias copias del ADNmit. La replicación del ADNmit ocurre de forma independiente al ciclo celular, es decir, en cada ciclo algunas moléculas pueden replicarse varias veces y otras no hacerlo ninguna. El genoma mitocondrial carece de intrones, todos los nucleótidos forman parte de secuencias codificantes o implicadas en la transcripción, a diferencia de lo que ocurre en el ADNn (5).

De forma muy sintetizada, las características más importantes de la genética mitocondrial son: la herencia materna, la heteroplasmia, el efecto umbral y la distribución aleatoria en las células hijas (Tabla 3) (9).

Tabla 3. Características de la genética mitocondrial

Heteroplasmia	Las moléculas de ADNmit de tipo salvaje (normal) y mutante pueden coexistir dentro de una misma célula. Sus proporciones varían entre células de un mismo tejido y también entre distintos tejidos de un individuo, en función de la demanda energética.
Efecto umbral	Para que una mutación del ADNmit tenga repercusión en la bioquímica celular y sea causante de un fenotipo clínico, debe afectar a una proporción suficiente del total de moléculas de ADNmit (>70%).
Herencia materna	Ambos sexos pueden verse afectados por mutaciones del ADNmit, pero solo las mujeres transmiten mutaciones a sus descendientes.
Distribución aleatoria	Las moléculas de ADNmit de tipo salvaje y mutante se distribuyen de forma aleatoria entre las células hijas en cada división celular.

Fuente: Emma-2016 (modificada) (9)

Cuando se produce una mutación en el ADNmit, ésta no suele afectar a todas las copias que contiene la mitocondria. Dicho fenómeno se conoce como heteroplasma, ya que dentro de la misma mitocondria conviven proporciones variables de ADNmit de tipo mutante y ADNmit de tipo salvaje (normal). La heteroplasma intramitocondrial genera, a su vez, heteroplasma intermitocondrial dentro de una misma célula: población mixta de mitocondrias normales y mitocondrias patológicas (Figura 3).

Ahora bien, para que la disfunción mitocondrial sea evidente es necesario que la proporción de ADNmit mutante respecto al ADNmit salvaje supere un cierto umbral. Cuando esto sucede, se produce un fallo a nivel del proceso de fosforilación oxidativa. Dicho nivel umbral es variable, dependiendo del requerimiento energético de cada tejido (Figura 3) (10).

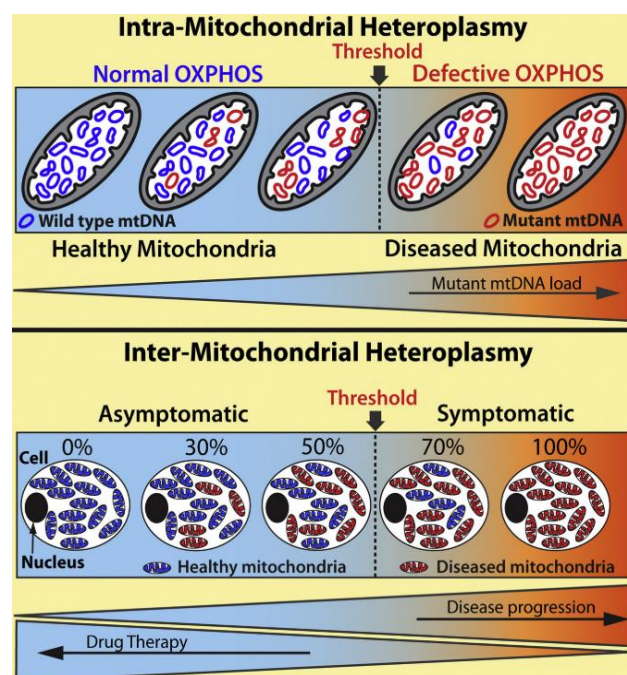


Figura 3. Heteroplasma intra- e intermitocondrial y nivel umbral en el desarrollo de enfermedad mitocondrial. Fuente: Uittenbogaard-2020 (10)

Una característica fundamental del genoma mitocondrial es que se hereda por vía materna. Los espermatozoides no aportan mitocondrias en la formación del cigoto. Consecuentemente, cualquier enfermedad mitocondrial que sea debida a una mutación del ADNmit pasará de la madre a su descendencia. Ahora bien, no todas las enfermedades mitocondriales son debidas a defectos genéticos del ADNmit, ya que gran parte de los componentes de la mitocondria dependen del ADNn. En este último caso, hay que tener en cuenta que existen dos posibilidades en cuanto al patrón de herencia:

- Si el gen está incluido en un cromosoma autosómico, la herencia será Mendeliana
- Si el gen está ligado al cromosoma X, la herencia será ligada al sexo

A día de hoy no se han documentado defectos mitocondriales en los que la herencia sea ligada al cromosoma Y (2). Por otro lado, hay que tener en cuenta que, además de heredarse, las mutaciones mitocondriales también pueden aparecer *de novo* (5).

El paso de una mutación del ADNmit de una madre a sus descendientes dependerá tanto del tipo de mutación como del nivel de heteroplasma. Cuando se forman las células germinales tiene lugar una reducción del número de moléculas de ADNmit y una distribución aleatoria de las mismas entre los ovocitos. El resultado es que dichas células tendrán diferentes proporciones de ADNmit salvaje y mutado, lo que explica que las mutaciones mitocondriales no afecten a todos los descendientes por igual. Por último, la expresión del fenotipo también va a depender de la penetrancia de la mutación, que a su vez viene determinada por las interacciones con el ADNn y con factores ambientales (5).

Las mutaciones se producen con mucha más frecuencia en el genoma mitocondrial que en el genoma nuclear, entre 5 y 10 veces más. Esto podría explicarse por la presencia en la mitocondria de grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), que se producen durante la fosforilación oxidativa y que pueden dañar el material genético. Además, a diferencia del ADNn, el ADNmit carece de mecanismos de reparación eficaces (5).

En la infancia son mucho más frecuentes los defectos a nivel del ADNn como causa de enfermedad mitocondrial. Por el contrario, en la edad adulta predominan las mutaciones del ADNmit. La prevalencia de estas enfermedades es de 5-15 casos por cada 100000 habitantes en el caso de la población pediátrica, mientras que en adultos se estima en 9'6 casos por cada 100000 (11).

Las mutaciones que pueden ocurrir en el ADNmit se clasifican en: mutaciones puntuales, reordenamientos a gran escala (deleción única, deleciones múltiples o duplicaciones) y depleciones. Las mutaciones puntuales pueden afectar a 35 de los 37 genes mitocondriales, sobre todo a los que codifican moléculas de ARNt y ARNr. Cuando lo que ocurre es una deleción, su tamaño es variable y puede verse afectada cualquier parte del genoma a excepción de la región de control. En la actualidad, se han identificado más de 300 mutaciones y reordenamientos en el ADNmit que son causantes de disfunción mitocondrial (12).

La consecuencia directa es la alteración de la síntesis de proteínas mitocondriales y, por consiguiente, alteraciones en los procesos bioquímicos necesarios para llevar a cabo sus funciones. Entre ellos, se producen defectos combinados de los complejos de la cadena respiratoria. El complejo II solo está codificado por genes nucleares, así que no se vería afectado en mutaciones del ADNmit (9).

Clínica de las enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de trastornos causados por defectos genéticos que conllevan la alteración del mecanismo de fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias están presentes en todas las células nucleadas del organismo, de ahí que cualquier órgano pueda verse afectado en el contexto de estas enfermedades. Los síntomas dependerán de los órganos que estén afectados. Puede darse el caso de que un solo órgano esté implicado de forma selectiva o, lo que es más frecuente, que la repercusión sea multisistémica. Los tejidos más susceptibles serán aquellos que pertenezcan a sistemas con un mayor requerimiento energético: sistema nervioso, músculo esquelético y corazón (Tabla 4) (13).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas
Nervioso	Apnea, letargia, retraso psicomotor, ataxia, episodios que simulan ictus, hemiparesia, espasticidad, convulsiones, demencia, leucodistrofia, mioclonías, ceguera cortical, migraña, polineuropatía, vejiga neurógena
Muscular	Miopatía, hipotonía, intolerancia al ejercicio
Audición	Hipoacusia
Cardíaco	Cardiomiopatía, arritmias, bloqueos
Renal	Tubulopatía proximal, síndrome de Fanconi, acidosis tubular proximal, síndrome de Bartter, hipermagnesuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis tubulointersticial, mioglobulinuria, fracaso renal
Endocrino	Diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, hipoaldosteronismo hiporreninémico, déficit de hormona del crecimiento
Gastrointestinal	Disfunción hepática, hepatomegalia, fallo hepático, vómitos, diarrea, malabsorción, pseudoobstrucción, fallo en la motilidad intestinal, insuficiencia pancreática exocrina
Hematológico	Anemia sideroblástica, neutropenia, trombocitopenia
Ocular	Oftalmoplejía externa progresiva, oftalmoparesia, degeneración pigmentaria de la retina, ptosis, cataratas, atrofia óptica, ceguera
Síntomas prenatales	Malformaciones, retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios
Cutáneo	Pigmentación moteada, decoloración, acrocianosis, vitíligo, cutis marmorata, anhidrosis e ictericia, hiperhidrosis, tricotiodistrofia, alopecia, lipomas cervicales

Fuente: Emma-2012 (modificada) (14)

La compleja interacción entre los factores genéticos y ambientales justifica la variabilidad en la clínica, la edad de presentación y la progresión de la enfermedad. El curso individual puede ser escalonado y lentamente progresivo o bien agudo y fatal (12). El inicio de la enfermedad en edad pediátrica se asocia a mayor mortalidad porque suele tener afectación multisistémica y un curso rápidamente progresivo (13).

Las enfermedades mitocondriales pueden clasificarse según el fenotipo en trastornos sindrómicos o no sindrómicos. Los trastornos sindrómicos son aquellos con un patrón clínico que se repite y al que se le atribuye una misma causa. Suelen afectar a múltiples órganos y las manifestaciones clínicas pueden estar presentes desde el inicio o desarrollarse de forma progresiva (15).

Algunos de los trastornos mitocondriales sindrómicos más conocidos son: el síndrome de Kearns-Sayre (KSS), la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), la encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS), la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERF) y el síndrome de Leigh de herencia materna (MILS) (Tabla 5).

Tabla 5. Enfermedades mitocondriales por defectos del ADNmit más frecuentes

Nombre	Variantes del ADNmit	Inicio	Características clínicas claves
KSS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gran delección única del ADNmit 	Infancia tardía	Oftalmoplejía progresiva, retinopatía pigmentaria, ataxia cerebelosa y defectos de la conducción cardíaca
LHON	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m.11778G > A (ND4) ▪ m.3460G > A (ND1) ▪ m.14484T > C (ND6) 	Edad adulta	Neuropatía óptica con pérdida de la visión central aguda o subaguda
MELAS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m.3243A > G (mt-tRNA^{Leu}) ▪ m.1630A > G (mt-tRNA^{Val}) ▪ m.3697G>A (ND1) ▪ m.13514A > G (ND5) ▪ m.14453G>A (ND6) 	Infancia o edad adulta	Encefalopatía, acidosis láctica, episodios similares a ictus, miopatía, convulsiones, déficits cognitivos, migrañas recurrentes y defectos de la motilidad gastrointestinal
MERFF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m.8344A>G (mt-tRNA^{Lys}) ▪ m.8356T>C (mt-tRNA^{Lys}) ▪ m.8361G>A (mt-tRNA^{Lys}) ▪ m.8363G>A (mt-tRNA^{Lys}) 	Infancia o edad adulta	Mioclonos, convulsiones, ataxia, miopatía y espasticidad progresivas
MILS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m.8993T>G (ATPasa6) ▪ m.4681C>T (ND2) ▪ m.135513G>A (ND5) 	Infancia precoz	Encefalopatía, retraso del desarrollo, hipotonía, acidosis láctica, convulsiones y disfagia

mt-tRNA: ARNt mitocondrial; Leu: Leucina; Val: Valina; Lys: Lisina

Fuente: Emma-2012 (modificada) (14)

Diagnóstico y tratamiento

La variabilidad en la presentación clínica y en la progresión de las enfermedades mitocondriales hace que el diagnóstico de éstas sea complicado (Figura 4).

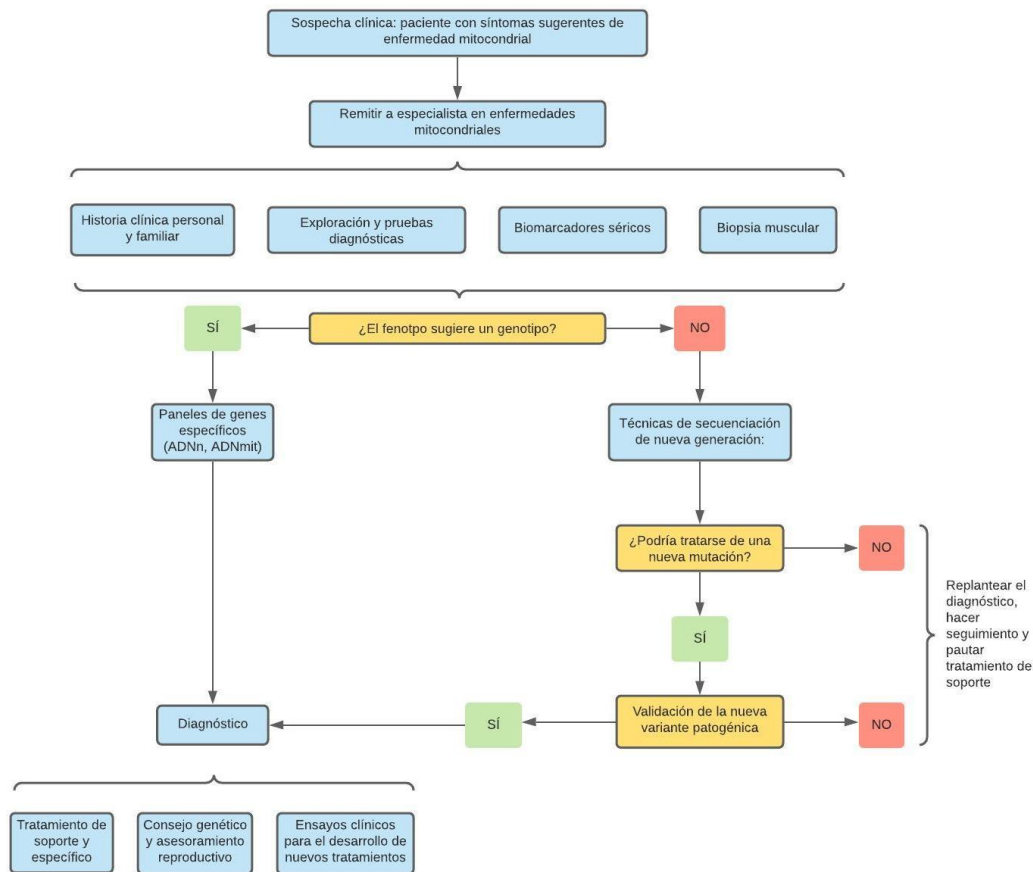


Figura 4. Algoritmo de diagnóstico y manejo de las enfermedades mitocondriales. Fuente: Davis-2018 (modificado) (12)

En primer lugar, a partir de la sospecha de enfermedad mitocondrial, es importante hacer una historia clínica detallada preguntando por los antecedentes familiares, siendo lo ideal indagar como mínimo tres generaciones. Esto puede dar una idea del patrón de herencia de la enfermedad:

- Si la herencia es materna, se pensará en una mutación del ADNmit.
- Si la enfermedad afecta a una única generación se debe pensar en trastornos autosómicos recesivos o consanguinidad.
- Cuando hay varias generaciones afectadas en las que la transmisión se produce tanto por vía materna como paterna, es propio de trastornos autosómicos dominantes.
- Cuando solo se afectan varones, se puede pensar en herencia ligada al cromosoma X.
- Si se trata de pacientes sin antecedentes familiares, puede tratarse de casos esporádicos con mutaciones *de novo*.

Tras recoger toda la información posible del paciente, el siguiente paso es hacer una adecuada exploración clínica y complementarla con pruebas de laboratorio, pruebas de imagen, pruebas funcionales y test genéticos (12).

Los parámetros de laboratorio más relevantes son el lactato y el piruvato séricos, ya que normalmente se encuentran aumentados en estos trastornos. También suele estar incrementada la ratio lactato/piruvato. En estos pacientes puede observarse un aumento del lactato sérico durante la realización de ejercicio físico ligero, que se mantendrá elevado en los siguientes treinta minutos tras la finalización del ejercicio (7).

Otros marcadores séricos más recientes y que han supuesto una mayor sensibilidad para la aproximación diagnóstica de estas enfermedades son el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF-21) y el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15).

En cuanto a pruebas de imagen, cabe destacar la importancia de la tomografía computarizada y la resonancia magnética cuando existe afectación neurológica, ya que pueden poner de manifiesto la presencia de atrofia o calcificaciones a nivel cerebral y cerebelar, así como ser útiles en el seguimiento de la enfermedad para ver su progresión.

Pueden emplearse técnicas neurofisiológicas para detectar la presencia de cambios neuronales o miopáticos patológicos: electroencefalograma, electromiograma y electroneurograma.

La batería de pruebas útiles disponibles para detectar cambios clínicos o subclínicos en los distintos órganos que pueden verse implicados incluyen: tomografía de coherencia óptica, pruebas audiológicas, test de tolerancia a la glucosa, pruebas para valorar la motilidad gastrointestinal, espirometría, oximetría nocturna, electrocardiograma, ecocardiograma, Holter y pruebas de función renal.

El diagnóstico genético requiere una muestra de tejido, siendo aquellos con mayor heteroplasmia los más difíciles de obtener: cerebro, corazón, retina y cóclea. La sangre es más accesible, pero como sus niveles de heteroplasmia son bajos puede ser más difícil dar con la mutación causal.

Las técnicas que se utilizan para el diagnóstico genético son las de secuenciación de nueva generación (NGS), que incluyen: paneles de genes específicos, secuenciación del exoma completo (WES) y secuenciación del genoma completo (WGS). Las dos primeras permiten identificar mutaciones en los genes del ADNn, pero pueden ser limitadas si lo que interesa es el genoma mitocondrial. La tercera técnica puede secuenciar tanto el ADNn como el ADNmit, así como detectar y cuantificar mutaciones mitocondriales con un alto nivel de cobertura (12).

Cuando nos encontramos ante un fenotipo clínico bien definido, que son debidos a unas pocas mutaciones descritas ya conocidas, el paciente será candidato para realizar un estudio con paneles de genes específicos, ya que es una técnica lo suficientemente sensible como para detectar dichas variantes patogénicas.

Si no es así, se utilizará la WES o la WGS, ya que ambas técnicas permiten confirmar si un paciente con clínica sugerente tiene una enfermedad mitocondrial y también diagnosticar estos trastornos en pacientes en los que no se sospecha de entrada (13).

Las técnicas para el diagnóstico genético sirven tanto para conocer la causa subyacente del trastorno como para encontrar estrategias terapéuticas específicas para cada enfermedad.

Es fundamental ofrecer a todos los pacientes con enfermedades mitocondriales es un tratamiento sintomático con intención de mejorar su calidad y esperanza de vida (11). Este tratamiento será individualizado porque dependerá de la clínica que presente el paciente, por ejemplo:

- Prevención de las convulsiones con anticonvulsivantes
- Implantación de dispositivos marcapasos y desfibriladores en pacientes con arritmias
- Uso de ventilación nocturna no invasiva si existe debilidad de los músculos respiratorios
- Laxantes osmóticos para el tratamiento del estreñimiento
- Audífonos e implantes cocleares para los pacientes con hipoacusia
- Cirugía oftalmológica correctiva de la ptosis y la oftalmoplejía

Además, se recomienda a todos los pacientes llevar a cabo una nutrición adecuada, aportando suplementos si se requieren, así como la realización de ejercicio físico adaptado (12).

Actualmente no existen tratamientos curativos disponibles para estos pacientes debido a la falta de modelos animales adecuados para la investigación y de herramientas que permitan modificar las variantes genéticas mitocondriales (10).

De forma sintetizada, algunas de las estrategias terapéuticas con las que se está trabajando en los ensayos clínicos son: el desarrollo de terapias con pequeñas moléculas, la manipulación del genoma mitocondrial y la prevención de la transmisión de la enfermedad.

El desarrollo de terapias con pequeñas moléculas incluye distintas líneas de investigación:

- Incrementar la masa mitocondrial intracelular mediante la potenciación de la biogénesis y la reducción de la mitofagia.
- Tratar de restaurar los niveles de NAD^+ que se encuentran disminuidos en la disfunción mitocondrial, así como la relación NAD^+/NADH , principalmente mediante suplementos con precursores para la síntesis o manipulando las enzimas que intervienen en la misma.
- Promover el recambio mitocondrial mediante la eliminación selectiva de aquellas mitocondrias con una acumulación excesiva de ADNmit tipo mutante, reduciendo así los niveles de heteroplasmia.
- Reprogramación metabólica utilizando nuevos sustratos para la cadena de fosforilación oxidativa que permitan saltarse aquellos puntos de la cadena en los que exista un defecto.
- Parece ser que la hipoxia ralentiza la progresión de la enfermedad en algunos casos.
- Uso de antioxidantes mitocondriales para reducir la carga de especies reactivas de oxígeno.
- Restauración de la homeostasis del ADNmit mediante terapias de reemplazo enzimático y trasplantes alogénicos de células madre.

La manipulación del genoma mitocondrial aprovecha la condición de heteroplasma, ya que se están buscando vías para poder eliminar las moléculas de ADNmit tipo mutante o bien conseguir inhibir su replicación, quedando así únicamente las de ADNmit tipo salvaje.

En cuanto a la prevención de la transmisión de la enfermedad, las opciones serán diferentes en función de si la mutación afecta al ADNn o al ADNmit. En el primer caso, lo que se ofrece a estas personas es lo mismo que en otras enfermedades genéticas nucleares, es decir: asesoramiento, pruebas prenatales y diagnóstico genético preimplantacional. Si la mutación afecta al ADNmit, es importante determinar el tipo de mutación y el nivel de heteroplasma de la madre. Por tanto, tras las pruebas genéticas pertinentes, en estos casos lo que se plantea es siempre asesoramiento genético. Las pruebas prenatales solo serán adecuadas para aquellas mujeres en las que el riesgo de transmisión sea bajo. El diagnóstico genético preimplantacional puede proponerse a mujeres con variantes patológicas heteroplásmicas de su genoma mitocondrial. Se recogen varios óvulos y se realiza una fecundación *in vitro*. Después, se selecciona un embrión de calidad suficiente pero que tenga una carga de mutación lo más baja posible. Sin embargo, el diagnóstico genético preimplantacional solo resulta exitoso en un tercio de los ciclos.

Otras técnicas que se están desarrollando son las de reemplazo o donación mitocondrial: se transfiere el núcleo del ovocito materno a un ovocito (transferencia del huso en fase II) o cigoto (transferencia pronuclear) de una mujer donante cuyas mitocondrias serán sanas, a diferencia de las de la madre. De esta forma, el cigoto resultante tendrá el ADN de los padres y la carga mitocondrial de la mujer donante, evitando así la transmisión de la mutación del ADNmit a la descendencia (Figura 5) (11).

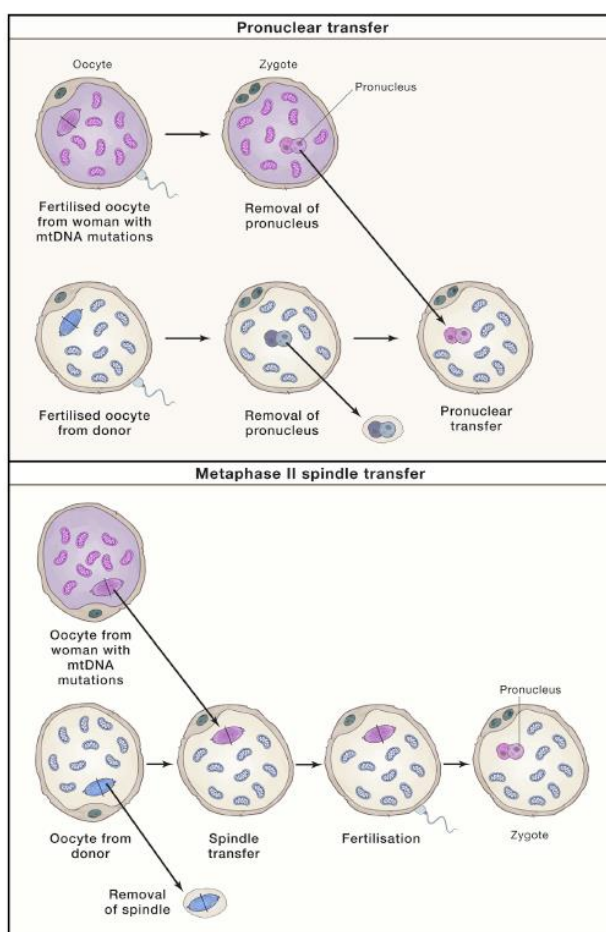


Figura 5. Técnica de reemplazo mitocondrial. Fuente: Russell-2020 (11)

MUTACIONES MITOCONDRIALES CON FENOTIPO RENAL

Introducción

Los riñones se disponen en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal. Aunque ejercen numerosas funciones homeostáticas, su papel principal es el filtrado del plasma para la eliminación de los productos de desecho y toxinas del organismo. La nefrona es la unidad funcional del riñón y está constituida por: el glomérulo capilar y la cápsula de Bowman, que se continúa con el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y los túbulos colectores.

El riñón es uno de los órganos que mayor cantidad de energía requiere para llevar a cabo sus funciones, lo cual justifica que sus células contengan una carga mitocondrial considerable. Las células del túbulo proximal son las más dependientes de ATP y, por tanto, muy ricas en mitocondrias; de ahí que la tubulopatía proximal sea el fenotipo renal más frecuente de los trastornos mitocondriales (5).

Los principales fenotipos renales que se han descrito asociados a enfermedades mitocondriales son: tubulopatías, nefritis tubulointersticiales, glomerulopatías y enfermedades quísticas (1). Al igual que ocurre a nivel de otros órganos, el fallo en la mitocondria puede ser consecuencia de mutaciones del ADNn o del ADNmit (Figura 6) (16).

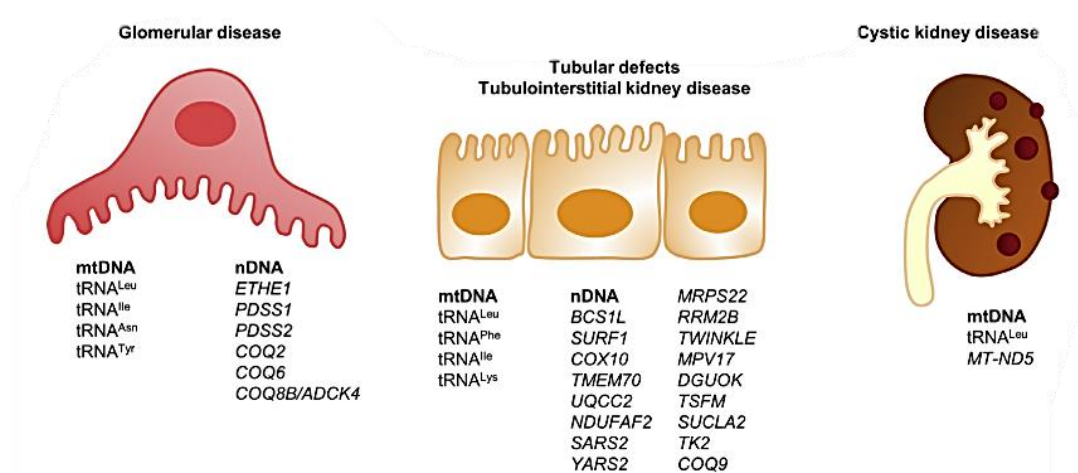


Figura 6. Genes del ADNmit y ADNn cuya mutación asocia un fenotipo renal. Fuente: Schijvens-2020 (16)

Con algunas excepciones, lo más frecuente es que las manifestaciones renales no se produzcan de forma aislada sino en el contexto clínico de un paciente con afectación multisistémica. De hecho, puede ocurrir que la coexistencia de síntomas neuromusculares graves haga que la disfunción renal pase desapercibida y sea infradiagnosticada (9, 1).

Por otro lado, se han descrito distintas manifestaciones renales en pacientes con enfermedades mitocondriales bien definidas como MELAS o síndrome de Pearson. Otras veces, los pacientes presentan afectación renal junto con síntomas de otros aparatos, pero la clínica no encaja con ningún patrón correspondiente a los síndromes conocidos (17).

Fenotipos renales

Tubulopatías

Las tubulopatías son el fenotipo renal más común de los trastornos mitocondriales (16). Aunque la mayoría de los pacientes presentan tanto manifestaciones renales como extrarrenales, se han descrito casos de afectación tubular como única expresión de la enfermedad mitocondrial (14).

En los defectos tubulares es posible diferenciar dos patrones dependiendo de si la afectación se focaliza a nivel del túbulo proximal o del túbulo distal, aunque también pueden afectarse ambos segmentos de forma concurrente (5, 9).

El túbulo proximal se encuentra en la corteza renal y tiene como función principal la reabsorción de la mayor parte de los solutos, que pasan de la luz tubular a la sangre. El túbulo distal también se localiza en la corteza, es impermeable al agua y continúa con el transporte de distintos electrolitos, colaborando así en el proceso de dilución de la orina.

Aunque el espectro clínico es variable y puede diferir entre un paciente y otro dependiendo de la gravedad de la disfunción tubular, es relativamente frecuente encontrar una afectación generalizada del túbulo proximal que se conoce como síndrome de Fanconi. Este trastorno se caracteriza por una disminución de la reabsorción de electrolitos, azúcares y aminoácidos que además suele asociarse a proteinuria de bajo peso molecular, aminoaciduria, hipofosfatemia, glucosuria no diabética, hipouricosuria y acidosis tubular proximal (5).

Sin embargo, no siempre se produce una disfunción global del túbulo, sino que la afectación a este nivel puede cursar con pérdidas moderadas de algunos de los solutos que normalmente se reabsorben (14). Lo cierto es que estos defectos pueden pasar desapercibidos si la clínica renal se acompaña de manifestaciones extrarrenales graves, sobre todo a nivel neurológico (9).

La biopsia renal en estos pacientes permite obtener una muestra de tejido en la que pueden apreciarse cambios indicativos de daño en el epitelio tubular proximal. Además, al observarla con microscopía electrónica se demuestra la presencia de mitocondrias morfológicamente anormales en este segmento (14).

Desde el punto de vista genético, se han identificado como causa subyacente de tubulopatías la presencia de grandes deleciones de ADNmit, que van desde 2'7 hasta 7'4 kpb (Tabla 6) (5).

Tabla 6. Algunas de las mutaciones mitocondriales identificadas en pacientes con tubulopatía proximal

Categoría	Mutación	Localización
Tubulopatía proximal	Deleción de 2800 pb	9765-13692
Tubulopatía proximal en contexto de KSS	Deleción de 4977 pb	8469-13446
	Deleción de 5400 pb	11100-16500
Tubulopatía proximal en contexto de KSS/Síndrome de Pearson	Deleción de 7424 pb	8648-16072
Tubulopatía proximal en contexto de Síndrome de Pearson	Deleción de 3291 pb	6634-9925
	Deleción de 4977 pb	8482-13460
	Deleción de 5700 pb	8300-13900
Tubulopatía proximal en déficit del complejo IV	Deleción de 7315 pb	7325-14639

KSS: Síndrome de Kearns-Sayre

El segmento de la nefrona más importante para la reabsorción del magnesio es el asa de Henle. No obstante, las porciones tubulares también están implicadas en el proceso, y de ahí que los defectos que afectan al túbulo contorneado distal puedan manifestarse como hipomagnesemia. Por otra parte, el túbulo colector cortical tiene un papel en el ajuste de la cantidad de potasio e hidrogeniones que se eliminarán con la orina. Por tanto, la afectación de estos segmentos distales tubulares puede dar lugar a hipocalcemia.

En resumen, las alteraciones electrolíticas típicas de la disfunción del túbulo distal son la hipomagnesemia y la hipopotasemia. También se ha descrito su asociación con hipertensión e hipercolesterolemia. Por otro lado, teniendo en cuenta que el magnesio es un cofactor necesario para la liberación de parathormona, su déficit puede conllevar hipoparatiroidismo (5).

Desde el punto de vista bioquímico, lo más frecuente es la afectación de los complejos III y/o IV de la cadena respiratoria mitocondrial, seguidos de los defectos en el complejo I (14).

Al igual que ocurría con la tubulopatía proximal, los defectos del ADNmit que con mayor frecuencia se asocian a disfunción del túbulo distal son deleciones que van desde 6000 hasta 8800 pb. También se han identificado mutaciones puntuales como la T4291C en el gen que codifica el ARNt del aminoácido isoleucina (Tabla 7) (5).

Tabla 7. Mutaciones mitocondriales identificadas en pacientes con tubulopatía distal

Categoría	Mutación	Localización
Hipomagnesemia e hipocalcemia	T4291C	ARNtIle
	Deleción de 8800 pb	6811-15490
Hipoparatiroidismo	Deleción de 7813 pb	7833-15695
	Deleción de 8348 pb	5941-14288
	Deleción de 8587 pb	6333-14919
	Deleción de 9485 pb	6124-15608
	Deleción de 6000 pb	No consta
	Deleción de 6741 pb	8868-15609
Hipoparatiroidismo con hipomagnesemia e hipocalcemia	Deleción de 8661 pb	7836-16497
Tubulopatía en contexto de Síndrome de Pearson	Deleción de 8034 pb	7934-15968

Glomerulopatías

Las glomerulopatías pueden ser secundarias al daño tubular o bien presentarse de forma primaria, siendo esto último menos frecuente (14, 1).

A nivel glomerular, los podocitos son células de tipo epitelial especializadas con prolongaciones que envuelven a los capilares y que forman parte de la barrera de permeabilidad, que evita que pasen proteínas a la orina. Otras de sus funciones son: colaborar para contrarrestar la presión endocapilar, sintetizar proteínas citoesqueléticas y de la matriz extracelular, así como cumplir una función inmunológica. Al ser células muy diferenciadas, su capacidad de regeneración es limitada. Su principal fuente de energía, a diferencia de las células tubulares, es la glicólisis anaerobia con fermentación de glucosa a lactato. Esto explica que los mecanismos de daño glomerular sean diferentes a los de las tubulopatías (16, 9).

Cuando el daño se focaliza en el glomérulo y afecta a los podocitos, se manifiesta como un síndrome nefrótico por la alteración de la barrera de permeabilidad. El patrón típico de afectación es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (Figura 7). Por otro lado, se han descrito casos esporádicos de pacientes con proteinuria resistente a esteroides, una manifestación típica de los trastornos mitocondriales asociados al déficit de coenzima Q10 (5, 1).

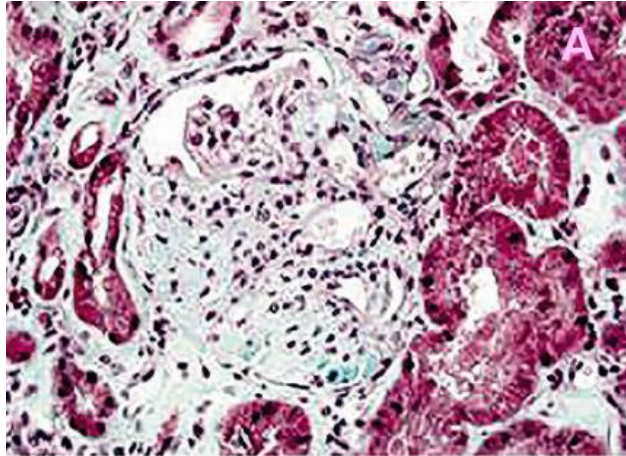


Figura 7. Imagen de microscopía óptica de una biopsia renal. Patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Fuente: Cavery-2015 (6)

Además, las manifestaciones clínicas de la afectación renal a este nivel pueden asociarse con las propias de las tubulopatías proximales y/o distales (5).

La realización de una biopsia y posterior observación con microscopía electrónica en estos pacientes permite apreciar podocitos con una morfología alterada y que contienen en su interior mitocondrias con características anormales (Figura 8) (9).

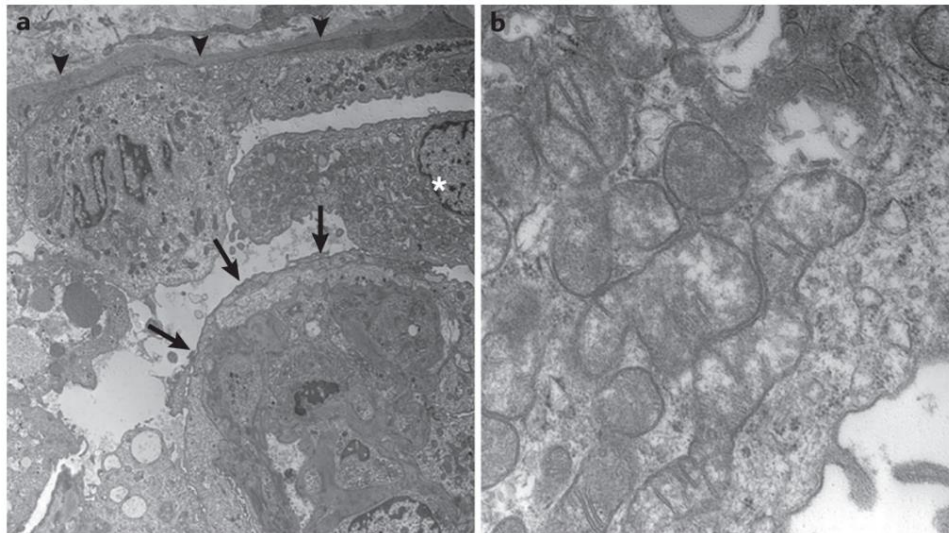


Figura 8. Imágenes de microscopía electrónica de una biopsia renal. En la imagen **a** las puntas de flecha señalan el epitelio parietal de la cápsula de Bowman, que parece sano y contiene un número normal de mitocondrias, mientras que el espacio está ocupado por podocitos inflamados (asterisco) cuyos pedículos aparecen fusionados (flechas). La imagen **b** muestra la ampliación de un podocito que contiene multitud de mitocondrias, varias de ellas dismórficas. Fuente: Emma-2016 (9)

Desde el punto de vista genético, cabe destacar la mutación A3243G que afecta al gen mitocondrial del ARNt del aminoácido leucina (ARNt^{Leu}), ya que es la mutación más frecuentemente encontrada en adultos con enfermedades asociadas al ADNmit. No obstante, se han identificado otras mutaciones puntuales, que afectan a otros ARNt y que también pueden producir GEFS, así como la delección de 2905 pb (Tabla 8) (5).

Tabla 8. Mutaciones mitocondriales identificadas en pacientes con síndrome nefrótico

Categoría	Mutación	Localización
GEFS	A3243G	ARNt ^{Leu}
	A4269G	ARNt ^{Ile}
	G5538A	ARNt ^{Trp}
	A5728G	ARNt ^{Asn}
	A5843G	ARNt ^{Tyr}
	Delección de 2905 pb	11520-14426

Nefritis tubulointersticial

En las nefritis tubulointersticiales (NTI) existen anomalías funcionales e histológicas que involucran tanto a los túbulos renales como al intersticio.

Se caracterizan por la aparición de un infiltrado inflamatorio que puede afectar a la función renal. Típicamente cursan con proteinuria de bajo peso molecular y fallo renal. Además, pueden acompañarse de otros signos propios de tubulopatía proximal.

Aunque su causa más frecuente son los agentes tóxicos o infecciosos, es posible que la inflamación se produzca por un fallo en la regulación de la apoptosis como consecuencia de un trastorno mitocondrial. También se ha descrito la posibilidad de que una mutación mitocondrial que afecta al tejido epitelial renal sea causante de inflamación focalizada a este nivel, sin afectar a otros órganos como el hígado, el corazón o el cerebro.

Desde el punto de vista genético, se han identificado varias mutaciones mitocondriales asociadas a este fenotipo, destacando las que afectan al gen del ARNt del aminoácido fenilalanina (Tabla 9) (5).

Tabla 9. Mutaciones mitocondriales identificadas en pacientes con nefritis tubulointersticial

Categoría	Mutación	Localización
NTI	A547T	Región no codificante
	G586A	ARNt ^{Phe}
	A608G	ARNt ^{Phe}
	T616C	ARNt ^{Phe}
	A5656G	Región no codificante

Enfermedades quísticas

Se han descrito algunos casos de trastornos mitocondriales asociados a una afectación renal con patrón quístico. Este fenotipo se asemeja al de la enfermedad renal poliquística del adulto y, de hecho, se cree que puede existir correlación entre ambas patologías. Sin embargo, el mecanismo de formación de los quistes es todavía desconocido (18).

Correlación genotipo-fenotipo

Los avances en el diagnóstico genético han permitido identificar distintas mutaciones en el genoma mitocondrial que se asocian con algún fenotipo renal que, como se ha descrito previamente, corresponden principalmente a mutaciones puntuales y deleciones (Tabla 10) (9).

No obstante, resulta difícil establecer una correlación clara entre genotipo y fenotipo ya que, por ejemplo, se ha visto que grandes deleciones pueden estar asociadas tanto a tubulopatías como a glomerulopatías con síndrome nefrótico. Además, en la actualidad todavía no se comprenden totalmente los mecanismos patogénicos que están detrás de estos trastornos, lo cual es necesario para mejorar las estrategias terapéuticas (5).

Tabla 10. Mutaciones del ADNmit asociadas a un fenotipo renal

MUTACIONES PUNTUALES DEL ADNmit		
Fenotipo renal	Mutación	Gen
Tubulopatía distal	T4291C	ARNt ^{Ile}
GEFS	A3243G	ARNt ^{Leu}
	A4269G	ARNt ^{Ile}
	G5538A	ARNt ^{Trp}
	A5728G	ARNt ^{Asn}
	A5843G	ARNt ^{Tyr}
NTI	A547T	Región no codificante
	G586A	ARNt ^{Phe}
	A608G	ARNt ^{Phe}
	T616C	ARNt ^{Phe}
	A5656G	Región no codificante
DELECCIONES DEL ADNmit		
Fenotipo renal	Localización	Tamaño
Tubulopatía proximal	9765-13692	Delección de 2800 pb
	8469-13446	Delección de 4977 pb
	11100-16500	Delección de 5400 pb
	8648-16072	Delección de 7424 pb
	6634-9925	Delección de 3291 pb
	8482-13460	Delección de 4977 pb
	8300-13900	Delección de 5700 pb
	7325-14639	Delección de 7315 pb
Tubulopatía distal	6811-15490	Delección de 8800 pb
	7833-15695	Delección de 7813 pb
	5941-14288	Delección de 8348 pb
	6333-14919	Delección de 8587 pb
	6124-15608	Delección de 9485 pb
	No consta	Delección de 6000 pb
	8868-15609	Delección de 6741 pb
	7836-16497	Delección de 8661 pb
	7934-15968	Delección de 8034 pb
GEFS	11520-14426	Delección de 2905 pb

Afectación renal en los principales síndromes mitocondriales

Se ha visto que el riñón puede estar afectado en multitud de síndromes mitocondriales con patrón clínico variable, pero bien definidos (15).

Diabetes y sordera de herencia materna (MIDD)

La diabetes y sordera de herencia materna (MIDD) es un trastorno que, como su nombre indica, cursa con diabetes mellitus no insulino dependiente e hipoacusia neurosensorial. Además, los pacientes suelen presentar: miocardiopatía (hipertrófica o dilatada), bloqueos o arritmias, miopatías proximales y maculopatía pigmentada.

A nivel renal, puede cursar con nefritis tubulointersticial, riñones poliquísticos y/o glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Cuando existe afectación glomerular, suele aparecer como un síndrome nefrótico que prácticamente no responde al tratamiento antiproteínúrico y que progresa de forma lenta hacia insuficiencia renal crónica terminal. Es necesario hacer un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alport, que también cursa con hipoacusia y afectación renal, pero presenta hematuria como un dato constante a diferencia de la MIDD. Desde el punto de vista genético, la mutación mitocondrial que se ha identificado con más frecuencia en asociación a la MIDD es la A3243G en el gen MT-TL1 que codifica el ARNt^{Leu} (6).

Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS)

Los pacientes con MELAS presentan encefalopatía con accidentes cerebrovasculares y acidosis láctica, así como crisis convulsivas y demencia.

El fenotipo renal que se asocia con mayor frecuencia es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, aunque también puede cursar con tubulopatías y nefritis tubulointersticiales. El 80% de los pacientes tienen la mutación A3243G en el gen mitocondrial del ARNt^{Leu} (6).

Síndrome de Kearns-Sayre

El síndrome de Kearns-Sayre cursa con: oftalmoplejía externa crónica y progresiva, ptosis, arritmias, diabetes mellitus, hipoacusia, retinopatía pigmentada y anomalías a nivel cerebelar.

El riñón también puede verse involucrado, siendo el fenotipo tubular el más frecuente. Se han descrito algunos casos de afectación glomerular. Se asocia a grandes delecciones de ADNmit (6).

Síndrome de Pearson

Este síndrome aparece en la etapa infantil y cursa con anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina.

A nivel renal, el patrón de afectación es muy similar al del Kearns-Sayre, es decir, lo más frecuente es que se presente como una tubulopatía. Desde el punto de vista genético, aparece en el contexto de grandes delecciones de ADNmit (6).

Valoración de la afectación renal

Desde el punto de vista nefrológico, la presencia de nefropatía junto con afectación de otros órganos, en especial si coexisten síntomas neuromusculares, es suficiente para incluir en el diagnóstico diferencial la posibilidad de que la causa subyacente sea un trastorno mitocondrial.

Tanto si existen manifestaciones renales desde el principio como si la enfermedad mitocondrial es asintomática a este nivel, es necesario hacer una valoración inicial del estado del riñón en el momento del diagnóstico (6).

En cualquier nefropatía hereditaria es importante tratar de definir el tipo de lesión renal. Una primera valoración requiere la realización de análisis completo de sangre y orina del paciente, así como la obtención de imágenes mediante ecografía (19).

El estudio detallado de la afectación renal en enfermedades mitocondriales se realiza mediante distintas técnicas: análisis de enzimología y análisis bioquímicos, pruebas de diagnóstico genético molecular y análisis anatomopatológicos que incluyen técnicas histológicas, histoquímicas y de microscopía electrónica.

También puede emplearse la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas para medir ácidos orgánicos urinarios. La disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial hace que se acumulen moléculas de NADH, que van a facilitar la conversión de ácido acetoacético y piruvato en 3OH-butirato y lactato, respectivamente. Ambos compuestos pueden ser detectados en orina y su hallazgo resulta muy orientativo.

Por otra parte, existen métodos que permiten evaluar la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial, los estudios polarográficos pueden determinar su funcionalidad global mientras que los estudios espectrofotométricos analizan la actividad individual de cada complejo.

La mayoría de las técnicas mencionadas requieren de una muestra de tejido que se obtiene mediante la realización de una biopsia quirúrgica de la corteza renal, generalmente de 3-4 mm³. Esto resulta ser una prueba invasiva y se debe valorar su indicación para cada caso, ya que en ocasiones puede ser suficiente con llevar a cabo estudios bioquímicos en cultivos de fibroblastos obtenidos de una biopsia de piel.

Si se dispone de una muestra de tejido renal, las técnicas histoquímicas son útiles para evaluar la actividad de enzimas mitocondriales como la succinato deshidrogenasa (SDH) o la citocromo c oxidasa (COX), que corresponden al complejo II y al complejo IV de la cadena respiratoria, respectivamente. Mientras que la SDH está codificada en el ADNn, la COX depende de genes nucleares y mitocondriales. Esto justifica que, en función del tipo de mutación, puedan existir diferencias entre la actividad de una y otra enzima (Figura 9).

Por último, si se observa la muestra con microscopía electrónica puede demostrarse la presencia de mitocondrias de características anormales en algunos segmentos, así como cambios en la arquitectura histológica, consecuentes del daño renal (14).

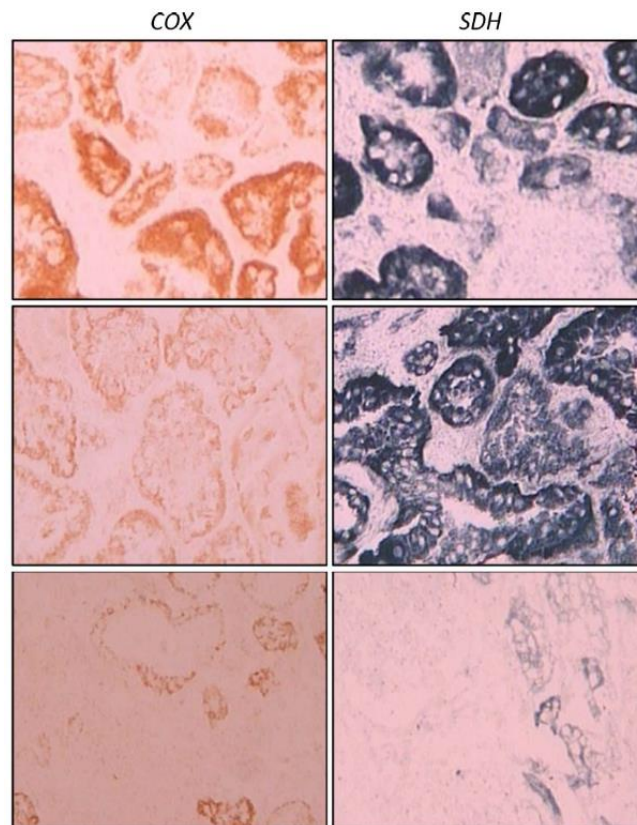


Figura 9. Detección de la actividad de COX y SDH en distintas secciones de una muestra de tejido rena. Fuente: Emma-2012 (14)

Manejo de la afectación renal

El manejo de estas enfermedades es complejo y requiere la coordinación entre las distintas especialidades médicas implicadas para formar un equipo multidisciplinar (19).

El tratamiento se basa, por un lado, en tratar de mejorar la función mitocondrial y, por otro lado, en aliviar los síntomas del paciente y ralentizar la progresión de su enfermedad (5).

Desde un punto de vista nefrológico, la afectación renal como consecuencia del trastorno mitocondrial se trata siguiendo las mismas estrategias que si la causa subyacente fuese otra. Si la insuficiencia renal progresa puede llegar a requerir tratamiento renal sustitutivo (15).

Las estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la disfunción mitocondrial en las células renales todavía no están bien establecidas. Ahora bien, es necesario hacer un diagnóstico adecuado y precoz para evitar la administración de fármacos que pueden ser dañinos y empeorar la nefropatía, como los barbitúricos o las biguanidas.

Algunas de las terapias para la disfunción mitocondrial que podrían tener un efecto beneficioso sobre la patología renal son:

- Terapia genética mediante la importación de moléculas de ARNt mitocondriales o moléculas de microARN con la intención de corregir los defectos genéticos de forma directa mediante reemplazo de genes, reparación de la mutación causal o interferencia en los procesos de traducción.
- Tratamiento con antioxidantes: ácidos grasos omega-3, N-acetilcisteína y alopurinol; que parecen reducir los procesos de inflamación, fibrosis y daño oxidativo en la nefrona.
- Terapias con suplementos. Aquí se incluye el tratamiento de la deficiencia primaria de coenzima Q10 (CoQ10), que hoy en día es de los pocos trastornos mitocondriales potencialmente tratables. Su déficit se corrige con suplementos orales de CoQ10 y se ha visto que mejora la sintomatología neurológica, aunque sus efectos a nivel renal todavía son controvertidos.
- Uso de tiazolidinedionas, que son fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En algunos ensayos clínicos se ha visto que pueden reducir la proteinuria y la fibrosis, así como prevenir el daño de los podocitos y los vasos renales.
- Uso de resveratrol, que se ha visto que, por su regulación positiva de la sirtuína SIRT1, mejora la función mitocondrial y reduce la apoptosis de las células renales; lo cual convierte a la familia de las sirtuínas en prometedoras dianas terapéuticas (18).

Por último, es recomendable llevar a cabo un seguimiento de estos pacientes, a ser posible en consultas especializadas de nefropatías hereditarias (19).

Mutación A3243G

La mutación A3243G es el defecto del ADNmit más frecuente y, aunque inicialmente se asoció al síndrome MELAS, se ha visto que está implicada en muchos otros fenotipos clínicos. Además, se trata de la mutación más común identificada en adultos con patología renal asociada a disfunción mitocondrial (1).

El gen mitocondrial que codifica la molécula de ARNt para el aminoácido leucina (ARNt^{Leu}) se conoce como MTTL1, y se localiza en una posición del ADNmit que va del nucleótido 3230 al 3304. El ARNt^{Leu} decodifica la secuencia de ARNm que corresponde a los codones UUA y UUG (Tabla 11) (20).

Tabla 11. Información del gen MTTL1.

Locus	Nucleótido de inicio	Nucleótido final	Abreviatura	Descripción
MT-TL1	3230	3304	L (UUA/G)	ARNt ^{Leu} 1

Fuente: MITOMAP (21)

La mutación que afecta con más frecuencia al gen MT-TL1 es la transición A>G en la posición del nucleótido 3243, pero no es la única identificada en esta localización (Tabla 12) (20).

Tabla 12. Información de la mutación A3243G.

Posición	Locus	Enfermedad	Alelo	ARN	MitoTIP
3243	MT-TL1	MELAS, Síndrome de Leigh, DMDF, MIDD, SNHL, CPEO, MM, GEFS, ASD, Disfunción multiorgánica	A3243G	ARNt ^{Leu} (UUR)	Patogénica (↑↑↑)
3243	MT-TL1	MM, MELAS, SNHL, CPEO	A3243T	ARNt ^{Leu} (UUR)	Patogénica (↑↑↑)

DMDF: Diabetes mellitus + Sordera; SNHL: Hipoacusia neurosensorial; CPEO: Oftalmoplejía externa progresiva crónica; MM: miopatía mitocondrial; ASD: Trastornos del espectro autista. Fuente MITOMAP (21)

Tras la transcripción, la molécula de ARNt^{Leu} se somete a una serie de modificaciones postranscripcionales que incluyen: plegamiento en hoja de trébol, metilación y aminoacilación.

Aunque los mecanismos de patogénesis por los que actúa la mutación A3243G no son bien conocidos, se ha visto que todos los procesos mencionados pueden verse afectados, así como la estabilidad de la estructura y el posterior reconocimiento de los codones (Figura 10) (20).

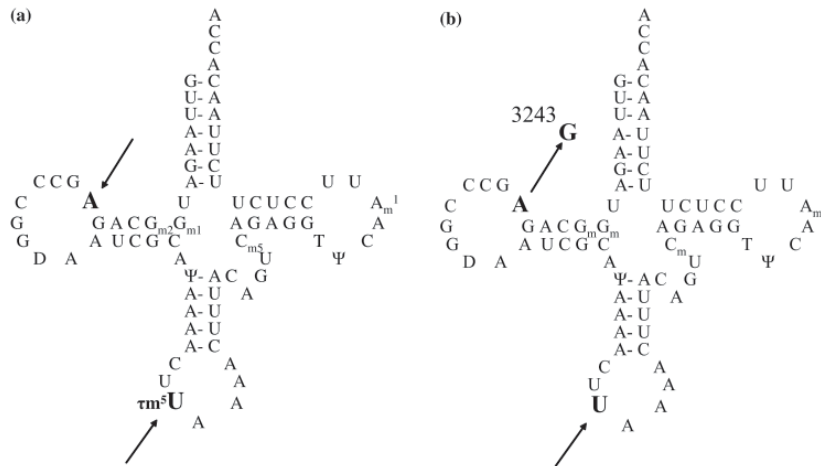


Figura 10. (a) ARNt^{Leu} en su estructura de hoja de trébol con un nucleótido de adenina (A) en la posición 3243 (flecha superior) y sin defecto en la región del anticodón (flecha inferior). **(b)** ARNt^{Leu} en su estructura de hoja de trébol con la transición A>G en posición 3243 y la modificación del anticodón que afecta a la propiedad de "balanceo". Fuente: Finsterer-2007. (20)

Algunos estudios defienden que el defecto principal que ocasiona la mutación es la afectación del proceso de aminoacilación. Esto tendría como resultado un déficit de ARNt^{Leu} y consecuentemente una disminución en la síntesis de proteínas mitocondriales que intervienen en la cadena respiratoria.

La enzima que cataliza la unión del ARNt con el aminoácido leucina es la leucil-ARNt-sintetasa (LARS2), que se codifica en el ADNn y se sintetiza en los ribosomas citoplasmáticos para luego ser importada al interior de la mitocondria. Ha sido demostrado que conseguir la sobreexpresión de esta enzima en líneas celulares portadoras de la mutación A3243G, utilizando transfectantes con ADN complementario de LARS2, puede mejorar la aminoacilación y la estabilidad del ARNt, llegando a corregirse el defecto mitocondrial (22).

Otros estudios inciden más en la modificación que tiene lugar en la base de uracilo que forma parte del anticodón, ya que implica una alteración en la decodificación de los codones UUA y UUG y un error en la incorporación del aminoácido correspondiente.

Utilizando mioblastos homoplásmicos procedentes de pacientes con MELAS, se ha investigado el efecto de la sobreexpresión de los factores de elongación mitocondrial EFTu y EFG2. Se ha visto que se consigue suprimir de forma parcial el déficit del complejo IV, un mejor ensamblaje de los complejos de la cadena respiratoria y un aumento en la síntesis de subunidades de la cadena respiratoria mitocondrial (23).

Además, parece ser que la mutación A3243G puede verse influenciada por la relación con el núcleo celular y viceversa, ésta puede afectar también a elementos que dependen del núcleo (20).

Desde un punto de vista clínico, se estima que el 80% de los casos de MELAS son portadores de la mutación A3243G. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes con este defecto genético que tiene un diagnóstico de MELAS oscila entre el 15-40%. Sin embargo, no es la única enfermedad mitocondrial con la que se relaciona, sino que también se ha identificado en pacientes con MIDD, MERF y síndrome de Leigh. Además, se ha descrito un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden aparecer sin que constituyan un síndrome mitocondrial específico: hipoacusia, diabetes mellitus, ataxia cerebelosa, afectación cardíaca, alteraciones psiquiátricas, etc. (Figura 11).

El curso de la enfermedad suele ser progresivo y pueden aparecer cambios en el fenotipo a lo largo del tiempo (8). Existen dos escalas validadas que permiten registrar la presencia y la gravedad de los distintos fenotipos clínicos, lo cual resulta muy útil a la hora de valorar a los pacientes y comparar distintas cohortes: *Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale* (NMDAS) y *Newcastle Paediatric Mitochondrial Disease Scale* (NPMDS) (8).

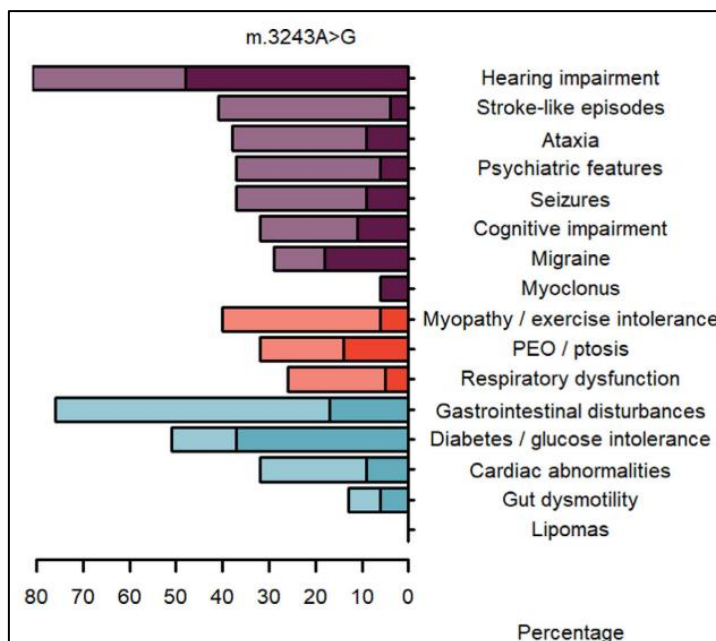


Figura 11. Manifestaciones clínicas en los pacientes con la mutación A3243G.

Morado: clínica neurológica

Rojo: afectación muscular

Azul: otras manifestaciones.

Como existen distintos datos de frecuencia de presentación recogidos en la literatura, la estimación más alta registrada se muestra en un tono más claro y la estimación más baja en un tono más oscuro.

Fuente: 2021-Ritcher (8)

Se ha visto que los niveles de mutación varían entre los distintos pacientes, pero también entre los tejidos de un mismo individuo. De cara a la evaluación de estos enfermos, es interesante conocer la distribución de la carga de mutación. En un estudio en el que se comparaba la proporción de mutación A3243G en varios tejidos. Se vio que en el sedimento urinario se encontraban los niveles más altos y en sangre los más bajos, en las raíces del cabello los niveles variaban mucho para cada individuo, y en los fibroblastos y la mucosa yugal la tendencia era a acumular mayor carga de mutación que en sangre, pero siendo más baja que en el sedimento de orina. Como conclusión, parece que el sedimento urinario y la mucosa yugal serían los tejidos de elección para el diagnóstico de mutaciones de ADNmit, ya que son fáciles de obtener y la carga de mutación es casi siempre mayor que en sangre (24).

Sin embargo, no se puede establecer una correlación directa entre los niveles de mutación y la clínica del paciente, ya que se han descrito casos de individuos con elevada carga de mutación y síntomas leves y casos con niveles bajos y un fenotipo bien definido. Es difícil explicar la variabilidad que se observa en el fenotipo y a qué se deben dichas diferencias (8).

Aunque actualmente solo se dispone de tratamiento sintomático para aliviar las manifestaciones clínicas, poco a poco se va avanzando en la investigación de nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con esta mutación. Es fundamental profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes de patogenicidad para identificar posibles dianas terapéuticas y mejorar el asesoramiento genético (20, 8).

A continuación, en la Tabla 13 se exponen cinco de los casos descritos en la literatura de pacientes con la mutación A3243G del ADNmit. Se describe la evolución de la afectación renal y también la clínica acompañante, así como los hallazgos y pruebas diagnósticas más relevantes para cada caso.

Tabla 13. Pacientes con la mutación A3243G del ADNmit

Paciente nº	1	2	3	4	5
Referencia	1998-Kurogouchi (25)	2000-Doleris (26)	2001- Yanagihara (27)	2002-Hirano (28)	2003-Guéry (29)
Sexo y edad	Mujer de 27 años	Mujer de 21 años	Varón de 25 años	Mujer de 27 años	Mujer de 14 años
Antecedentes familiares	No constan	Hermano con la mutación A3243G: GEFS con proteinuria (2'76 g/día), prediabetes y distrofia macular bilateral.	Madre con la mutación A3243G: hipoacusia leve y ERC en HD desde los 40 años	Madre con DM e hipoacusia neurosensorial, fallecimiento repentino con 49 años. Hermano fallecido de forma repentina con 20 años.	No constan
Evolución de la afectación renal	Con 18 años se detecta la presencia de proteinuria y aparición intermitente de edemas periféricos. A los 27 comienza su estudio por presentar un sedimento alterado y edemas en EEII. A pesar de los hallazgos de la biopsia, la función renal es normal. En pocos meses sufre un deterioro progresivo de la función cardíaca y renal (Crp: 4'2 mg/dl, BUN: 46 mg/dl), empeorando considerablemente su situación clínica con edemas importantes en EEII y aparición de disnea por derrame pleural.	En su infancia se detecta proteinuria de bajo grado. Esta alteración aparece de nuevo de forma intensa tras sus dos primeros partos, con 18 y 20 años. En el segundo se hace persistente y es cuando se realiza la biopsia renal (Crp: 0'5 mg/dl). Se inicia un tratamiento con corticoides durante 6 meses que resulta inefectivo. La función renal empeora a partir de los 34 años. Inicio de HD con 38 y a los 40 recibe un Tx renal.	Leve afectación de la función renal tras un episodio de gota con 23 años. Dos años después, se comprueba en los análisis una afectación de la función renal (Crp: 2'2 mg/dl, BUN: 46 mg/dl) y un TC revela cambios atróficos en el riñón izquierdo. La función renal sufre un deterioro progresivo (Crp: 7'9 mg/dl, BUN: 148 mg/dl) con aparición de síntomas urémicos. Inicia HD con 28 años. Fallece a los 30 años por fallo cardíaco.	Con 14 años se detecta microhematuria en un sedimento urinario. Con 26 años presenta malestar general y en su analítica se detecta una ligera elevación de la Crp: 1'33 mg/dl. Un año más tarde se repiten análisis (Crp: 1'83 mg/dl, BUN: 42'5 mg/dl) y se hace la biopsia renal. En la ecografía abdominal se observan riñones de pequeño tamaño. Deterioro progresivo de la función renal.	Proteinuria conocida desde los 5 años. La función renal va empeorando. Tras la biopsia renal, se inicia un tratamiento con corticoides al que no responde. Evoluciona hasta ERC en un estadio avanzado que requiere HD. Con 17 recibe un Tx renal. A los 19 años tiene una Crp: 1'05 mg/dl.
Sedimento urinario	Proteinuria (2g/día), hematuria y cilindros hialinos	Proteinuria (3'3 g/día)	No consta	Microalbuminuria	Proteinuria (> 3g/día)

Biopsia renal	GEFS avanzada	GEFS, focos de atrofia tubular y lesiones en las arteriolas aferentes	GEFS y atrofia tubular	GEFS avanzada y daño a nivel tubulointersticial	GEFS
Clinica extrarrenal	<p>Talla baja (143 cm)</p> <p>Hipoacusia neurosensorial bilateral leve (18 años)</p> <p>Insuficiencia cardíaca severa con HVI</p>	<p>Preeclampsia en sus 3 gestaciones. Muerte fetal en su 3er embarazo (26 años)</p> <p>Sordera (28 años) que requiere audífono al año de su detección</p> <p>Diabetes mellitus no insulino dependiente (33 años) que requiere inicio de insulina al año</p> <p>HTA (34 años)</p>	<p>Hiperuricemia con un episodio de artritis gotosa (23 años)</p> <p>Hipoacusia leve (24 años)</p> <p>MELAS: Episodios similares a ictus recurrentes desde los 25 años con deterioro cognitivo progresivo</p>	<p>Talla baja (139 cm)</p> <p>Hipoacusia neurosensorial bilateral (25 años)</p>	<p>Hipoacusia neurosensorial bilateral</p> <p>Diabetes mellitus insulino dependiente</p> <p>Miocardopatía hipertrófica</p> <p>Convulsiones</p>
Otras pruebas diagnósticas	<p>RM cerebral: atrofia cerebral difusa con agrandamiento de los ventrículos</p> <p>Rx tórax: cardiomegalia y derrame pleural</p> <p>ECO y RM cardíaca: disfunción VI severa (FE: 20%) con HVI</p> <p>LCR: ↑ lactato y piruvato</p> <p>Biopsia muscular: fibras rojas rasgadas y ↑ nº de mitocondrias anormales</p> <p>Análisis genético: mutación puntual A3243G</p>	<p>Examen oftalmológico: patrón de distrofia macular</p> <p>Análisis genético: mutación puntual A3243G</p>	<p>TC cerebral: atrofia cerebelar con áreas hipodensas en lóbulo temporal y occipital izquierdos.</p> <p>TC abdominal: riñón izquierdo atrófico</p> <p>LCR y suero: ↑ lactato y piruvato</p> <p>Biopsia muscular: fibras rojas rasgadas, vasos fuertemente reactivos a SDH y mitocondrias anormales.</p> <p>Análisis genético: mutación puntual A3243G</p>	<p>↑ lactato y piruvato en suero</p> <p>↑ IgA en suero</p> <p>Análisis genético: mutación puntual A3243G</p>	<p>Examen oftalmológico: patrón de distrofia macular</p> <p>LCR: ↑ lactato</p> <p>RM cerebral: se demuestra ACV occipital izquierdo, así como calcificaciones bilaterales de los ganglios basales, atrofia cerebelosa y agrandamiento de los ventrículos.</p> <p>Análisis genético: mutación puntual A3243G</p>

CONCLUSIONES

La afectación renal en las enfermedades mitocondriales puede darse tanto de forma aislada como en conjunto con otros síntomas o en el contexto de síndromes específicos. La sospecha clínica debe aparecer ante la presencia de nefropatía junto con manifestaciones extrarrenales como: diabetes, hipoacusia o síntomas neuromusculares. Se han descrito distintos fenotipos renales asociados a mutaciones en el ADN mitocondrial: tubulopatías, que son las más frecuentes; glomerulopatías, nefritis tubulointersticiales y enfermedades quísticas. Los defectos genéticos identificados corresponden a mutaciones puntuales o deleciones, aunque es complicado establecer una clara correlación genotipo-fenotipo. La mutación A3243G en el gen del ARNt del aminoácido leucina es la que se identifica con mayor frecuencia y se asocia, sobre todo, a un patrón de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En cualquier caso, es importante conocer el tipo de lesión nefrológica y valorar la función renal del paciente desde el diagnóstico inicial para hacer un seguimiento adecuado. El tratamiento es de soporte, ya que todavía no están bien definidas las estrategias terapéuticas dirigidas a mejorar la disfunción mitocondrial.

Los puntos clave de esta revisión son:

- ❖ En la fosforilación oxidativa participan proteínas codificadas en el ADNn y en el ADNmit, y de la localización de la mutación dependerá el patrón de herencia de la enfermedad.
- ❖ La afectación renal puede pasar desapercibida al inicio en los trastornos mitocondriales, bien sea por presentarse de forma subclínica o por solaparse con síntomas neuromusculares.
- ❖ La forma de presentación clínica y la evolución de la afectación renal en las enfermedades mitocondriales es muy variable de unos pacientes a otros.
- ❖ Las mutaciones identificadas en el ADNmit como causantes de patología renal son de tipo puntual o deleciones.
- ❖ La mutación del ADNmit que con más frecuencia afecta al riñón es la A3243G, en el gen del ARNt del aminoácido leucina, que se asocia a glomerulopatía.
- ❖ Los fenotipos renales que se han descrito asociados a mutaciones del ADNmit son: tubulopatías (proximal la más frecuente), glomerulopatías, nefritis tubulointersticiales y enfermedad quística.
- ❖ Es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos patogénicos subyacentes para poder conseguir tratamientos específicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrol Ther.* 2017;13:23-8.
2. Bornstein R, Gonzalez B, Johnson SC. Mitochondrial pathways in human health and aging. *Mitochondrion.* 2020;54:72-84.
3. Protasoni M, Zeviani M. Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):1-55.
4. Tan W, Airik R. Primary coenzyme Q10 nephropathy, a potentially treatable form of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2021.
5. Govers LP, Toka HR, Hariri A, Walsh SB, Bockenbauer D. Mitochondrial DNA mutations in renal disease: an overview. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):9-17.
6. Cavero T, Rabasco C, Molero A, Blázquez A, Hernández E, Martín MA, et al. ¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial? *Nefrologia.* 2015;35(1):6-17.
7. Molnar MJ, Kovacs GG. Mitochondrial diseases. En: Kovacs GG, Alafuzoff I, editores. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 147-55
8. Richter U, McFarland R, Taylor RW, Pickett SJ. The molecular pathology of pathogenic mitochondrial tRNA variants. *FEBS Lett.* 2021;1-22.
9. Emma F, Montini G, Parikh SM, Salviati L. Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12(5): 267-80.
10. Uittenbogaard M, Chiaramello A. Maternally inherited mitochondrial respiratory disorders: from pathogenetic principles to therapeutic implications. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):38-52.
11. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell.* 2020;181(1):168-88.
12. Davis RL, Liang C, Sue CM. Mitochondrial diseases. En: Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editores. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2018. p. 125-41.
13. Schlieben LD, Prokisch H. The Dimensions of Primary Mitochondrial Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:1-11.
14. Emma F, Bertini E, Salviati L, Montini G. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatric Nephrology.* 2012;27(4): 539-50.
15. Finsterer J, Scorza F. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders. *Biomed Reports.* 2017;6(5):487-94.
16. Schijvens AM, van de Kar NC, Bootsma-Robroeks CM, Cornelissen EA, van den Heuvel LP, Schreuder MF. Mitochondrial Disease and the Kidney With a Special Focus on CoQ10 Deficiency. *Kidney International Reports.* 2020;5(12): 2146-59.

17. O'Toole JF. Renal manifestations of genetic mitochondrial disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:57-67.
18. Che R, Yuan Y, Huang S, Zhang A. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases. *Am J Renal Physiol.* 2014;306: 367-78.
19. Nefrología al día [Internet]. Barcelona: Laboratorio de Biología Molecular, Fundació Puigvert, Instituto de Investigaciones Biomédicas Sant Pau (IIB-Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona [citado 15 de abril de 2021]. Enfoque Genético de las Enfermedades Renales Hereditarias. Disponible en: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfoque-genetico-enfermedades-renales-hereditarias-359>
20. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu}(UUR) mutation. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(1):1-14.
21. MITOMAP [Internet]. [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.mitomap.org/MITOMAP>
22. Li R, Guan M-X. Human Mitochondrial Leucyl-tRNA Synthetase Corrects Mitochondrial Dysfunctions Due to the tRNA^{Leu}(UUR) A3243G Mutation, Associated with Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Symptoms and Diabetes. *Mol Cell Biol.* 2010;30(9):2147-54.
23. Sasarman F, Antonicka H, Shoubbridge EA. The A3243G tRNA^{Leu}(UUR) MELAS mutation causes amino acid misincorporation and a combined respiratory chain assembly defect partially suppressed by overexpression of EFTu and EFG2. *Hum Mol Genet.* 2008;17(23):3697-707.
24. Shanske S, Pancrudo J, Kaufmann P, Engelstad K, Jhung S, Lu J, et al. Varying loads of the mitochondrial DNA A3243G mutation in different tissues: Implications for diagnosis. *Am J Med Genet.* 2004;130(2):134-7.
25. Kurogouchi F, Oguchi T, Mawatari E, Yamaura S, Hora K, Takei M, et al. A case of mitochondrial cytopathy with a typical point mutation for MELAS, presenting with severe focal-segmental glomerulosclerosis as main clinical manifestation. *Am J Nephrol.* 1998;18(6):551-6.
26. Doleris LM, Hill GS, Chedin P, Nochy D, Bellanne-Chantelot C, Hanslik T, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy. *Kidney Int.* 2000;58(5):1851-8.
27. Yanagihara C, Oyama A, Tanaka M, Nakaji K, Nishimura Y. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome with chronic renal failure. *Intern Med.* 2001;40(7):662-5.
28. Hirano M, Konishi K, Arata N, Iyori M, Saruta T, Kuramochi S, et al. Renal complications in a patient with A-to-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Intern Med.* 2002;41(2):113-8.
29. Guéry B, Choukroun G, Noël LH, Clavel P, Rötig A, Lebon S, et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA^(Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2099-108.