

# Patología mitocondrial en las enfermedades del miocardio

Drs. Leticia Hamana\*, Claudia Suárez\*\*

Instituto Anatomopatológico-UCV

## RESUMEN

*Las mutaciones en el genoma mitocondrial pueden ocurrir en cualquier órgano o sistema. La función cardíaca, al igual que la de otros órganos como el músculo esquelético y el cerebro, depende de la energía generada en las mitocondrias por  $\beta$ -oxidación principalmente de los ácidos grasos y de los carbohidratos mediante el mecanismo de fosforilación oxidativa. Todas las proteínas codificadas por el genoma mitocondrial son subunidades del complejo mecanismo de fosforilación oxidativa, de tal manera que las mutaciones del ácido desoxiribonucleico mitocondrial conllevan a alteraciones de este crucial proceso que se manifiestan en el corazón con enfermedades miocárdicas (miocardiopatías), trastornos de conducción y ocasionalmente, arritmias letales.*

*Todas las enfermedades del músculo cardíaco cursan con cambios estructurales y funcionales de las mitocondrias en grado variable e igualmente, las mitocondrias pueden por sí solas, ser el origen de una serie de alteraciones específicas del músculo cardíaco (Miocardiopatías mitocondriales) y de otros órganos. La importancia de esto radica en que pueden surgir terapéuticas adecuadas a raíz del conocimiento del papel que las mismas desempeñan en el funcionamiento cardíaco normal y anormal. Es importante, por lo tanto, advertir sobre la existencia "no tan rara" de dichos desórdenes.*

*Palabras clave: Mitocondrias. Miocardiopatía mitocondrial. Ácido desoxiribonucleico mitocondrial.*

## SUMMARY

*Mutations in the mitochondrial genome may occur in any organ or system. The cardiac function same as those functions of other organs, such as the skeleton muscle and the brain depends on the energy generated by the mitochondrias mainly by the oxidation of the fat acids and carbohydrates through the mechanism of oxidative phosphorylation. All proteins coded by the mitochondrial genome are subunits of the mechanism of oxidative phosphorylation complex, in such a way that mutations of DNAmid aid alterations of this crucial process which are declared in the heart with myocardial diseases (cardiomyopathies), disorders of conduction and occasionally, letal arrhythmias.*

*All diseases of the cardiac muscle circulate with structural and functional changes of mitochondrias under variable degree, the mitochondrias themselves may be the origin of a serie of specific alterations of the cardiac muscle (mitochondrials cardiomyopathies) and other organs. The importance of this lies in the fact that adequate therapeutics may arise upon knowing its role in the normal/abnormal cardiac function. In consequence, it is important to advise about the "not uncommon existence" of such disorders.*

*Palabras clave: Mitocondrias. Mitochondrials cardiomyopathies. Mitochondrial deoxyribonucleic acid.*

## INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en el genoma mitocondrial pueden ocurrir en cualquier órgano o sistema lo que hace que el espectro clínico de la enfermedad mitocondrial se haya expandido a todas las ramas de la medicina llegando al extremo de utilizar el término de medicina mitocondrial (1). Algunos autores, a partir de 1988, hablan de una explosión de enfermedades mitocondriales (2). La función

\*Médico Patólogo Adjunto a la Sección de Patología Cardiovascular. IAP-UCV.

\*\*Profesor Titular. Sección de Patología Cardiovascular. IAP-UCV.

cardíaca, al igual que la de otros órganos como el músculo esquelético y el cerebro, depende de la energía generada en las mitocondrias por  $\beta$ -oxidación principalmente de los ácidos grasos y de los carbohidratos mediante el mecanismo de fosforilación oxidativa (OXPHOS) (3). Todas las proteínas codificadas por el genoma mitocondrial son subunidades del complejo OXPHOS, de tal manera que las mutaciones del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmit) conllevan a alteraciones de este crucial proceso que se manifiestan en el corazón con enfermedades miocárdicas (miocardiopatías), trastornos de conducción y ocasionalmente, arritmias letales.

En las últimas tres décadas, se ha desarrollado enormemente el conocimiento biológico molecular y bioquímico sobre la estructura, función, biosíntesis y el ADNmit. Ha sido demostrado, que todas las enfermedades del músculo cardíaco cursan con cambios estructurales y funcionales de las mitocondrias en grado variable. La importancia de estos hechos, radica en que pueden surgir terapéuticas adecuadas a raíz del conocimiento del papel que las mismas desempeñan en el funcionamiento cardíaco normal y en los mecanismos de disfunción muscular cardíaca. Recientemente ha tomado importancia la cardioprotección que resulta de la preservación del daño mitocondrial en el infarto del miocardio (4), durante la cirugía de corazón abierto (5), por la acción de la doxorubicina (6) y en la patogénesis de la isquemia e injuria de reperfusión miocárdica (7).

Las manifestaciones de las enfermedades mitocondriales primarias y secundarias pueden ser también el resultado de la producción de radicales libres de oxígeno, tal y como ha sido demostrado en la hipercolesterolemia y el tabaquismo (8). Lo interesante e importante de estos hechos radica en la implementación de estrategias terapéuticas que tienen una difusión universal como, la administración de antioxidantes, terapia de sustitución de cofactores, etc. Igualmente, la deficiencia de carnitina, cofactor esencial para la transferencia de ciertos ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna, produce disfunción mitocondrial, lo cual puede ser solventado con la administración exógena de la misma, siendo utilizada como medida terapéutica en ciertas miocardiopatías metabólicas como en el síndrome de Barth y en la fibroelastosis endocárdica infantil (FEEI) (9). Experimentalmente, también ha sido demostrado que la administración

de carnitina tiene un efecto beneficioso sobre los tejidos sometidos al desgaste por vejez (10).

Igualmente, las mitocondrias pueden por si solas, ser el origen de una serie de alteraciones específicas del músculo cardíaco (miocardiopatías mitocondriales) y de otros órganos (11). Los defectos primarios de la función mitocondrial, han sido descritos en más de 100 enfermedades, sin embargo, en la mayoría de los textos de patología general y especializados, se toca superficialmente este tema tan complicado y extenso. Las miocardiopatías de la infancia y juvenil forman grupos muy heterogéneos, pocas veces analizados adecuadamente en el material de autopsias.

Creemos que, aunque no es de utilidad diaria para el diagnóstico del patólogo general y aún menos para el patólogo quirúrgico, es importante advertir sobre la existencia "no tan rara" de dichos desórdenes. La identificación de numerosas mutaciones genéticas mitocondriales asociadas a una amplia variedad de síndromes clínicos en estas dos últimas décadas, ha amplificado el conocimiento acerca de este tipo de miocardiopatías las cuales deben ser sospechadas cuando no existe una causa evidente de daño miocárdico o cuando éste se acompaña de alteraciones en el músculo esquelético y cerebro entre otros. Igualmente han sido caracterizadas las miocardiopatías aisladas sin manifestaciones multisistémicas, que progresan a insuficiencia cardíaca y las cuales son la expresión de mutaciones en el ADNmit (12). Es evidente que en estos casos, el patólogo debe integrarse a un equipo de trabajo multidisciplinario para emitir un diagnóstico correcto.

### **Estructura y funciones de las mitocondrias**

Las mitocondrias, son organelas intracitoplasmáticas, encargadas del metabolismo energético celular. Algunos autores sugieren que probablemente se desarrollaron después de la incorporación endosimbiótica de organismos previamente independientes dentro de células procariontas anaeróbicas, lo cual explica el hecho de que poseen su propio material genético. El ADNmit fue identificado por primera vez en 1960 y descrito como una estructura de doble hebra circular, constituida por 16 569 pares de bases. La importancia del genoma mitocondrial radica en que el mismo codifica 13 polipéptidos involucrados en la cadena

de transporte de electrones, 2 ácidos ribonucleicos (ARNs) ribosomal y 22 ARNs de transferencia necesarios para el funcionamiento normal de la célula. Por otra parte, el resto de las proteínas de la cadena respiratoria se producen en el núcleo. El genoma nuclear a su vez codifica traslocasas que son componentes de la maquinaria de transporte proteico mitocondrial así como también factores esenciales para la transcripción, traducción y replicación del ADNmit (13).

El ADNmit es transmitido únicamente por herencia materna y en contraste con la mayoría de los genes nucleares que están presentes en dos copias por célula, cada célula puede contener cientos de mitocondrias, con varias copias del genoma de éstas, lo cual hace factible que ocurran mutaciones en el mismo, e inclusive los ADNmit y mutantes pueden coexistir en proporciones variables dentro de la misma célula (heteroplásmico), y la expresión fenotípica va a depender de la proporción en la cual ellos se encuentren. Cabe señalar que la reproducción

de las mitocondrias se produce por la división (fisión) de mitocondrias preexistentes, durante todo el ciclo celular tanto en la interfase como en mitosis, respondiendo a estímulos variados. No obstante, no todas las mitocondrias se multiplican, y por ende, algunas deben dividirse repetidas veces durante el curso de un mismo ciclo celular a fin de compensar a las que omiten hacerlo (14).

La OXPHOS está compuesta de cinco complejos enzimáticos multipolipeptídicos, localizados en la membrana mitocondrial interna (Figura 1). La energía liberada por estos complejos proteicos es utilizada para bombear protones desde la matriz mitocondrial a través de la membrana interna al espacio intermembrana y el gradiente electroquímico resultante sirve como fuente de energía potencial para el complejo V adenosintrifosfato (ATP sintetasa) el cual se encarga de la síntesis de ATP a partir de adenosindifosfato (ADP) y fosfato inorgánico (Pi).

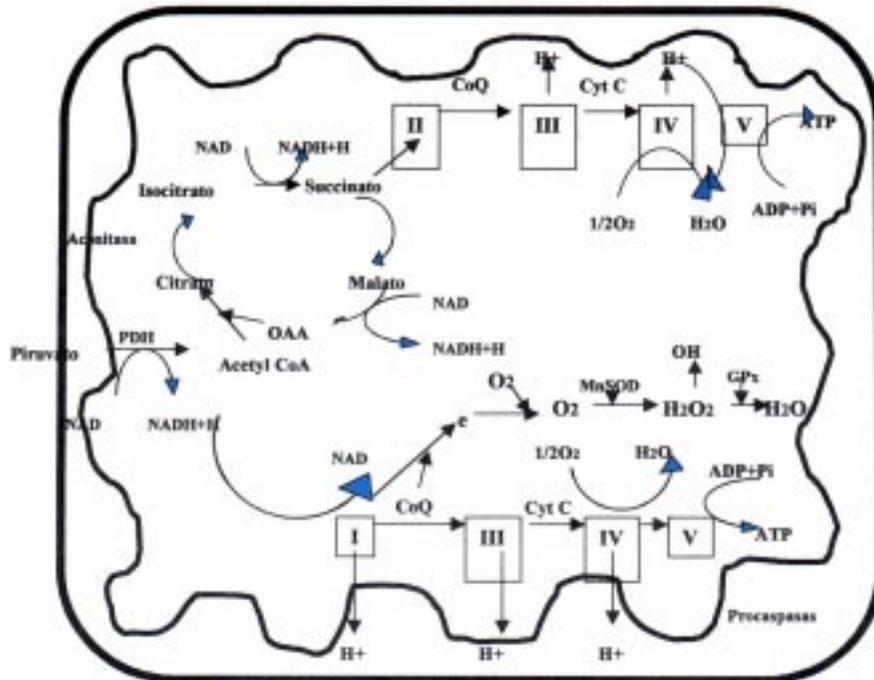


Figura 1. Diagrama de una mitocondria, ilustra la relación entre la OXPHOS mitocondrial, la producción de energía (ATP) y la generación de radicales libres.

Complejo I: NADH: Ubiquinona óxidorreductasa. Complejo II: Succinato: ubiquinona óxidorreductasa. Complejo III: Ubiquinol: citocromo c oxidasa. IV: Citocromo c oxidasa. V: ATP sintetasa. PDH: Piruvato deshidrogenasa. MnSOD: Superóxido manganeso dismutasa. GPx: Glutacion peroxidasa.

De esta manera, la generación de ATP por la célula, es controlada tanto por el ADNmit como por el ADN nuclear. A su vez, la energía mitocondrial depende de factores genéticos que modulan la función normal de la mitocondria incluyendo la actividad enzimática, disponibilidad del cofactor y/o factores ambientales tales como la incorporación al organismo de azúcares, grasas, proteínas y oxígeno. Las mutaciones en un amplio espectro de genes nucleares, que codifican proteínas mitocondriales, también pueden causar alteraciones miocárdicas, como sucede con la proteína mitocondrial carnitina-acylcarnitoil traslocasa, que facilita el paso de metabolitos cítricos a través de la membrana mitocondrial interna. La carnitina es una sustancia natural, de síntesis endógena o proveniente de la dieta, involucrada en el transporte mitocondrial de los ácidos grasos, la cual juega un papel central en el suplemento mitocondrial interno de coenzima A (15).

Las mitocondrias a su vez generan, la mayoría de las especies de oxígeno reactivo (ROS). Ha sido demostrado que la exposición prolongada a los radicales libres puede dar lugar a daño oxidativo de las proteínas celulares y mitocondriales, lípidos y ácidos nucleicos. A corto plazo, los ROS pueden inactivar los centros hierro-sulfuro de los complejos I, II y III de la cadena de transporte de electrones y la aconitasa del ciclo del ácido tricarbóxico con la posterior caída del metabolismo energético mitocondrial (16).

La mitocondria también está involucrada en el mecanismo de la apoptosis, mediante la apertura de canales inespecíficos en la membrana interna mitocondrial "Poros de transición de la permeabilidad mitocondrial" (mtPTP). Esta membrana posee varios factores promotores de muerte celular como: el citocromo C, factor iniciador de apoptosis, formas latentes de caspasas (procaspasas 2, 3 y 4) y la ADNasa caspasa activada (17).

El inicio de la apoptosis puede ser debido a la excesiva captación mitocondrial del calcio, aumento de la exposición a ROS o disminución de la capacidad energética, por lo cual, aquellas enfermedades miocárdicas que cursan con una disminución del metabolismo energético, pueden conducir a la muerte celular apoptótica por la vía mitocondrial y al mismo tiempo, influenciada por la deficiencia energética y el estrés oxidativo (18). Ha sido demostrado experimentalmente que la hipertermia y otros factores teratógenos inducen la apoptosis celular

miocárdica vía mitocondria (19,20).

### **Enfermedades del músculo cardíaco asociadas con mutaciones en el ADN mitocondrial, Miocardiopatías mitocondriales**

En el tejido cardíaco, con una gran demanda de energía, las mitocondrias representan el 20 %-40 % del volumen celular, siendo el tejido adiposo la principal fuente de energía. Por tanto, debido a que el miocardio depende ampliamente del metabolismo oxidativo, los errores genéticos de la función mitocondrial originan miocardiopatías.

El ATP miocítico es utilizado por la actinmiosina ATPasa y varias bombas de iones durante la contracción/relajación del miocardio, por tanto la disminución del ATP por disfunción mitocondrial puede en un momento, disminuir marcadamente el umbral de despolarización de la membrana, alterando la generación de impulsos y por ende la conducción miocárdica. A su vez, la mitocondria en el corazón desempeña otro papel importante para la supervivencia de la célula, relacionada con la homeostasis del calcio (21).

En el músculo cardíaco prácticamente todas las condiciones patológicas pueden alterar la estructura y función mitocondrial, inclusive, los cambios asociados a la edad avanzada se relacionan con mutaciones en el ADN tanto nuclear como mitocondrial y a los efectos de los radicales libres entre otros (22).

Las alteraciones estructurales mitocondriales pueden ser secundarias a enfermedades miocárdicas ocasionadas por múltiples noxas biológicas, químicas o físicas o ellas mismas ser el origen de enfermedades del miocardio (miocardiopatías mitocondriales).

### **Alteraciones mitocondriales secundarias a enfermedades del miocardio**

Todas aquellas condiciones patológicas del miocardio (Enfermedades del miocardio primarias y específicas) que cursan con hipertrofia celular miocárdica, presentan alteraciones mitocondriales ultraestructurales comunes como: aumento en el número de mitocondrias en las primeras fases de la sobrecarga y alteraciones severas con disminución del número de las mismas, en la fase avanzada o

terminal de la hipertrofia ventricular (23,24). Conjuntamente con la agregación de mitocondrias, éstas presentan, cambios de tamaño, forma y configuración anormal (figuras mielínicas y cuerpos residuales electrodensos) (Figura 2). Los cúmulos de mitocondrias ocasionan pérdida de miofilamentos y se observan con depósitos de glucógeno y proliferación de retículo endoplásmico rugoso. En algunas entidades específicas como el alcoholismo crónico, que puede presentar una miocardiopatía, hay una alteración mitocondrial peculiar aunque no específica (mitocondrias gigantes y edematosas) (25). En los casos de miocardiopatías de origen endocrino (tirotoxicosis y mixedema) los cambios mitocondriales son prominentes, y consisten básicamente en cúmulos de mitocondrias de forma anormal (26). En la miocardiopatía producida por la ziduvine (AZT) en el tratamiento del Sida, ha sido demostrado depleción del ADNmt por el bloqueo de la ADNpolimerasa (27).

Es importante recalcar que, ninguna de las alteraciones mitocondriales observadas en cualquier enfermedad miocárdica es morfológicamente específica o propia de estas entidades. El aumento

de tamaño y forma de las mitocondrias son la expresión de un mayor metabolismo mitocondrial, como respuesta a una mayor demanda de energía oxidativa. Las alteraciones más severas observadas en las fases terminales de cualquier enfermedad del miocardio, forman parte de un total deterioro tisular (Figura 3). Ide y col., comparten la hipótesis de que los ROS pueden inducir daño del ADNmit y por consiguiente a defectos de la expresión genética de las enzimas que intervienen en los complejos de la cadena respiratoria y contribuir a la progresión del remodelado del ventrículo izquierdo y falla miocárdica posterior a un infarto del miocardio (28).

Por otra parte, el daño producido en el ADN mitocondrial, también ha sido implicado en la patogenia de otras enfermedades directamente relacionadas con el corazón, tal es el caso de la aterosclerosis, en la cual se ha propuesto que los radicales de oxígeno producidos en el ambiente vascular causan daño del ADNmit y por tanto alteraciones en la síntesis proteica y consecuentemente disfunción mitocondrial *in vitro*, por lo que pueden contribuir a iniciar los eventos de aterogénesis (29).

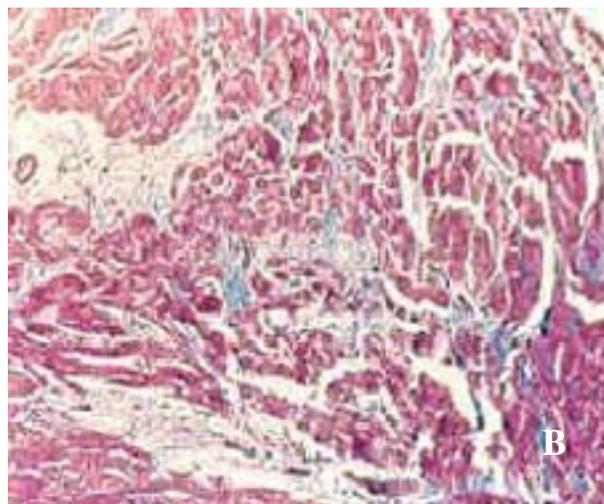
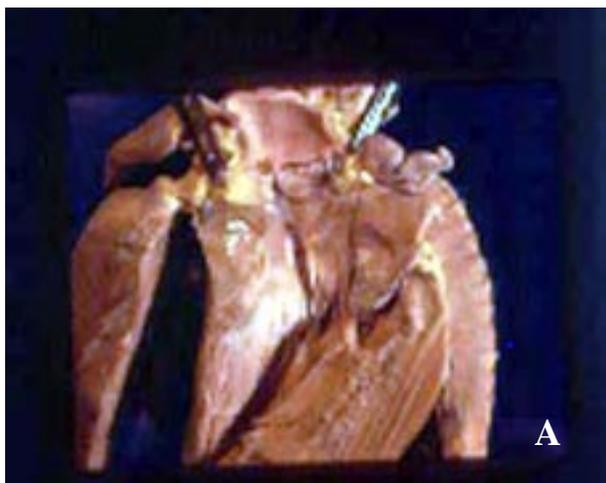


Figura 2-A: Ventrículo izquierdo y septum interventricular de un caso de miocardiopatía hipertrofica. En B: corte histológico del septum interventricular donde se aprecia fibrosis endo y perimisial, hipertrofia celular y desarreglo fascicular.

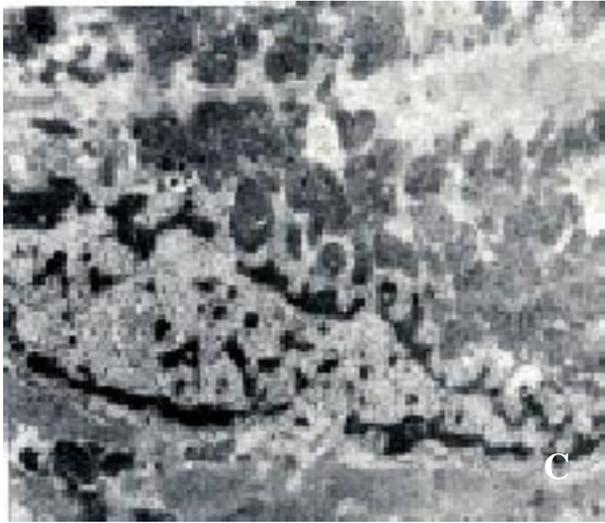


Figura 2-C. Microfotografía ultraestructural de una fibra hipertrófica. Núcleo de contornos irregulares con plegamientos de la membrana (pseudoinclusiones). Cromatina escasa, periférica. Se observa mitocondriasis con variabilidad en la forma y tamaño mitocondrial.

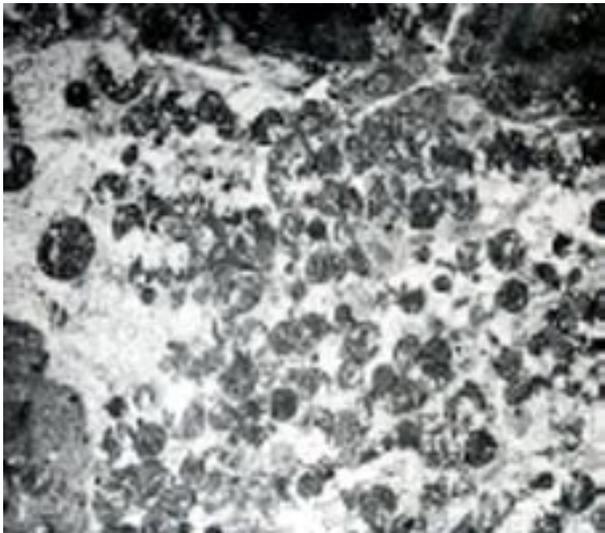


Figura 3. Microfotografía ultraestructural de miocardio correspondiente a un joven de 23 años con cuadro de miocarditis aguda de etiología viral. Las mitocondrias están dispersas con variabilidad acentuada en la forma y tamaño. Algunas presentan cambios severos tales como crecristolisis y edema intramitocondrial.

## Miocardopatías mitocondriales

Las miocardopatías mitocondriales propiamente dichas, son aquellas enfermedades del músculo cardíaco causadas específicamente por mutaciones en el ADNmit.

Las primeras mutaciones en el ADNmit fueron identificadas en 1988 en asociación con la neuropatía óptica hereditaria de Lever (LHON). Desde entonces, al menos 50 mutaciones puntuales en el ADNmit se han asociado con una variedad de enfermedades que afectan a los tejidos más dependientes del metabolismo oxidativo (músculo esquelético, cerebro y miocardio). Los desórdenes cardíacos en pacientes afectados por estas mutaciones pueden formar parte de una enfermedad multisistémica o representar la enfermedad cardíaca única o predominante. En cada caso, el compromiso cardíaco está constituido por miocardopatías y/o arritmias en su mayoría bloqueo de conducción o síndrome de preexcitación.

La verdadera incidencia de este tipo de miocardopatía no es conocido a nivel mundial. En nuestro país, en una serie de 100 casos autopsiados, representó el 2 % de las enfermedades infanto-juveniles del músculo cardíaco (30).

## Clasificación de las miocardopatías mitocondriales

La clasificación de las enfermedades mitocondriales aún no está definida completamente y aparentemente no existe uniformidad en los criterios para agrupar este tipo de afecciones del miocardio. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su última clasificación, hace más de un quinquenio, no las identifica separadamente (31). Obviamente, estas enzimopatías mitocondriales entran en el grupo de las miocardopatías específicas del miocardio en el renglón de las miocardopatías metabólicas.

Desde las primeras descripciones de las miocardopatías idiopáticas con mitocondrias gigantes en 1970, han sido descritas numerosas alteraciones metabólicas mitocondriales que cursan con miocardopatías, miopatías, sordera, diabetes, encefalopatías y se han reconocido síndromes clínicos definidos (32). Actualmente, la mayoría de las miocardopatías mitocondriales han sido identificadas con defectos genéticos de la cadena de

enzimas respiratorias mitocondriales especialmente de los complejos I, III y IV, y /o a defectos del transporte de moléculas desde el citosol a la mitocondria.

La clasificación genética (33) incluye: Formas esporádicas (síndrome de Kearns-Sayre y de Pearson); Por herencia mendeliana (miocardiopatías excesivamente raras) ocasionadas por mutaciones en el ADN nuclear, el cual codifica polipéptidos para las mitocondrias, o a defectos en la comunicación intergenómica como la miocardiopatía y oftalmoplejía externa progresiva autosómica recesiva y las formas maternalmente heredadas. Estas últimas son las miocardiopatías más frecuentes y representan una gran proporción de todas las miocardiopatías familiares. Son la consecuencia de mutaciones puntuales del ADNmit y se pueden asociar con otros signos de alteración en la OXPHOS tales como la encefalomiopatía o acidemia láctica o pueden ser la única característica clínica de la enfermedad. Ejemplos de esta entidad lo constituyen el síndrome de MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*) y el MERRF (*Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers*).

La clasificación de Gilbert Barnes y col. (34) comprende todas las enfermedades ocasionadas por desórdenes mitocondriales (con o sin mitocondrias anormales), que incluyen los causados por: Alteraciones de la cadena respiratoria; la miocardiopatía hipertrófica con miopatía mitocondrial del músculo esquelético y cataratas; la enfermedad de Leigh y la deficiencia sistémica de carnitina (Cuadro 1).

El déficit del complejo I o de la coenzima citocromo oxidasa, (7/30 polipéptidos son codificados por el ADNmit) puede causar síndromes clínicos multisistémicos en los niños que incluyen: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica, retraso psicomotor, hipotonía. La miocardiopatía que puede presentarse en estos niños es causa de insuficiencia cardíaca irreducible.

El déficit del complejo III o deficiencia del citocromo B, (la apoproteína del citocromo b es codificada por el ADNmit), puede cursar con la distrofia miopática congénita o enfermedad de Steinert y encefalomiopatía.

El déficit del complejo IV o del citocromo c oxidasa (COX), (3/13 polipéptidos son codificados por el ADNmit), se asocia a miopatías, disfunción cerebral, acidosis láctica, insuficiencia renal y respiratoria y puede presentar una miocardiopatía

de patrón hipertrófico.

El déficit del complejo V o de la ATP sintetasa, cursa con acidosis láctica, déficit respiratorio y miocardiopatía hipertrófica.

Es de hacer notar, que las miocardiopatías ocasionadas por deficiencias del complejo II, son más raras porque se deben a mutaciones de subunidades codificadas en el ADN nuclear.

### **Defectos múltiples o combinados de la cadena respiratoria**

Comprende una serie de síndromes clínicos algunos de los cuales son conocidos y presentan características peculiares entre ellos se menciona el síndrome de SINGER caracterizado por: hipotonía, fatigabilidad fácil y cataratas, acidosis láctica y una progresiva enfermedad hipertrófica del miocardio. A la ultraestructura, las mitocondrias son anormales en el tejido cardíaco y músculo esquelético con depósitos de lípidos y glucógeno. En los cardiomiocitos ha sido demostrado un déficit focal de COX así como del complejo I y IV (35,36). En general, las deficiencias combinadas de los complejos de la cadena respiratoria son de este último tipo y presentan estas características comunes.

El síndrome de MELAS, es el más común de los síndromes de miocardiopatía maternalmente heredada, se asocia con miocardiopatía en el 20 % de los casos, usualmente con patrón hipertrófico aunque se han reportado casos con miocardiopatía dilatada hace más de dos décadas (37). Estas condiciones han sido también asociadas a fibroelastosis endocárdica de la infancia (38). Se caracteriza por encefalopatías con eventos similares a accidentes cerebro vasculares subagudos; otras manifestaciones de la enfermedad incluyen cefaleas similares a migrañas, vómitos recurrentes, debilidad de extremidades y estatura corta. Una mutación en el gen (leu) del ARNt está presente en el 80 % de los casos (39).

El síndrome de MERRF, es otro ejemplo de miocardiopatía maternalmente heredada, en el cual puede desarrollarse miocardiopatía dilatada y arritmias ventriculares. Las características clínicas de esta entidad son: mioclonus, convulsiones, ataxia y miopatías en adición a características comunes de otros desórdenes mitocondriales. La mayoría de los pacientes muestran mutación heteroplásmica en el gen (lys) del ARNt (40).

El síndrome de Kearns Sayre (KSS) o miopatía ocular severa, es una enfermedad neuromuscular progresiva caracterizada por la aparición temprana (antes de los 20 años de edad) de: oftalmoplejía crónica progresiva, retinopatía pigmentaria atípica, miopatía y otra de las siguientes: disfunción cerebelosa, aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo y bloqueo cardíaco que puede cursar con miocardiopatía, y diabetes mellitus. El KSS, presenta alteraciones en la estructura y función mitocondrial. En la mayoría de los casos la delección del ADNmit es de tipo único, no heredado y con mayor alteración en el músculo esquelético. Esta delección tiende a ser abundante (95 % del total del ADNmit) y frecuentemente se detecta por *Southern blot* o en su defecto, por reacción de cadena de polimerasa (PCR) (15). El defecto genético específico en este síndrome no ha sido identificado. Se infiere que es heteroplásmico y concierne al citocromo b (complejo III) y genes ARNt. Algunos autores han encontrado deficiencia focal de citocromo c oxidasa (complejo IV) en el músculo

esquelético y cardíaco en este síndrome, basado en estudios de hibridación *in situ* causando el defecto enzimático cuando se alcanzan ciertos niveles de ADNmit mutado (41).

El KSS puede también ser heredado en forma dominante o recesiva (42).

En nuestra institución, estudiamos un caso de KSS correspondiente a un joven de 18 años, quien presentó desde el nacimiento: déficit pondoestatural, retraso psicomotor, retinopatía pigmentaria e hipodinamia, a quien le diagnosticaron clínicamente miastenia gravis e hipotiroidismo. Además, era portador de una miocardiopatía dilatada con bloqueo AV que ameritó la implantación de marcapaso cardíaco. Desde el punto de vista anatomopatológico, presentó una miocardiopatía dilatada con cambios histopatológicos severos, constituidos por extensas áreas de fibrosis perimisial, perivascular reactiva y reparativa rodeando fibras atroficas e hipertróficas con degeneración hidrópica (Figura 4).

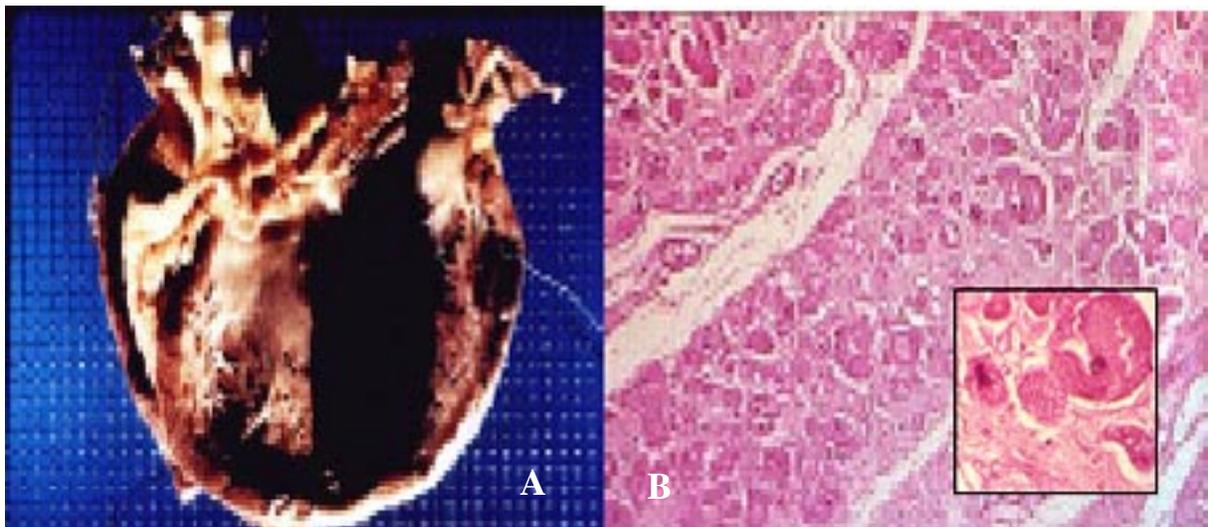


Figura 4-A. Aspecto macroscópico de una miocardiopatía dilatada asociada a Sd. De Kern Sayre. Se apreció marcada dilatación de cavidades cardíacas (p:350 gr). B. Microfotografía con hematoxilina y eosina en la que se aprecia hipertrofia y atrofia celular con degeneración hidrópica y áreas de fibrosis perimisial.

El síndrome de Pearson, un desorden de la infancia, caracterizado por anemia sideroblástica refractaria y disfunción del páncreas exocrino, puede desarrollar características de KSS en la adolescencia (41).

Miocardiopatía histiocitoide: es una miocardiopatía arritmogénica rara. Fue reconocida por primera vez como una entidad por Voth y col. en 1962 (43). Dentro de la clasificación de la OMS, está incluida en el grupo de las miocardiopatías no clasificadas y ha sido incluida en el grupo de las miocardiopatías mitocondriales asociada a déficit de la oxidasa del citocromo c (Cuadro 1). Afecta característicamente a niñas menores de dos años, siendo más común en recién nacidos y cursa clínicamente con taquicardia y arritmias refractarias a tratamiento y menos frecuentemente con muerte súbita. En el 95 % de los casos se presenta con cardiomegalia, pudiendo encontrarse en el espesor del miocardio nódulos amarillentos, trombosis mural y engrosamiento del endocardio (fibroelastosis endocárdica secundaria) en ausencia de lesiones coronarias y malformaciones congénitas cardio-

vasculares (44). Histopatológicamente, los nódulos amarillentos están conformados por grupos de células grandes, poligonales, con citoplasma granular, espumoso o vacuolado y núcleo central redondeado (aspecto histiocitoide u oncocítico) (Figura 5). Estas células se localizan en el miocardio preferentemente en el subendocardio y pueden adoptar un patrón focal o difuso en una distribución que frecuentemente recuerda el sistema de conducción. En algunos casos, pueden observarse células transicionales entre histiocitoides y normales. Las alteraciones celulares pueden coincidir con una forma inusual de necrosis celular y focos de células inflamatorias mononucleares especialmente linfocitos y escasos polimorfonucleares eosinófilos. Más raramente, están afectadas las válvulas cardíacas. A la ultraestructura, estos grandes miocitos u oncocitos, muestran, disminución marcada de miofibrillas y característicamente, carecen de túbulos T, contienen desmosomas y son ricas en mitocondrias las cuales son edematosas con leve desorganización de crestas y ocasionales inclusiones densas en el interior de la matriz. Las miofibrillas presentes se ubican en la periferia de la fibra con leve prominencia de bandas Z.

Por otra parte, estas células “histiocitoides u oncocíticas” se distinguen de los histiocitos verdaderos porque estos presentan una superficie más irregular, un aparato de Golgy bien desarrollado, cisternas del retículo endoplasmático dilatadas y lisosomas prominentes (23). Con inmunohistoquímica se aprecian parches perimembranosos positivos para la actina del músculo liso y los marcadores histiocíticos son negativos (45).

En nuestra institución hemos estudiado 3 casos de este tipo de miocardiopatía, los cuales representaron el 3 % de las enfermedades infanto-juveniles del músculo cardíaco; uno de ellos correspondió a una niña de 5 meses con múltiples malformaciones extracardíacas, cuya madre tenía antecedentes de rubéola y toxoplasmosis.

En lo referente a la patogénesis de esta miocardiopatía, se han planteado muchas hipótesis, entre ellas: se considera como un desorden metabólico de tipo lipidosis cardíaca familiar, enfermedad por almacenamiento de glucógeno y miopatía mitocondrial entre otras. Varios investigadores, basándose en las características celulares, sugirieron que esta miocardiopatía es de naturaleza tumoral originada en el tejido de conducción o células de Purkinje (46). Otros autores, siguiendo esta

Cuadro 1

Clasificación de las miocardiopatías mitocondriales

- Por deficiencia de las enzimas de la cadena respiratoria.
  - Deficiencia del complejo I (coenzima citocromo c reductasa).
  - Deficiencia del complejo II.
  - Deficiencia del complejo III (citocromo b).
  - Deficiencia del complejo III con miocardiopatía histiocitoide.
  - Deficiencia del complejo IV (citocromo c oxidasa o COX).
  - Deficiencia del complejo V (ATPsintetasa).
  - Defectos múltiples de la cadena respiratoria o síndromes de superposición.
    - Síndrome de Kearns Sayre.
    - Síndrome de MELAS.
    - Síndrome de MERRF.
    - Síndrome de Barth (X-unido a la miopatía mitocondrial y granulocitopenia).
    - Síndrome de MELAS/MERRF.
- Miocardiopatía hipertrófica hereditaria con miopatía esquelética y cataratas.
- Miocardiopatía hipertrófica con enfermedad de Leigh (encefalomiopatía aguda necrotizante).
- Deficiencia de carnitina.

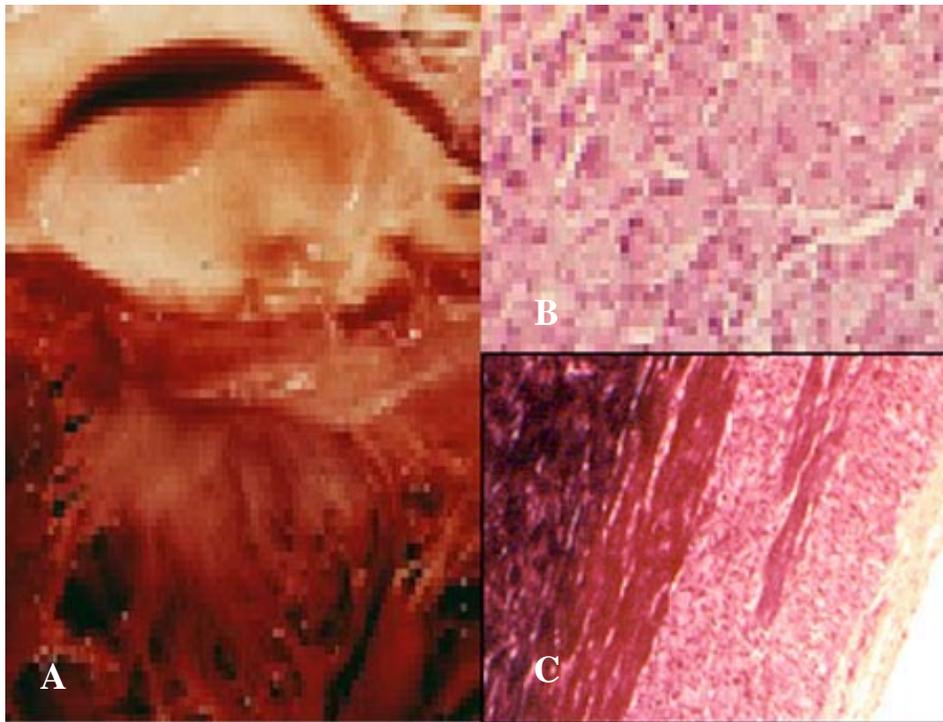


Figura 5-A. Aspecto macroscópico de un corazón con miocardiopatía histiocitoide patrón dilatado en un lactante de 7 meses. B. Microfotografía del mismo caso. Se aprecian grupos de células grandes, poligonales, con citoplasma granular espumoso y núcleo central redondeado. C. Coloración de tricrómico de Gomori, donde se aprecia la distribución subendocárdica, en cordones de las células histiocitoides.

hipótesis consideran este tipo de lesión como un hamartoma que surge de las células de Purkinje o de células precursoras primitivas (47).

Uno de los argumentos que adversa la hipótesis de origen mitocondrial, es la naturaleza focal de la principal lesión celular o sea la disposición en cordones de las células histiocitoides. Por otro lado, Papadimitriou y col., apoyando la hipótesis del origen mitocondrial, demostraron un déficit del complejo III de la cadena respiratoria en el tejido miocárdico, sugiriendo la posibilidad de un defecto mitocondrial como causa esencial de la enfermedad (48). Al igual que en la mayoría de las mitocondriopatías, los cambios oncocíticos en órganos extracardíacos, sugieren la existencia de un proceso más generalizado. La patogénesis de los cambios oncocíticos aún no está aclarada definitivamente, aunque existen evidencias de que puede estar relacionada con disfunción de enzimas mitocondriales que conlleva a hiperplasia mitocondrial. Otros investigadores señalan que las células

“histiocitoides” son miocitos degenerados dañados por ischemia crónica. El 35 % de los casos muestran pródromos virales por lo cual, Silver y col. propusieron como agente etiológico de esta miocardiopatía, el virus de la rubéola pero los estudios serológicos no sustentan esta teoría (49).

### **Consideraciones sobre el papel de las mitocondrias en las miocardiopatías hipertróficas y dilatadas**

#### **Miocardiopatía hipertrófica (MH)**

La MH es definida por la Sociedad y Federación Internacional de Cardiología y la OMS, como una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por hipertrofia ventricular izquierda y/o derecha la cual es usualmente asimétrica e involucra el septum interventricular (32). Se asocia frecuentemente con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y puede hacerse manifiesta a cualquier

edad, e incluso en algunos pacientes se ha demostrado que existe incidencia familiar. Desde el punto de vista semántico, la MH es idiopática y las alteraciones mitocondriales observadas son en principio secundarias sobre todo a la hipertrofia miocárdica. Sin embargo, Rustin P y col. describieron anomalías de las enzimas respiratorias mitocondriales, las que consideran como la causa potencial de la miocardiopatía hipertrófica en la infancia temprana (50). Previamente, nos habíamos referido a varios tipos de síndromes mitocondriales que cursan con miocardiopatías de patrón hipertrófico lo que demuestra su relación con algunas mutaciones en el ADNmit. Un gran número de casos de MH familiar pueden ser producidas por mutaciones de uno de los 4 genes que codifican las proteínas del sarcómero: la cadena larga de la  $\beta$ -miosina en el cromosoma 14q1; la troponina T en el cromosoma 1q3; la tropomiosina en el cromosoma 15q2 y la proteína c en el cromosoma 11p13. La expresión clínica de esta última mutación, es tardía, en la edad media o avanzada de la vida con un buen pronóstico y puede encontrarse en varios miembros de una familia. La mutación más característica de todas las mencionadas es la  $\beta$  miosina de cadena pesada ( $\beta$ -MHC) asociada a pobre pronóstico (muerte súbita). Otras mutaciones de esta proteína se relacionan con fenotipos más moderados siendo la extensión de la hipertrofia generalmente leve pero con alta frecuencia de muerte súbita temprana (51).

La verdadera incidencia de este tipo de miocardiopatía no es conocido en muchos países aunque es menos frecuente que la miocardiopatía dilatada. En nuestra institución, representó el 13 % del grupo de enfermedades del músculo cardíaco de las dos primeras décadas de la vida (52).

Anatomopatológicamente, la MH se caracteriza principalmente por hipertrofia desproporcionada del septum interventricular (asimetría parietal), cavidades ventriculares pequeñas o normales, placa mural endocárdica en el tracto de salida del VI, engrosamiento de la valva anterior de la válvula mitral y dilatación de la aurícula izquierda entre otras. Histológicamente, presenta anomalías en la organización de las células y haces musculares, en el arreglo y orientación de las miofibrillas y miofilamentos de cada célula individual localizadas predominantemente en el septum interventricular. La distribución del desarreglo celular puede ser focal y localizado en la profundidad del septum lo

que desvaloriza la utilidad de la biopsia endomiocárdica para detectarlo (53). Otros hallazgos microscópicos más relevantes son: la hipertrofia celular, fibrosis intersticial, degeneración celular y engrosamiento endocárdico. El engrosamiento septal y la desorganización de las fibras posiblemente son características que aparecen desde el nacimiento y pueden ser el origen de las otras lesiones. A la ultraestructura, predominan los cambios propios de la hipertrofia celular y los degenerativos citoplasmáticos.

### **Miocardiopatía dilatada (MD)**

La MD es una enfermedad miocárdica primaria severa que cursa con cardiomegalia y disfunción contráctil ventricular, con una tasa de supervivencia pobre (más de 85 % de mortalidad a los 5 años). Ocupa el 90 % de las miocardiopatías (54). Representa el 41 % de nuestro material de biopsia endomiocárdica, de las cuales el 18% de los casos tenían menos o 2º años de edad (55). La MD es considerada como un desorden heterogéneo y multifactorial, prevalentemente autosómica dominante y a diferencia de la MH, el estudio temprano de la biopsia endomiocárdica cobra una mayor importancia, ya que frecuentemente cursa con miocarditis viral. Se ha detectado herencia familiar en el 20 %-30 % de los casos, siendo también causa de mortalidad infantil y juvenil (56). En sentido estricto, el criterio de MD no involucra los casos con evidencias bioquímicas de enfermedad mitocondrial multisistémica, sin embargo, han sido reportadas MD familiares con alteraciones mitocondriales, las cuales no presentaban, un compromiso sistémico ni muscular esquelético (57,58). Macroscópicamente, el corazón presenta hipertrofia excéntrica con dilatación de las cuatro cámaras. Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos, como: la hipertrofia y/o atrofia celular con degeneración hidrópica y fibrosis intersticial reactiva endomisial y perimisial más raramente reparativa, ausencia de necrosis celular e infiltrado inflamatorio significativo. A la ultraestructura, se pueden encontrar cambios hipertróficos y degenerativos celulares con alteración de las organelas como las mitocondrias. Aunque estos hallazgos son inespecíficos y el diagnóstico se hace por exclusión, varios estudios indican que existe correlación entre el grado en el cual estos cambios ocurren y la duración, severidad y pronóstico de la enfermedad, por lo cual la combinación de

hipertrofia, fibrosis intersticial y cambios degenerativos severos se corresponden con un pobre pronóstico. Por otra parte, la progresión de los cambios degenerativos en el miocardio puede ser responsable del deterioro clínico y la falta de respuesta al tratamiento de los pacientes en el estado avanzado de la enfermedad.

El mecanismo patogénico no se conoce bien, aunque se han descrito causas genéticas, virales, tóxicas, metabólicas e inmunológicas (59). El estudio de la patogénesis de la MD se ha enfocado mayormente en las anomalías de las proteínas miocárdicas estructurales y contráctiles y en los desórdenes en el metabolismo energético cardíaco. Jarreta y col. encontraron que la actividad de los complejos II, III y I+III de la cadena respiratoria en corazones de pacientes con MD sometidos a transplante cardíaco, fue significativamente menor que en los controles sanos, siendo el más afectado, el complejo III. Sin embargo, estos autores sugieren que la disminución de la actividad del complejo III es un fenómeno secundario y en caso de tener una base genética, ésta no está presente en el ADNmit (en forma de mutaciones del gen del citocromo B) (60). Estos hallazgos también fueron descritos en pacientes con miocardiopatía isquémica (61). Recientes estudios han identificado mutaciones puntuales específicas así como un alelo nulo en el gen para la desmina (15). En modelos animales, la infección viral persistente con la consecuente miocarditis causa MD por lo cual se ha propuesto en la patogénesis la citotoxicidad directa, la respuesta inmunológica y la persistencia del ARN viral. Entre los autoanticuerpos que se han encontrado involucrados en la patogénesis, están aquellos contra la miosina de cadena ligera, tropomiosina, actina y HSP-60 entre otros (62).

### **Características anatomopatológicas generales de las miocardiopatías mitocondriales**

Las características anatomopatológicas de la miocardiopatías mitocondriales son, tanto a nivel orgánico como tisular, inespecíficas. La mayoría de ellas, presentan un patrón macroscópico ventricular de tipo hipertrófico de tal manera que son indistinguibles macroscópicamente de la miocardiopatía hipertrófica (Cuadro 2). En general, los casos reportados de miocardiopatía mitocondrial sugieren que la hipertrofia concéntrica del ventrículo

izquierdo es el patrón morfológico dominante aunque pueden verse con hipertrofia excéntrica o patrón dilatado (52,56). También se han reportado formas dilatadas como las que se asocian a los síndromes de MELAS, Kearns-Sayre y de Barth. Otro tipo de miocardiopatía dilatada mitocondrial, es la forma hereditaria dominante con deficiencias de los complejos I y IV de la cadena respiratoria causada por mutaciones del ADN. Un ejemplo lo constituye el síndrome de Senger, en el cual la forma macroscópica más común, es la hipertrófica en tanto que en la miocardiopatía mitocondrial por deficiencia de los complejos I y V aisladas, el corazón presenta un patrón dilatado y la insuficiencia cardíaca es la causa de la muerte.

En algunos casos, el endocardio está notablemente afectado tomando el aspecto o asociándose a la fibroelastosis endocárdica de la infancia (FESE). Así por ejemplo, la miocardiopatía asociada a deficiencia de carnitina puede cursar en la mayoría de los casos con un patrón dilatado y acompañarse de FESE (9) (Figura 6).

Cuadro 2

#### Patrón miocárdico de las miocardiopatías mitocondriales

- 
- Patrón hipertrófico (miocardiopatía hipertrófica).  
Deficiencia del complejo IV.  
Deficiencia del complejo V.  
Síndrome de Senger.  
Síndrome de Leigh.  
Combinaciones de defectos (déficit de complejos I y IV).
  - Patrón dilatado (miocardiopatía dilatada).  
Síndrome de Kearns Sayre.  
Deficiencia del complejo I.  
Síndrome de Barth.  
Síndrome de MERRF.
  - Patrón dilatado y/o hipertrófico.  
Miocardiopatía histiocitoide.  
Síndrome de MELAS.
-

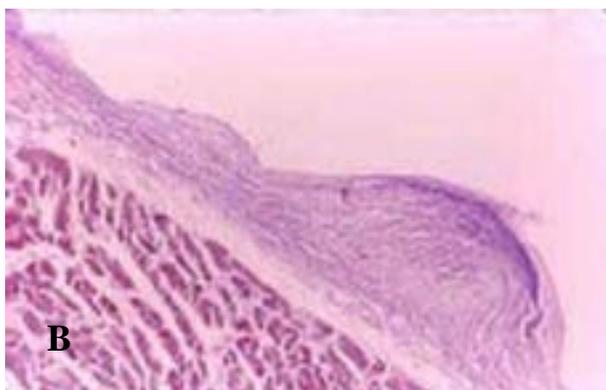
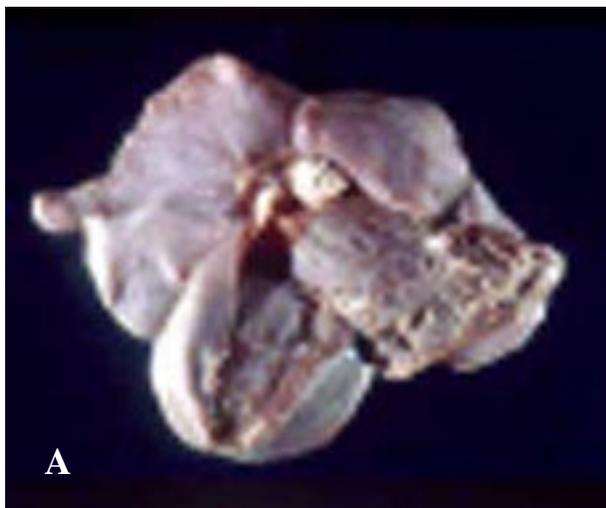


Figura 6 A: Aspecto macroscópico de un corazón con fibroelastosis endocárdica de la infancia. B: Obsérvese el engrosamiento endocárdico difuso por proliferación del tejido conjuntivo fibroelástico.

### Características histopatológicas y ultraestructurales de la miocardiopatía mitocondrial

Los hallazgos histológicos en la miocardiopatía mitocondrial independientemente del tipo vienen dados por hipertrofia de miocitos con vacuolización perinuclear; con o sin desarreglo de miofibrillas, el cual usualmente no es extenso (15,23). Las alteraciones mitocondriales no son la simple consecuencia de la hipertrofia cardíaca pero carecen de daños mitocondriales típicos, de tal manera que los mismos cambios en las mitocondrias pueden

observarse en el síndrome de Kearns-Sayre que en los cambios propios de la vejez, sin embargo, algunas características son especiales como las colecciones de mitocondrias coloreadas de rojo o púrpura con la coloración de tricrómico de Gomori denominadas fibras rojas resquebrajadas o “*ragged red fibers*” caracterizan a algunos síndromes definidos (MERRF) (62). Existe fibrosis intersticial en cantidad variable. La demostración histoquímica de citocromo c oxidasa puede reforzar el diagnóstico revelando la disminución o pérdida total de la actividad enzimática tanto de una misma célula como de grupos de miocardiocitos; este hallazgo no es constante y por tanto su ausencia no excluye el diagnóstico.

A la ultraestructura se aprecia aumento en el número de mitocondrias (mitocondriosis) no solo en los cardiomiocitos sino en las células musculares de las paredes arteriolas y arteriales y en las células endoteliales de los vasos miocárdicos. Las mitocondrias del citoplasma de los cardiomiocitos, se acumulan por debajo del sarcolema y entre las miofibrillas ocasionando una disminución importante de las mismas (30). Frecuentemente se observan cambios de forma y tamaño de las mitocondrias las cuales pueden mostrar aspectos anormales con un arreglo lamelar concéntrico o paralelo de las crestas y/o inclusiones paracrystalinas con ocasionales cúmulos de lípidos intracitoplasmáticos. La biopsia endomiocárdica puede ser útil en los casos en los cuales la única manifestación de la enfermedad sea la miocardiopatía, siendo el análisis genético en sangre y tejidos requeridos para el diagnóstico definitivo (63).

### Conclusiones

El diagnóstico de miocardiopatía sin causa específica y evidente, debe conducir a la investigación de alteraciones metabólicas subyacentes o a considerar factores genéticos y ambientales que puedan estar involucrados en la patogénesis de la enfermedad. El estudio del metabolismo mitocondrial debe proponerse en todos los casos de miocardiopatía en los cuales no existan factores específicos que la caractericen. La información a considerar debe ser la historia familiar detallada, estudios sanguíneos incluyendo pH, bicarbonato, electrolitos, glicemia, amonio, lactato, piruvato, alanina y otros aminoácidos, CAK y función hepática, estudios del ADN mitocondrial, carnitina tisular o plasmática y derivados de acylcarnitina en

sangre. Los avances en la biología molecular hacen posible la identificación de numerosas mutaciones genéticas mitocondriales asociadas con muchos tipos de desórdenes clínicos, las cuales puede ser sospechadas por el médico cuando la misma afecta a diferentes órganos con elevado metabolismo energético, como el corazón, cerebro y músculo esquelético. En aquellos casos en los cuales la miocardiopatía es la única manifestación o la patología predominante, es de incalculable ayuda, el estudio histológico, ultraestructural e inmunohistoquímico de la biopsia endomiocárdica (64,65). La importancia de lo antes expuesto, radica en la posibilidad de aplicar métodos terapéuticos adicionales esenciales para la sobrevida y adecuada calidad de vida del paciente.

#### REFERENCIAS

- Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;13:8731-8738.
- Suomalainen A. Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 1997;29:235-246.
- Di Mauro S, Hirano M. Mitochondria and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1998;13:190-197.
- Fryer RM, Hsu AK, Wang Y, Henry M, Eells J, Gross GJ. PKC  $\delta$  inhibition does not block preconditioning-induced preservations in mitochondrial ATP synthesis and infarct size reduction in rats. *Basic Res Cardiol* 2002;97:47-54.
- Schmitt JP, Schroder J, Schunkert H, Birnbaum DE, Aebert H. Role of apoptosis in myocardial stunning after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1229-1235.
- Xu M, Ashraf M. Melatonin protection against lethal myocyte injury induced by doxorubicin as reflected by effects on mitochondrial membrane potential. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:75-79.
- Crompton M, Andreeva L. On the involvement of a mitochondrial pore in reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 1993;88:513-523.
- Knight-Lozano CA, Young CG, Burow DL, Hu ZY, Uyeminami D, Pinkerton KE, et al. Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation* 2002;105:849-854.
- Anselmi G, Alvarez M, Strauss M, Gómez JR, López JR, Suárez C, Mathison J, Horvat D. Indicaciones de la l-carnitina en cardiología pediátrica. *Rev Lat Cardiol* 1991;12:137-145.
- Hagen TM, Moreau R, Ruth JH, Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: Evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:491-507.
- Wallace D. Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *Am Heart J* 2000;139:570-585.
- Nan DN, Fernandez-Ayala M, Infante J, Matorras P, Gonzalez Macias J. Progressive cardiomyopathy as manifestation of mitochondrial disease. *Postgrad Med J* 2002;78:298-299.
- Hib J. Mitocondrias y peroxisomas. En: De Robertis-Hib-Ponzio editores. *Biología celular y molecular de De Robertis*. 14ª edición. Buenos Aires: Editorial EL Ateneo; 2001.p.274-292.
- Cooper G. Bioenergética y metabolismo. Mitocondrias, cloroplastos y peroxisomas. En: Cooper's, editor. *La célula*. 2ª edición. Madrid: Marban libros; 2002.p.387-292.
- Marín-García J, Goldenthal M, Moe G. Mitochondrial pathology in cardiac failure. *Cardiovasc Res* 2001;49:17-26.
- Kulizs A, Chen N, Chandel NS, Shao Z, Schumacker PT. Mitochondrial ROS initiate phosphorylation of p38 MAP kinase during hypoxia in cardiomyocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L1324-1329.
- Granville DJ, Cassidy BA, Ruehlmann DO, Brenner C, Kroemer G, Van Breemen C, et al. Mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and cytochrome C during smooth muscle cell apoptosis. *Am J Pathol* 2001;159:305-311.
- Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;281:1309-1312.
- Little SA, Mirkes PE. Teratogen-induced activation of caspase-9 and the mitochondrial apoptotic pathway in early postimplantation mouse embryos. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;18:142-151.
- Bialik S, Cryns VL, Drincic A, Miyata S, Wellowick AL, Srinivasan A, Kitsis RN, The mitochondrial apoptotic pathway is activated by serum and glucose deprivation in cardiac myocytes. *Cir Res* 1999;85:403-414.
- Ziegelhoffer-Mihalovicova B, Ziegelhoffer A, Ravingerova T, Kolar F, Jacob W, Tribulova N. Regulation of mitochondrial contacts sites in neonatal juvenile and diabetic hearts. *Mol Cell Biochem* 2002;236:37-44.
- Brega A, Narula J, Arbustini E. Functional, structural, and genetic mitochondrial abnormalities in myocardial diseases. *J Nucl Cardiol* 2001;8:89-97.

23. Ferrans V. Myocardial ultrastructure in cardiomyopathies. En: Sekiguchi M, Olsen E, editores. *Cardiomyopathy. Clinical, pathological and theoretical aspects.* University of Tokyo Press, University Park Press 1978.p.107-133.
24. Maron BJ, Ferrans VJ, Roberts WC. Ultrastructural features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. *Am J Pathol* 1975;79:387-434.
25. Sudarikova YuV, Bakeeva LE, Tsipleukova VG. Ultrastructure of mitochondrial reticulum of human cardiomyocytes in alcohol cardiomyopathy. *Biochem* 1997;62:989-1002.
26. Fenoglio JJ. The cardiomyopathies: Diagnosis by endomyocardial biopsy. En: Fenoglio JJ, editor. *Endomyocardial biopsy: Techniques and applications.* 1ª edición. Boca Ratón, Florida: CRC Press, INC; 1982.p.97-109.
27. Lamperth L, Dalakas M, Dagani F, Anderson J, Ferrari R. Abnormal skeletal and cardiac muscle mitochondria induced by Ziduvine (AZT) in human muscle in vitro and in an animal model. *Lab Invest* 1991;65:742-751.
28. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res* 2001;88:529-535.
29. Ballinger S, Patterson C, Yan CHN, Doan R, Burow D, Young F, et al. Hydrogen Peroxide- and peroxynitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Circulation Res* 2000;80:960-975.
30. Suárez C, Anselmi G, Suárez L, Salazar S. Enfermedades del músculo cardíaco infante-juvenil. Estudio de 100 casos autopsiados. *Avan Cardiol* 1999;19:181-192.
31. Richardson P, McKenna WJ, Briston M, Maisch B, Mair B, O'Connell Y, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
32. Hug G, Schubert W. Idiopathic cardiomyopathy. Mitochondrial and cytoplasmic alterations in heart and liver. *Lab Invest* 1970;22:541-551.
33. Gallo P, d'Amati G. Cardiomyopathies. En: Silver M, Gotlieb A, Schoen F, editores. *Cardiovascular Pathology.* 3ª edición. Filadelfia, Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2001.p.285-326.
34. Gilbert-Barnes E, Barnes LA. Nonmalformative cardiovascular pathology in infants and children. *Ped and Develop Pathol* 1999;2:499-530.
35. Servidei S, Dionisi V, Bertini E. "Sengers's disease" with deficiency of respiratory complexes I and IV (abstract). *Ital J Neurol Sci* 1990;11:194.
36. Sengers RC, Ter Haar BG, Trijbels JM. Congenital cataract and mitochondrial myopathy of skeletal and heart muscle associated with lactic acidosis after exercise. *J Pediatr* 1975;86:873-880.
37. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ. X-linked cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991;119:738-747.
38. Neustein HB, Lurie PR, Dahms B, Takahashi M. An X-linked recessive cardiomyopathy with abnormal mitochondria. *Pediatric* 1979;64:24-29.
39. Sato W, Tanaka M, Sugiyama S, Nemoto T, Harada K, Miusa, et al. Cardiomyopathy and angiopathy in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes. *Am Heart J* 1994;128:733-741.
40. Simon DK, Johns DR. Mitochondrial disorders: Clinical and genetic features. *Ann Rev Med* 1999;50:111-127.
41. Muller-Hocker J, Seibel P, Schneiderhager K, Zietz CH, Obermaier-Kusser B, Gerbitz K, Kadeubach B. In situ hybridization of mitochondrial DNA in the heart of a patient with Kearns Sayre syndrome and dilatative cardiomyopathy. *Hum Pathol* 1992; 23:1431-1437.
42. Zanssen S, Molnar M, Buse G, Schroder JM. Mitochondrial citocromo b gene deletion in Kearns-Sayre Syndrome associated with a sub clinical type of peripheral neuropathy. *Clin Neuropathol* 1998;17:291-296.
43. Ferrans VJ, Hugh A, McAllister Jr, Haese WH. Infantile cardiomyopathy with histiocytoid change in cardiac muscle cells. Report of six patients. *Circulation* 1976;53:708-719.
44. Shehata B, Patterson K, Thomas J, Scala-Barnett D, Dasu S, Robinson H. Histiocytoid cardiomyopathy: Three new cases and a review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:56-69.
45. Zimmermann A, Wyss P, Stocker F. Primary lipid cardiomyopathy. Case report. *Virchows Arch Pathol Anat* 1990;416:456-459.
46. James TN, Beeson CW, Sherman EB, Mowry RW. De subitaneis mortibus XII. Multifocal Purkinje cell tumors of the heart. *Circulation* 1975;52:333-344.
47. Rossi L, Piffer R, Turolla E, Friferio B, Coumel P, James TN. Multifocal Purkinje-like tumor of the Heart. Occurrence with other anatomic abnormalities in the atrioventricular junction of an infant with junctional tachycardia, Lown-Ganong-Levine syndrome, and sudden death. *Chest* 1985;87:340-345.

48. Papadimitriou A, Neustein HB, DiMauro S, Stanton R, Bresolin N. Histiocytoid cardiomyopathy of infancy: Deficiency of reducible cytochrome b in heart mitochondria. *Pediatr Res* 1984;180:1023-1028.
49. Silver MM, Burns JE, Sethi RK, Rowe RD. Oncocytic cardiomyopathy in an infant with oncocytosis in exocrine and endocrine glands. *Human Pathol* 1980;11:598-605.
50. Rustin P, Lebidois J, Chretien D, Bourgeron T, Piechaud JF, Roting A, et al. Endomyocardial biopsies for early detection of mitochondrial disorders in hypertrophic cardiomyopathies. *J Pediatr* 1994;124:224-228.
51. Watkins H. Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72(Suppl):4-9.
52. Suárez C, Álvarez A, Salazar S, Suárez L. Cardiomiopatía hipertrofica infantil y juvenil: Estudio post mortem. *Bol Hosp Uni Caracas* 1993;23:107-119.
53. Tazelaar HD, Billingham ME. The surgical pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:257-260.
54. Winter S, Buist N. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J* 2000;139(Suppl):63-69.
55. Suárez C, Casal H, Puigbó JJ, Giordano H, Acquatella H. Biopsia endomiocárdica. Estudio histopatológico. *Rev Fac Med* 1994;17:57-65.
56. Suárez C, Márquez S, Salazar S, Suárez L. Cardiomiopatía dilatada juvenil. Aspectos anatomopatológicos. *Bol Hosp Uni Caracas* 1991;21(2):64-74.
57. Urie PM, Billingham ME. Ultrastructural features of familial cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988;62:325-327.
58. Michels VV, Tazelaar HD, Driscoll DJ, Burnett JC, Fletcher A, Tajik A, et al. Histopathology of familial versus nonfamilial dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 1993;2:219-223.
59. Caforio A, Mahon N, Tona F, McKenna W. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: Pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002;4:411.
60. Jarreta D, Orus J, Barrientos A, Miró O, Roig E, Heras M, et al. Mitochondrial function in heart muscle from patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2000;45:860-865.
61. Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(Suppl):1-10.
62. Romansky SG. Neuromuscular diseases. En: Gilbert-Barness E, editores. *Potter's Pathology of the fetus and infant*. ST Louis: Mosby Publishing; 1997.p.1378-1422.
63. Peters TJ, Wells G, Oakley CM. Enzymic analysis of endomyocardial biopsy specimens from patients with cardiomyopathies. *Br Heart J* 1977;39:13.
64. Lindal S, Lund I, Forbergsten T, Aasly J, Mellgren ST, Borud O, Monstad P. Mitochondrial disease and myopathies: A series of muscle biopsy specimens with ultrastructural changes in the mitochondrial. *Ultrastruct Pathol* 1992;16:263-275.
65. Bissler JJ, Tsoras M, Goring HH, Hug P, Chuck G, Tombragel E, et al. Infantile dilated X-linked cardiomyopathy, G4.5 mutations, altered lipids, and ultrastructural malformations of mitochondria in heart, liver, and skeletal muscle. *Lab Invest* 2002;82:335-344.

Correspondencia:

Dra. Leticia Hamana.

Sección de Patología Cardiovascular.

Instituto Anatomopatológico-UCV.

Telf. 6053492. Email. Mamalety2002@yahoo.com