

¿Cuándo debe sospechar un nefrólogo una enfermedad mitocondrial?

Teresa Cavero¹, Cristina Rabasco¹, Aida Molero², Alberto Blázquez³, Eduardo Hernández¹, Miguel A. Martín³, Manuel Praga¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; ² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid; ³ Servicio de Bioquímica Clínica. Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Centro de Investigación. Madrid

Nefrología 2015;35(1):6-17

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Sep.12728

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales, considerando aquellas que afectan a los procesos de la cadena respiratoria (CR) y fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS), constituyen un grupo relativamente frecuente dentro de las enfermedades raras que habitualmente tienen afectación multisistémica, una expresión fenotípica muy variable y una base genética compleja. La afectación renal es poco común, siendo el túbulo, y más concretamente su porción proximal, el principal afectado, desarrollándose un síndrome de Toni-Debré-Fanconi completo en las formas más graves. No obstante, en algunos casos existe afectación glomerular, fundamentalmente en forma de glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF), manifestada por proteinuria e insuficiencia renal. Es importante que el nefrólogo tenga presente la posibilidad de una enfermedad mitocondrial en pacientes con esta forma de afectación renal que presenten datos clínicos acompañantes característicos, sobre todo diabetes mellitus y sordera. En los casos con GESF, un diagnóstico correcto evitará el uso inapropiado de medicación inmunosupresora. No existen tratamientos específicos para la mayoría de las enfermedades mitocondriales, pero es probable que la intensa investigación actualmente existente sobre estas patologías lleve finalmente a posibilidades terapéuticas eficaces.

Palabras clave: Enfermedad mitocondrial. Glomerulosclerosis segmentaria y focal.

INTRODUCCIÓN

El ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) humano es una molécula circular compuesta por dos cadenas y contiene 37 genes (figura 1). De estos genes, 24 codifican proteínas

When should a Nephrologist suspect a mitochondrial disease? ABSTRACT

Mitochondrial diseases, taking into account those that affect the processes of the respiratory chain (RC) and mitochondrial oxidative phosphorylation system (OXPHOS), make up a relatively frequent group within rare diseases that usually have multisystem involvement, a very variable phenotypic expression and a complex genetic base. Renal involvement is uncommon, with the tubule being the most affected, specifically its proximal portion, developing into full Toni-Debré-Fanconi syndrome in the most serious cases. However, in some cases the glomerulus is involved, fundamentally in focal segmental glomerulosclerosis form (FSGS), expressed by proteinuria and renal failure. It is important that the Nephrologist keeps in mind the possibility of a mitochondrial disease in patients with this type of renal involvement that present clinical data with these characteristics, especially diabetes mellitus and deafness. In cases with FSGS, a correct diagnosis will avoid the inappropriate use of immunosuppressive medication. Specific treatments do not exist for the majority of mitochondrial diseases, but it is likely that the intense research that currently exists for these diseases will eventually produce effective treatment possibilities.

Keywords: Mitochondrial disease. Focal segmental glomerulosclerosis.

de la maquinaria de traducción mitocondrial, 22 ácidos ribonucleicos de transferencia (ARNt), uno para cada aminoácido a excepción de leucina y serina, que contienen 2 ARNt y 2 ácidos ribonucleicos ribosómicos (ARNr). Los genes restantes codifican 13 polipéptidos que forman parte de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria (CR). Los genes *MTND1 – MTND6* y *MTND4L* forman parte del complejo I (NADH-coenzima Q oxidoreductasa), el gen *MTCYB*, citocromo b, del complejo III (ubiquinol-citocromo C reductasa),

Correspondencia: Teresa Cavero

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario 12 de Octubre. 28019. Madrid.

tcaveroescribano@gmail.com

revisiones cortas

Las mutaciones que ocurren en el genoma mitocondrial pueden ser mutaciones puntuales, pequeñas y grandes deleciones y duplicaciones. Dado que el genoma mitocondrial es muy susceptible a ser mutado, este presenta un gran número de variantes genéticas neutras o adaptativas, los polimorfismos. Otras mutaciones, una buena parte de ellas heteroplásmicas, son deletéreas, especialmente aquellas que ocurren en las 13 proteínas codificadas en el genoma mitocondrial, o en los ARNr y ARNt. Aunque la mayoría de las enfermedades mitocondriales debidas a mutaciones en el ADNmt son de herencia materna, algunas son de carácter esporádico, pues se producen durante la oogénesis o embriogénesis temprana, siendo las más representativas las grandes deleciones simples (únicas) de ADNmt.

Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD)

La diabetes y sordera de herencia materna es una de las enfermedades mitocondriales más frecuentes. Como su propio nombre indica, los pacientes presentan una diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) producida por una disminución en la liberación de insulina por parte de la célula beta pancreática, así como una hipoacusia neurosensorial lentamente progresiva. Otras manifestaciones clínicas acompañantes son miocardiopatías (hipertrofica o dilatada), alteraciones en la conducción cardíaca en forma de bloqueos o arritmias¹⁰, miopatías proximales o alteraciones en el fondo de ojo, como la maculopatía pigmentada, que en raras ocasiones produce disminución de la agudeza visual. Cerca del 80 % de los pacientes tiene hipoacusia neurosensorial o diabetes en el momento del diagnóstico^{2-14,25}. La mutación más frecuentemente hallada en el ADNmt en esta enfermedad es una mutación puntual (m.3243A>G), en el gen *MT-TL1* [*tRNA^{Leu}(UUR)*], que conlleva una traducción inadecuada de las proteínas mitocondriales que conforman las subunidades de la CR. En cuanto a la afectación renal, se han descrito casos de nefritis intersticiales^{12,26}, riñones poliquísticos¹² y GESF^{2-14,25}.

La asociación entre GESF y enfermedades mitocondriales no es muy conocida aún en el ámbito nefrológico. El diagnóstico temprano de esta forma de afectación renal es particularmente relevante para evitar al paciente la exposición a tratamientos inmunosupresores ineficaces y frecuentemente tóxicos. Para un diagnóstico temprano es fundamental, además del conocimiento del trastorno, una historia clínica y exploración física detalladas que pueden revelar la existencia de datos clínicos característicos de estos trastornos y que se resumen en la tabla 1. En esta forma de GESF, la presentación más frecuente es una proteinuria en rango no nefrótico con escasa respuesta al tratamiento anti-proteinúrico, que evoluciona lentamente a la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Aproximadamente el 50 % de los casos desarrollará IRCT en los primeros diez años desde el diagnóstico. Debido a la asociación de sordera y enfermedad renal, puede diagnosticarse erróneamente a estos pacientes de enfermedad de

Alport. La ausencia de hematuria en esta forma de GESF es importante para el diagnóstico diferencial, dado que la hematuria es un hallazgo constante en el Alport.

En cuanto a la histología, ni las lesiones de GESF observadas en la microscopía óptica ni la ausencia de depósito de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia (IF) permiten sospechar una forma secundaria a enfermedad mitocondrial, puesto que ninguno de los subtipos es predominante. Sin embargo, es frecuente encontrar, si se dispone de material para microscopía electrónica, mitocondrias anormales con distorsión de la membrana interna y las crestas y con diferentes formas y tamaños (figura 2). La acumulación de estas mitocondrias se localiza a nivel de las células tubulares y los podocitos, estando ausentes en las células mesangiales y endoteliales de los capilares. Además, los podocitos con frecuencia son binucleados y presentan fusión pedicular focal. Otra alteración frecuentemente observada es una llamativa hialinosis de las células de músculo liso de arteriolas aferentes y de pequeñas arterias. De hecho, en función de los hallazgos observados al microscopio se han planteado dos mecanismos fisiopatogénicos de la GESF en esta enfermedad, que todavía están por esclarecer. Por un lado, los autores que encontraron una intensa hialinosis arteriolar en la biopsia renal, postulan que la esclerosis del glómerulo podría deberse a una alteración en el mecanismo de autorregulación que conduciría a una hipertensión glomerular y la consecuente hiperfiltración^{7,9}. Igual que ocurre en el MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes), estos autores creen que el daño principal se produce a nivel del músculo liso vascular, donde también se han encontrado mitocondrias anormales²⁷. Sin embargo, los autores que encontraron las megamitocondrias a nivel podocitario^{8,10-13,25} especulan que la lesión glomerular es producida por un daño podocitario directo secundario a la disfunción mitocondrial de estas células.

A continuación resumimos tres casos clínicos diagnosticados entre los años 2012-2014 en el Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre que ilustran, por una parte, las manifestaciones clínicas más frecuentes en esta enfermedad y, por otra, las dudas diagnósticas que pueden plantear.

Primer caso¹⁴: varón de 38 años, con antecedentes de DMNID e hipertensión arterial (HTA) de tres años de evolución, así como hipoacusia neurosensorial desde la juventud y una miocardiopatía hipertrofica. Es remitido a la consulta de nefrología por proteinuria no nefrótica e insuficiencia renal crónica con creatinina de 2,4 mg/dl, con la sospecha de síndrome de Alport. Como antecedentes familiares, su madre es diabética, con hipoacusia y una insuficiencia renal crónica no filiada. Tras realizar un estudio completo con un sedimento de orina sin microhematuria, y autoinmunidad y serologías para virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana que resulta negativo, se practica una biopsia renal. Esta muestra ocho glomerulos, de los cuales tres están esclerosados, dos presentan lesiones de esclerosis segmentaria y focal con hialinosis, otros dos marcada fibrosis capsular y el restante una ligera hiperce-

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes y pruebas complementarias recomendadas en pacientes con sospecha de MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness*)**CLÍNICA**

Endocrino: DM no insulino dependiente que puede progresar a insulino dependiente, hipotiroidismo no autoinmune, hiper o hipoparatiroidismo

ORL: hipoacusia o sordera neurosensorial, vértigo periférico

Cardiológico: MCH o MCD, trastornos de la conducción (bloqueos o arritmias)

Renal: proteinuria más frecuentemente no nefrótica, raro síndrome nefrótico; tubulopatías en forma de síndrome de Toni-Debré-Fanconi o Bartter; nefritis tubulointersticial

Ojos: distrofia macular pigmentada

Musculoesquelético: miopatía proximal

Neurológico: cefaleas

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Sangre:

- Glucosa, hemoglobina glicada, test de sobrecarga oral de glucosa
- Filtrado glomerular
- CPK
- Ácido láctico (frecuentemente normal en esta enfermedad)

Orina:

- Proteinuria 24 h
- Aminoácidos, glucosuria, pH
- Sedimento de orina (ausencia de hematuria)

Cardiológico: ecocardiograma, electrocardiograma y Holter

Audiometría: hipoacusia neurosensorial

Fondo de ojo: maculopatía pigmentada

Neuroimagen: TAC cerebral (calcificaciones en ganglios basales)

Biopsia:

- Riñón: mitocondrias anormales en microscopio electrónico (podocitos, túbulos)
- Músculo: fibras musculares rojas rasgadas

Estudio genético: ADNmt o ADNn en leucocitos de sangre periférica, tejido de biopsia o saliva.

ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial; ADNn: ácido desoxirribonucleico nuclear; CPK: creatine phosphokinase; DM: diabetes mellitus; MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrófica; ORL: otorrinolaringológico; TAC: tomografía axial computarizada.

lularidad mesangial. Además, a nivel arteriolar se observa una intensa hialinosis subendotelial con marcada reducción luminal. La IF es negativa y en la ultraestructura se observan megamitocondrias en los podocitos (figura 2 A y figura 2 C). Debido a la asociación de DMNID, sordera, enfermedad renal y miocardiopatía hipertrófica en un paciente que además presenta un sedimento sin hematuria, se sospecha una enfermedad mitocondrial que queda confirmada tras realizar el estudio genético.

Segundo caso¹⁴: mujer de 19 años con antecedentes de HTA, hipoacusia neurosensorial desde la juventud, hipotiroidismo no autoinmune y una maculopatía pigmentada en el fondo de ojo. Sin antecedentes familiares de interés, es remitida a la consulta de nefrología por proteinuria no nefrótica. El estudio realizado que incluye un sedimento urinario sin microhematuria, autoinmunidad y serologías resultó negativo. En

ese momento, se realiza una biopsia renal con material insuficiente, por lo que se repite cinco años después. Esta nueva biopsia presenta ocho glomérulos, ópticamente normales, IF sin hallazgos relevantes y con una microscopía electrónica no compatible con enfermedad de Alport, con megamitocondrias que presentan distorsión de las crestas y una matriz interna desestructurada (figura 2 B y figura 2 D). En su tercer embarazo (los dos primeros fueron abortos precoces) desarrolla una diabetes y un síndrome nefrótico masivo. Con el diagnóstico de probable GESF descompensada por el embarazo, se inicia tratamiento con esteroides y tacrolimus, a pesar de lo cual no se consigue un adecuado control del síndrome nefrótico y se evidencia un deterioro de la función renal. Finalmente, se decide interrumpir el embarazo por el sufrimiento fetal y el riesgo vital de la madre. La proteinuria regresó a valores no nefróticos y la función renal se normalizó, suspendiéndose

revisiones cortas

la inmunosupresión. De nuevo, ante la asociación de diabetes, sordera, síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y maculopatía pigmentada en el fondo de ojo, se solicita estudio genético de enfermedad mitocondrial, que confirma la sospecha clínica.

Tercer caso: mujer de 66 años, diabética desde los 34 años de edad, actualmente insulinodependiente, con hipoacusia neurosensorial y una importante carga familiar de diabetes mellitus tipo 2 por parte materna. Es remitida a la consulta de nefrología por proteinuria no nefrótica con función renal normal. Debido a que la paciente no tiene retinopatía diabética en el fondo de ojo y ante la presencia de diabetes, hipoacusia y proteinuria con antecedentes familiares por parte materna, se solicita estudio genético de enfermedad mitocondrial, que, nuevamente, confirma la sospecha clínica. No se realizó biopsia renal.

En los tres casos expuestos, el cuadro clínico fue similar: pacientes diabéticos, con hipoacusia y afectación renal en forma de proteinuria no nefrótica y sedimento sin microhematuria. El estudio genético demostró la misma mutación en el ADNmt (m.3243A>G en el *ARNt^{Leu(UUR)}*), con un nivel de heteroplasmia muy diferente en ADN de sangre periférica (primer caso 79 %, segundo caso 37 % y tercer caso 17 %) detectado por secuenciación Sanger directa del gen *MTTL1* y cuantificado por reacción en cadena de la polimerasa y análisis de restricción (PCR-RFLP) en un chipDNA 1000 en Bioanizador2100 (Agilent Technologies), lo que confirma el diagnóstico de MIDD. Esta variabilidad puede deberse al alto índice de recambio mitótico de la serie blanca y la segregación mitótica del ADNmt. Muestras más fiables para esta determinación serían tejidos posmitóticos, como músculo-esquelético, o lentamente mitóticos, como las células del sedimento urinario. En los tres casos se instauró tratamiento con bloqueantes del sistema renina angiotensina con muy escasa respuesta en la reducción de la proteinuria. El primer caso, tras cinco años de seguimiento, continúa con creatinina 2,4 mg/dl y proteinuria no nefrótica. El segundo caso, tras dieciséis años de evolución, mantiene función renal normal y proteinuria no nefrótica. Y el tercer caso, en seguimiento desde 2011, tiene función renal normal y proteinuria no nefrótica.

En la tabla 2 se resumen las series clínicas publicadas con casos de MIDD y GESF. De los 135 pacientes publicados, 106 (78,5 %) tenían DMNID. De estos 135 pacientes, en 9 (4) no se describió si presentaban o no hipoacusia, pero de los 126 restantes, 120 la presentaron (95,2 %). En cuanto a la afectación renal, sólo 51 pacientes presentaron proteinuria, en 4 de los cuales no se especifica la cuantía. De los 47 restantes 40 (85,1 %) presentaban proteinuria no nefrótica, y 7 (14,9 %), proteinuria nefrótica. Solamente tres de ellos se manifestaron como síndrome nefrótico completo. En los datos obtenidos de 83 de ellos, la primera manifestación de la enfermedad fue la hipoacusia neurosensorial en 49 pacientes (59 %), la diabetes en 25 (30,1 %) y proteinuria en 9 (10,8 %). El 42,3% (22/52) de los que mostraron afectación

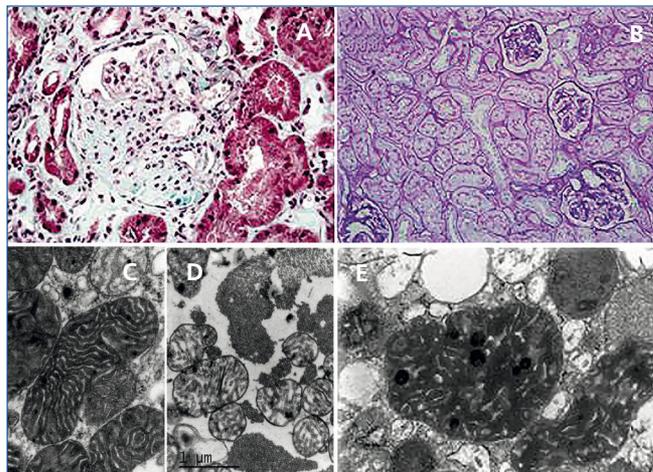


Figura 2. A) Masson (40x): Glomerulosclerosis segmentaria y focal. B) PAS (20X): Cuatro glomérulos de aspecto normal. C) Microscopía electrónica: Megamitocondrias en podocitos con distorsión de crestas y matriz interna. D) Microscopía electrónica: Mitocondrias normales. E) Microscopía electrónica: Megamitocondrias podocitarias con marcada distorsión de las crestas y aumento de la osmiofilia de la matriz interna.

renal terminaron en diálisis a lo largo del seguimiento. De los 11 pacientes trasplantados renales descritos (3,7,9,12), como era de esperar, ninguno presentó recidiva de la enfermedad en el injerto. No obstante, ninguna de las publicaciones mencionadas se diseñaron para describir su evolución.

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)

El síndrome de MELAS es una encefalomiopatía con acidosis láctica y episodios de ictus-like que cursa con crisis convulsivas y demencia. Un buen número de diferentes mutaciones se han asociado a este síndrome (www.mitomap.org), aunque en el 80 % de los casos es debido a la mutación ya mencionada (m.3243A>G en el *ARNt^{Leu(UUR)}*)²⁸. Como sucede en el síndrome MIDD, la afectación renal más característica es la GESF²⁹, aunque también se han descrito tubulopatías y nefritis intersticiales.

Kearns-Sayre

Síndrome caracterizado por una oftalmoplejia externa crónica progresiva, ptosis, alteraciones del ritmo cardíaco, diabetes, sordera, retinopatía pigmentada y anomalías cerebelosas que, en ocasiones, se acompaña de afectación renal, fundamentalmente en forma de tubulopatía^{28,30}, aunque también se han descrito casos de afectación glomerular³⁰. Esta enfermedad mitocondrial se produce generalmente por grandes deleciones a nivel del ADNmt (tabla 3). Martín-Hernández et al. publicaron una serie de 42 pacientes con enfermedad

Tabla 2. Revisión de casos de *maternally inherited diabetes and deafness* con afectación renal en forma de glomeruloesclerosis segmentaria y focal

Autores	N.º de casos	DM	Hipoacusia	Proteinuria	DP	TxR	AP
Manonvier et al. ² , 1995	40	17/40	40/40	ND	15/40 (IRC, no específica si HD)	ND	1/15 GESF
Jansen et al. ³ , 1997	4	4/4	4/4	4/4 Proteinuria no específica	4/4	4/4	2/4 GESF
Kurogouchi et al. ⁴ , 1998	1	No	Sí	No nefrótica	Sí	No	GESF
Nakamura et al. ⁵ , 1999	9	9/9	-----	1/9 Nefrótica 8/9 No nefrótica	4/9	No	1/9 GESF
Cheong et al. ⁶ , 1999	1	Sí	Sí	ND	Sí	No	GESF
Doleris et al. ⁷ , 2000	4	4/4	3/4	1/4 Nefrótica 3/4 No nefrótica	2/4	2/4	4/4 GESF (hialinosis arteriolar)
Hotta et al. ⁸ , 2001	4	2/4	1/4	4/4 No nefrótica	1/4	ND	4/4 GESF (mitocondrias anormales)
Guillausseau et al. ⁹ , 2001	54	54/54	53/54	10/13 Microalbuminuria 3/13 No nefrótica	2/13	1	3/3 GESF (hialinosis arteriolar)
Takeda et al. ¹⁰ , 2002	1	Sí	No	Nefrótica	Sí	ND	GESF (mitocondrias anormales)
Yamagata et al. ¹¹ , 2002	2	No	2/2	ND	ND	No	2/2 GESF (mitocondrias anormales)
Guéry et al. ¹² , 2003	9	9/9	9/9	3/9 Nefrótica 6/9 No nefrótica	5/9	4/7	2/5 GESF (mitocondrias anormales) 3/5 NTI
Dinour et al. ¹³ , 2004	2	1/2	2/2	2/2 No nefrótica	1/2	No	1/2 ECM (mitocondrias anormales)
Löwik et al. ²⁵ , 2004	1	Sí	Sí	Nefrótica	No	No	GESF (mitocondrias anormales)
Cavero et al. ¹⁴ , 2014	3	3/3	3/3	3/3 No nefrótica	0/3	No	1/2 GESF y 1/2 ECM (mitocondrias anormales)

AP: anatomía patológica; DM: diabetes mellitus; DP: diálisis periódica; ECM: enfermedad por cambios mínimos; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; HD: hemodiálisis; IRC: insuficiencia renal crónica; ND: no hay datos; NTI: nefritis tubulointerstitial; TxR: trasplante renal.

mitocondrial, 21 de los cuales presentaban afectación renal. De estos, 6 mostraban una afectación renal bien definida: 3 síndromes de Toni-Debré-Fanconi en el seno de un síndrome de Pearson, otro en un paciente con síndrome de Kearns-Sayre y un último secundario a una mutación en el gen *BCS1L*. En el caso restante, el paciente presentaba un síndrome nefrótico secundario a GESF como consecuencia de una deficiencia del complejo III de la CR⁴⁴.

Pearson

Síndrome que aparece durante la infancia y que característicamente se manifiesta en forma de anemia sideroblástica, insuficiencia pancreática exocrina y afectación renal similar a la comentada en el síndrome de Kearns-Sayre¹⁹. También se han descrito grandes deleciones a nivel del ADNmt como causantes de la enfermedad.

Tabla 3. Enfermedades renales asociadas a mutaciones en el ácido desoxirribonucleico mitocondrial

Mutación	Gen	Afectación renal	Afectación extrarrenal	Referencia bibliográfica
MUTACIONES PUNTUALES				
3243A>G	<i>tRNA^{Leu}</i>	GESF	MELAS, MIDD	2-13, 25, 29
		NTI	MELAS, MIDD	12, 26
586A>G	<i>tRNA^{Phe}</i>	NTI	MELAS	31
608G>A	<i>tRNA^{Phe}</i>	NTI	MELAS	32
3242A>G	<i>tRNA^{Leu}</i>	ATR tipo 4	Miocardiopatía, hipotonía, acidosis láctica	33, 15
4269G>A	<i>tRNA^{Ile}</i>	GESF	Encefalomiopatía, miocardiopatía, sordera, epilepsia	34
5656G>A	-----	NTI	Trastornos conducción cardíaca, retinopatía pigmentada, trastornos psiquiátricos	16
5728G>A	<i>tRNA^{Asn}</i>	GESF	Retraso mental y de crecimiento, ataxia, miopatía	17
5843G>A	<i>tRNA^{Tyr}</i>	GESF		35
12425delA	<i>ND5</i>	Enfermedad glomeruloquística renal	Acidosis láctica, miopatía, retinopatía pigmentada	22
8344G>A	<i>tRNA^{Lys}</i>	Aminoaciduria	MERRF	18
13513A>G	<i>ND5</i>	GESF	MELAS/CPEO	36
Tamaño deleción	Localización	Afectación renal	Afectación extrarrenal	Referencia bibliográfica
DELECIONES				
2608-pb	10598-13206	NTI	-----	37
2800-pb	10000-12800	Tubulopatía proximal	Anemia megaloblástica	38
3500-pb	Región gen <i>ND5</i>	Tubulopatía proximal	Pearson	19
4900-pb	-----	GESF	Ptosis, oftalmoplejia, retraso en desarrollo	39
4977-pb	8469-13447	Tubulopatía proximal	Pearson, DM	19
4977-pb	8469-13447	GESF, NlgA	Hipoacusia	11
5700-pb	8400-14100	Tubulopatía proximal	Anemia hipoplásica, DM	40
6000-pb	6000-12000	Tubulopatía proximal	MELAS	41
7315-pb	7325-14639	Tubulopatía proximal	Convulsiones, acidosis láctica	42
7400-pb	8648-16702	Tubulopatía proximal	Distrofia corneal	20
7500-pb	6100-13600	GESF y ATR	KSS	30
8000-pb	7485-15519	Tubulopatía distal	Endocrinopatías, encefalomiopatías	43
8661-pb	6800-15600	Bartter-like	KSS	28

ATR: acidosis tubular renal; CPEO: *chronic progressive external ophthalmoplegia*; del: deleción; DM: diabetes mellitus; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; KSS: *Kearns-Sayre syndrome*; MELAS: *mitochondrial encephalomyopathy lactic acidosis and stroke-like episodes*; MERRF: *myoclonic epilepsy with ragged red fibres*; MIDD: *maternally inherited diabetes and deafness*; NlgA: nefropatía IgA; NTI: nefropatía tubulointersticial; -pb: pares de bases. En la primera parte de la tabla, se enumeran las enfermedades mitocondriales debidas a una mutación puntual (sustitución o deleción de un nucleótido) en el ADNmt. El número entre las dos letras mayúsculas indica la localización de la mutación en el genoma mitocondrial. En la segunda parte de la tabla, se enumeran las enfermedades mitocondriales debidas a deleciones de pares de bases. En la primera columna, se indica el número de pares de bases de la deleción. En la segunda, la localización, a nivel del genoma mitocondrial, en la que se han descrito dichas deleciones.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES DEBIDAS A MUTACIONES EN EL ADNn

Al contrario de lo que ocurre en las mutaciones del ADNmt, las producidas en el ADNn presentan una herencia mendelia-

na, aunque se conocen mutaciones de transmisión autosómica autosómica dominante y ligadas al cromosoma X, la mayor parte son autosómicas recesivas y, por tanto, serán los hermanos del probando, y no sus padres, los que pueden presentar la enfermedad.

Tabla 4. Enfermedades renales asociadas a mutaciones en el ácido desoxirribonucleico nuclear

Gen	Función	Afectación renal	Afectación extrarrenal
Biosíntesis de coenzima Q10			
<i>COQ2</i>	Biosíntesis CoQ10	SNCR	Encefalopatía progresiva
<i>COQ6</i>	Biosíntesis CoQ10	SNCR	Sordera, convulsiones
<i>COQ9</i>	Biosíntesis CoQ10	Tubulopatía proximal	Acidosis láctica, encefalopatía
<i>PDSS2</i>	Biosíntesis CoQ10	SNCR	Encefalopatía progresiva
Traducción de proteínas mitocondriales			
<i>SARS2</i>	Seril ARNt sintetasa	IRC, tubulopatía distal	Síndrome HUPRA
<i>MRPS22</i>	Proteína ribosomal	Tubulopatía	Miocardiopatía, hipotonía
<i>POLG</i>	ADN polimerasa	Tubulopatía proximal	Fenotipos asociados a la edad
Ensamblaje y funcionamiento de la cadena respiratoria			
<i>BCS1L</i>	Factor ensamblaje complejo III	Tubulopatía proximal, NTI	Encefalopatía y fallo hepático
<i>SURF1</i>	Biogénesis citocromo c oxidasa	ATR	Síndrome de Leigh
<i>COX10</i>	Proteína ensamblaje citocromo c oxidasa	Tubulopatía proximal	Encefalopatía, miocardiopatía, síndrome de Leigh
<i>TMEM70</i>	Ensamblaje complejo V	ATR	Encefalocardiomiopatía
<i>ETHE1</i>	Biogénesis de sulfuro dioxigenasa	SNCR	Encefalopatía metilmalónica
Procesamiento postraducción de proteínas mitocondriales			
<i>XPNPEP3</i>	Aminopeptidasa	Nefronoptosis	
Síndrome de depleción de ADNmt			
<i>MPV17</i>	Proteína membrana interna mitocondrial	GESF	Hipacusia
<i>C10orf2</i>	ADN helicasa	Tubulopatía proximal	Insuficiencia hepática
<i>SUCLA2</i>	Subunidad β , uccinato-CoA ligasa	Aciduria metilmalónica	Síndrome de Leigh
<i>SUCLG1</i>	Subunidad α , succinil-CoA sintetasa	Aciduria metilmalónica	Encefalomiopatía
<i>RRM2B</i>	Subunidad de ribonucleótido reductasa	Tubulopatía proximal	Encefalomiopatía, hipomielinización
<i>DGUOK</i>	Deoxiguanosina kinasa	Cistationinuria	Enfermedad hepática y cerebral

ADN: ácido desoxirribonucleico; ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial, ARNt: ácido ribonucleico de transferencia; ATR: acidosis tubular renal; CoQ10: coenzima Q10; GESF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal; HUPRA: *hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure, and alkalosis*; IRC: insuficiencia renal crónica; NTI: nefritis tubulointersticial; SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; tubulopatía: tubulopatía no especificada por los autores.

Gen: gen del ADN nuclear afectado por la mutación. Función: función habitual de la proteína expresada por el gen de la columna anterior. Afectación renal: afectación renal como consecuencia de la mutación del gen de la primera columna. Afectación extrarrenal: afectación sistémica como consecuencia de la mutación del gen de la primera columna.

Biosíntesis de coenzima Q10

Defectos primarios de la coenzima Q, sustrato intermediario del proceso de óxido-reducción de los complejos I, II y III de la CR, están asociados a una disminución en la fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS) que afecta fundamentalmente al riñón con muy poca expresión extrarrenal. El mecanismo por el cual en estas mutaciones se afecta específicamente el riñón, más concretamente el podocito en lugar de la célula tubular y no otros órganos más fuertemente dependientes de la OXPHOS, es todavía desconocido. Se han descrito seis casos con mutaciones en el gen *COQ2*^{21,45,46}, que presentaban un SNCR, así como una encefalopatía progresiva; 11 casos más con mutaciones en el gen *COQ6* que también mostraban un SNCR asociado a sordera y convulsiones⁴⁷; y 2 casos más, uno con una mu-

tación en *PDSS2* que tenía SNCR y encefalopatía⁴⁸, y otro con una mutación en *COQ9* con encefalopatía y una tubulopatía renal⁴⁹ (tabla 4). Lo más importante de este conjunto de mutaciones es que son las únicas enfermedades mitocondriales que presentan buena respuesta al tratamiento suplementario con coenzima Q oral. En cuanto a la afectación renal, la proteinuria mejora cuando el diagnóstico y el tratamiento son precoces y todavía no se ha establecido un daño renal crónico. Algunos casos publicados fallaron en demostrar estos beneficios porque se inició el tratamiento cuando presentaban daño renal avanzado^{50,51}. Sin embargo, Montini et al.⁵² describen una niña de 12 meses con una mutación en el gen *COQ2* que debuta con un síndrome nefrótico completo y deterioro de función renal. Tras el inicio inmediato del tratamiento suplementario (coenzima

revisiones cortas

Q10 30 mg/kg/día) presenta una recuperación progresiva, alcanzando una función renal normal y proteinuria no nefrótica que mantiene tras 50 meses de seguimiento⁵².

Traducción de proteínas mitocondriales

Las aminoacil ARNt sintetasas, necesarias para la aminoacilación de los ARNt mitocondriales, son codificadas en el genoma nuclear. De las 20 ARNt sintetasas, solo una ha sido asociada con enfermedad renal, la serilARNt sintetasa. Mutaciones en el gen *SARS2*, que codifica esta aminoacil sintetasa, dan lugar a un síndrome conocido como HUPRA (*hiperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure and alkalosis*), que produce fracaso renal y disfunción tubular distal (tabla 4)⁵³.

El genoma mitocondrial codifica dos moléculas de ARNr; sin embargo, todas las subunidades proteicas del ribosoma se codifican en el genoma nuclear, por lo que mutaciones a ese nivel causan mitocondriopatías. Mutaciones en la proteína ribosomal *MRPS22* se han asociado a tubulopatía renal en un individuo con miocardiopatía e hipotonía (tabla 4).

Ensamblaje y funcionamiento de la cadena respiratoria

Defectos en la CR debidos a mutaciones en distintos genes codificados en el genoma nuclear conducen a un descenso en la actividad de los complejos, fundamentalmente, el III y el IV. Mutaciones en el factor de ensamblaje mitocondrial *BCS1L* necesario para el ensamblaje del complejo III⁵⁴, en el gen *SURF1* que codifica una proteína implicada en la biogénesis del complejo IV, o mutaciones en el gen *COX10*, factor de ensamblaje de este último complejo, han sido descritas en niños con acidosis tubular renal o tubulopatías proximales, además de otras alteraciones sistémicas. Asimismo, mutaciones en el gen *TMEM70* que codifica una proteína de membrana fundamental para el funcionamiento del complejo V han sido asociadas con riñones hipoplásicos en 5 de 25 neonatos que además presentaban hipotonía, miocardiopatía y acidosis láctica (tabla 4).

Procesamiento postraducción de proteínas mitocondriales y síndromes de depleción de ADNmt

Defectos en el procesamiento postraducción de las proteínas mitocondriales, así como los síndromes de depleción de ADNmt, se han asociado a una enfermedad renal en muy pocos casos, causando atrofia tubular con fibrosis intersticial e insuficiencia renal crónica y disfunción tubular proximal, respectivamente (tabla 3)⁴⁴.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Conocer la asociación entre enfermedad mitocondrial y enfermedad renal es muy importante, especialmente en aquellos casos de síndrome nefrótico o GESF, en los que el diagnóstico de la enfermedad mitocondrial evitará la exposición de los pacientes a tratamiento inmunosupresor, así como en aquellos en los que la mutación afecta a la biosíntesis de coenzima Q10, donde el tratamiento precoz con dicho cofactor podrá evitar la progresión de la enfermedad renal y la muerte del paciente.

Como toda enfermedad genética, la presencia de familiares con cuadros clínicos similares a los del paciente debe ponernos en la pista de que estamos ante una enfermedad mitocondrial, aunque, en ocasiones, la amplia variabilidad fenotípica de estos trastornos puede dificultarnos este trabajo. En función de dónde se encuentre la mutación, ADNmt o ADNn, la herencia será por vía exclusivamente materna y deberemos realizar la búsqueda de familiares afectados en la rama materna de la familia, o bien será una herencia autosómica recesiva, en cuyo caso buscaremos familiares con la enfermedad entre los hermanos; sin olvidar que las grandes deleciones del ADNmt suelen producirse de forma espontánea. Además, otro dato que debe hacernos sospechar una mitocondriopatía con afectación renal, es la implicación de distintos órganos, especialmente el sistema nervioso central y el músculo esquelético, en un paciente con tubulopatía proximal, tubulopatía distal o proteinuria. La mayoría de las enfermedades mitocondriales, aunque no todas, presentan acidosis láctica. Por tanto, la presencia de ácido láctico elevado tanto en sangre como en orina puede ayudarnos. Es importante recordar que no todo paciente con sordera y enfermedad renal es un síndrome de Alport y que para el diagnóstico diferencial entre este síndrome y las enfermedades mitocondriales es fundamental el análisis del sedimento urinario.

No hay que olvidar que las enfermedades mitocondriales pueden afectar a cualquier órgano y que la presencia de síntomas en alguno de ellos puede ser tardía o asintomática, por lo que una vez tengamos el diagnóstico deberemos solicitar algunas exploraciones complementarias para conocer la afectación global de la enfermedad: cardiológicas (ecocardiografía, Holter), oftalmológicas (fondo de ojo, agudeza visual), neurológicas (electromiograma, pruebas de neuroimagen), endocrinas (hormonas tiroideas, glucemias, etc.), renales (sedimento urinario, proteinuria, excreciones de calcio, magnesio, sodio, potasio, aminoácidos, glucosa, etc.), de otorrinolaringología (audiometría).

Existe un *software*, www.simulconsult.com, que compara los hallazgos encontrados en nuestro paciente con los de más de 5000 enfermedades genéticas, ayudándonos a realizar un diagnóstico diferencial, además de sugerirnos pruebas complementarias para llegar al diagnóstico.

CONCEPTOS CLAVE

1. Las enfermedades mitocondriales son una causa rara de trastornos renales, pero que todo nefrólogo debería tener presente. Su prevalencia puede ser mayor de lo actualmente estimado, dado que un número elevado de casos no son diagnosticados adecuadamente.
2. Se manifiestan principalmente como tubulopatías (tipo Toni-Debré-Fanconi o Bartter-like) o por cuadros glomerulares (principalmente glomeruloesclerosis segmentaria y focal).
3. La presencia de manifestaciones extrarrenales, sobre todo DMNID, sordera, trastornos musculares y neurológicos, debe hacer sospechar una enfermedad mitocondrial.
4. De la localización de la mutación en el ADN mitocondrial o nuclear dependerá que la transmisión sea por vía materna o con herencia mendeliana (autosómica recesiva), respectivamente. Un estudio genético en sangre periférica nos dará el diagnóstico de enfermedad mitocondrial.
5. Aunque no existen tratamientos específicos para la mayoría de las enfermedades mitocondriales, un diagnóstico correcto es fundamental de cara al pronóstico y para evitar tratamientos agresivos e ineficaces (por ejemplo, inmunosupresión en pacientes con glomeruloesclerosis).

Conflictos de interés

Los autores declaran los siguientes conflictos de interés potenciales:

Trabajo financiado parcialmente por el proyecto de investigación PI12/01683 del Instituto de Salud Carlos III-Ministerio de Economía y Competitividad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol* 2013;9(8):429-44.
2. Manonvier S, Rötig A, Hannebique G, Gheerbrandt JD, Royer-Legrain G, Munnich A, et al. Point mutation of the mitochondrial tRNA(Leu) gene (A3243G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure, and sensorineural deafness. *J Med Genet* 1995;32(8):654-6.
3. Jansen JJ, Maassen JA, Van Der Woude FJ, Lemmink HA, van den Ouweland JM, t' Hart LM, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1118-24.
4. Kurogouchi F, Oguchi T, Mawatari E, Yamaura S, Hora K, Takei M, et al. A case of mitochondrial cytopathy with an atypical point mutation for MELAS, presenting with severe focal-segmental glomerulosclerosis as main manifestation. *Am J Nephrol* 1998;18:551-6.
5. Nakamura S, Yoshinari M, Doi Y, Yoshizumi H, Katafuchi R, Yokomizo Y, et al. Renal complications in patients with diabetes mellitus associated with an A to G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:183-9.
6. Cheong HI, Chae JH, Kim HS, Park HW, Ha IS, Hwang YS, et al. Hereditary glomerulopathy associated with a mitochondrial tRNA(Leu) gene mutation. *Pediatr Nephrol* 1999;13:477-80.
7. Moulonguet-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;58:1851-8.
8. Hotta O, Inoue CN, Miyabayashi S, Furuta T, Takeuchi A, Taguma Y. Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA Leu(UUR) gene mutatio. *Kidney Int* 2001;59:1236-43.
9. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 2001;134:721-8.
10. Segawa-Takaeda C, Takeda S, Ieki Y, Takazakura E, Haratake J, Wada T, et al. Focal glomerulosclerosis expanding from the glomerular vascular pole in a Japanese male with mitochondrial DNA mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:172-4.
11. Yamagata K, Muro K, Usui J, Hagiwara M, Kai H, Arakawa Y, et al. Mitochondrial DNA mutations in focal segmental glomerulosclerosis lesions. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1816-23.
12. 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;14:2099-108.
13. Dinour D, Mini S, Polak-Charcon S, Lotan D, Holtzman EJ. Progressive nephropathy associated with mitochondrial tRNA gene mutation. *Clin Nephrol* 2004;62:149-54.
14. Cavero T, Molero A, Ramos E, Martínez MA, Bueno B, Conde JL, et al. Nefropatía crónica, hipoacusia neurosensorial y diabetes mellitus. *NefroPlus* 2014. In press.
15. Mimaki M, Hatakeyama H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, et al. Different effects of novel mtDNA G3242A and

- G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2009;9:115-22.
16. Omos J, Zsurka G, Turi S, Ivanyi B. Familial mitochondrial tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:785-6.
 17. Meulemans A, Seneca S, Lagae L, Lissens W, De Paepe B, Smet J, et al. A novel mitochondrial transfer RNA(Asn) mutation causing multiorgan failure. *Arch Neurol* 2006;63:1194-8.
 18. Shoffner JM, Voljavec AS, Dixon J, Kaufman A, Wallace DC, Mitch WE. Renal amino acid transport in adults with oxidative phosphorylation diseases. *Kidney Int* 1995;47:1101-7.
 19. Atale A, Bonneau-Amati P, Rötig A, Fischer A, Perez-Martin S, de Lonlay P, et al. Tubulopathy and pancytopenia with normal pancreatic function: a variant of Pearson syndrome. *Eur J Med Genet* 2009;52(1):23-6.
 20. Lee JJ, Tripi LM, Erbe RW, Garimella-Krovi S, Springate JE. A mitochondrial DNA deletion presenting with corneal clouding and severe Fanconi syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:869-72.
 21. Diomedì-Camassei F, Di GS, Santorelli FM, Caridi G, Piemonte F, Montini G, et al. COQ2 nephropathy: a newly described inherited mitochondriopathy with primary renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2773-80.
 22. Alston CL, Morak M, Reid C, Hargreaves IP, Pope SA, Land JM, et al. A novel mitochondrial MTND5 frameshift mutation causing isolated complex I deficiency, renal failure and myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010;20:131-5.
 23. O'Toole JF, Liu Y, Davis EE, Westlake CJ, Attanasio M, Otto EA, et al. Individuals with mutations in XPNPEP3, which encodes a mitochondrial protein, develop a nephronophthisis-like nephropathy. *J Clin Invest* 2010;120:791-802.
 24. DiMauro S, Schon A. Mitochondrial respiratory-chain disease. *N Engl J Med* 2003;348:2656-68.
 25. Löwik MM, Hol FA, Steenbergen EJ, Wetzels JF, van den Heuvel LP. Mitochondrial tRNA Leu(UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephritic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:336-41.
 26. Hirano M, Konishi K, Arata N, Iyori M, Saruta T, Kuramochi S, et al. Renal complications in a patient with A-G mutation of mitochondrial DNA at the 3243 position of leucine tRNA. *Intern Med* 2002;41(2):113-8.
 27. Ohama E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K, Nishizawa M, Miyatake T. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226-33.
 28. Emma F, Pizzini C, Tessa A, Di Giandomenico S, Onetti-Muda A, Santorelli FM, et al. "Bartter-like" phenotype in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:355-60.
 29. Lau KK, Yang SP, Haddad MN, Butani L, Makker SP. Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome with hypothyroidism and focal segmental glomerulosclerosis in a paediatric patient. *Int Urol Nephrol* 2007;39:491-6.
 30. Eviatar L, Shanske S, Gauthier B. Kearns-Sayre syndrome presenting as a renal tubular acidosis. *Neurology* 1990;40(11):1761-3.
 31. D'Aco KE, Manno M, Clarke C, Ganesh J, Meyers KE, Sondheimer N. Mitochondrial tRNA(Phe) mutation as a cause of end-stage renal disease in childhood. *Pediatr Nephrol* 2013;28:515-9.
 32. Tzen CY, Tsai JD, Wu TY, Chen BF, Chen ML, Lin SP, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with a novel mitochondrial point mutation. *Kidney Int* 2001;59:846-54.
 33. Wortmann SB, Champion MP, van den Heuvel L, Barth H, Trutnau B, Craig K, et al. Mitochondrial DNA m.3242G>A mutation, an under diagnosed cause of hypertrophic cardiomyopathy and renal tubular dysfunction? *Eur J Med Genet* 2012;55:552-6.
 34. Taniike M, Fukushima H, Yanagihara I, Tsukamoto H, Tanaka J, Fujimura H, et al. Mitochondrial tRNA(Ile) mutation in fatal cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;186:47-53.
 35. Scaglia F, Vogel H, Hawkins EP, Vladutiu GD, Liu LL, Wong LJ. Novel homoplasmic mutation in the mitochondrial tRNA^{Tyr} gene associated with atypical mitochondrial cytopathy presenting with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med Genet A* 2003;123A:172-8.
 36. Goto U, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-3.
 37. Rötig A, Goutieres F, Niaudet P, Rustin P, Chretien D, Guest G, et al. Deletion of mitochondrial DNA in patient with chronic tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr* 1995;126:597-601.
 38. Szabolcs MJ, Seigle R, Shanske S, Bonilla E, DiMauro S, D'Agati V. Mitochondrial DNA deletion: a cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:1388-96.
 39. Güçer S, Talim B, Ağan E, Korkusuz P, Ozen S, Unal S, et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with mitochondrial cytopathy: report of two cases with special emphasis on podocytes. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8(6):710-7.
 40. Majander A, Suomalainen A, Vettenranta K, Sariola H, Perkiö M, Holmberg C, et al. Congenital hypoplastic anemia, diabetes, and severe renal tubular dysfunction associated with a mitochondrial DNA deletion. *Pediatr Res* 1991;30:327-30.
 41. Campos Y, García-Silva T, Barrionuevo CR, Cabello A, Muley R, Arenas J. Mitochondrial DNA deletion in a patient with mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) and Fanconi's syndrome. *Pediatr Neurol* 1995;13:69-72.
 42. Au KM, Lau SC, Mak YF, Lai WM, Chow TC, Chen ML, et al. Mitochondrial DNA deletion in a girl with Fanconi's syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22:136-40.
 43. Bruno C, Gandullia P, Santorelli FM, Biedi C, Carbone I, Bado M, et al. Tubulopathy, endocrinopathies and encephalomyopathy in a child with a novel large-scale mitochondrial DNA deletion. *Clin Genet* 2002;61:465-7.
 44. Martín-Hernández E, García-Silva MT, Vara J, Campos Y, Cabello A, Muley R, et al. Renal pathology in children with mitochondrial disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1299-305.
 45. Quinzii C, Naini A, Salviati L, Trevisson E, Navas P, Dimauro S, et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2006;78:345-9.
 46. Mollet J, Tiutgea I, Schelemmer D, Dallner G, Chretien D, Delahodde A, et al. Prenylidiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (COQ2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders. *J Clin Invest* 2007;117:765-72.

47. Heeringa SF, Chernin G, Chaki M, Zhou W, Sloan AJ, Ji Z, et al. COQ6 mutation in human patients produce nephritic syndrome with sensorineural deafness. *J Clin Invest* 2011;121:2013-24.
48. López LC, Schuelke M, Quinzii CM, Kanki T, Rodenburg RJ, Naini A, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2(PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet* 2006;79:1125-9.
49. Duncan AK, Bitner-Glindzicz M, Meunier B, Costello H, Hargreaves IP, López LC, et al. A nonsense mutation in COQ9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q10 deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2009;84:558-66.
50. Salviati L, Sacconi S, Murer K, Zacchello G, Franceschini L, Laverda AM, et al. Infantile encephalomyopathy and nephropathy with CoQ10 deficiency: a CoQ10 responsive condition. *Neurology* 2005;65(4):606-8.
51. Rötig A, Appelkvist EL, Geromel V, Chretien D, Kadhon N, Edery P, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet* 2000;356:391-5.
52. Montini G, Malaventura C, Salviati L. Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med* 2008;358(26):2849-50.
53. Rivera H, Marín-Hernández E, Delmiro A, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, Muley R, et al. A new mutation in the gene encoding mitochondrial seryl-tRNA synthetase as a cause of HUPRA syndrome. *BMC Nephrol* 2013;14:195.
54. De Lonlay P, Valnot I, Barrientos I, Gorbatyuk M, Tzagoloff A, Taanman JW, et al. A mutant mitochondrial respiratory chain assembly protein causes complex III deficiency in patients with tubulopathy, encephalopathy and liver failure. *Nat Genet* 2001;29:57-60.