



**Eugenia Altamirano**  
**Marta Jones**  
**Ricardo Drut**

*Servicio de Patología.  
Hospital de Niños "Superiora  
Sor María Ludovica". La Plata.*

✉ [patologi@netverk.com.ar](mailto:patologi@netverk.com.ar)

## Cardiomiopatía mitocondrial de presentación neonatal

### Introducción

La función cardíaca depende principalmente de la producción de energía por parte de las mitocondrias. De allí que casi el 30% de la masa miocárdica corresponde a estas organelas. La cardiomiopatía mitocondrial neonatal o infantil resulta de una disfunción en alguno de los pasos de generación de energía a nivel de esa organela y frecuentemente se presenta con las características de una cardiopatía hipertrofica. En muchas oportunidades la heteroplasmia y heterogeneidad mitocondrial genera confusión para el diagnóstico por lo que el mismo requiere una investigación en forma multidisciplinaria. Presentamos el caso de un RN con una cardiomiopatía mitocondrial típica cuyo diagnóstico fue corroborado por los hallazgos clínicos, de laboratorio y anatómo-patológico.

### Relato del Caso

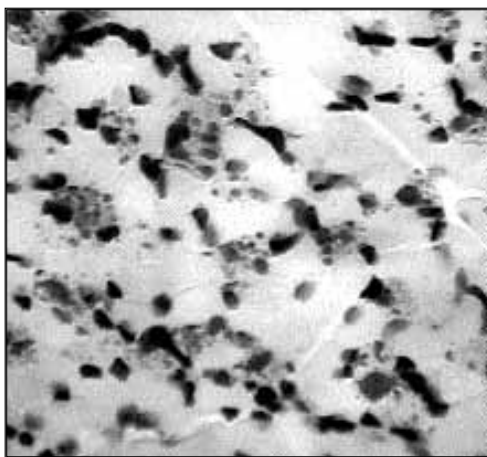
Recién nacido de 12 días de vida y sexo masculino derivado a las pocas horas de nacer, con diagnóstico presuntivo de cardiopatía congénita. Entre los antecedentes se relata amenaza de parto a las 32 semanas de EG en relación con infección urinaria materna. En una ecografía se constató bradicardia fetal sostenida (frecuencia menor de 100/minuto). El parto fue de comienzo espontáneo a las 40 semanas de EG, pero debió continuarse con cesárea cefálica por falta de progresión. El recién nacido, de PAEG (2920 gr.), presentó un APGAR de 6/8 y bradicardia sostenida (75 a 100/minuto), requiriendo apoyo respiratorio. La dificultad respiratoria fue progresiva y se acompañó de otros signos como palidez, hipotonía e hiporreflexia generalizada. El nomograma mostró una acidosis metabólica descompensada con alcalosis respiratoria e hiperoxia. El estado general se agravó y aparecieron: soplo suave en mesocardio, hipotensión, edema generalizado, hipertensión pulmonar severa, hipoventilación del hemitórax izquierdo con abundantes rales subcrepitantes, y globo vesical. Debido a la presencia de hipotensión persistente se indicó Dopamina y Adrenalina, la que luego se reemplazó por Noradrenalina. Los resultados de laboratorio mostraron orina con ácido láctico, pirúvico, acetacético, y oxálico, e hidroxibutirato aumentados 400, 9, 2, 9 y 37 veces, respectivamente. La urea también estaba elevada. De-

bido a la acidosis láctica se sospechó una enfermedad mitocondrial, por lo que se realizó una biopsia muscular de miembro inferior izquierdo y se medicó con carnitina. El ecocardiograma, realizado a los 8 días de vida, mostró hipertrofia biventricular con predominio del ventrículo derecho. El mismo día se produjeron convulsiones tónico-clónicas en miembros superior e inferior derechos. El paciente falleció a la edad de 12 días en insuficiencia cardíaca irreversible.

### Hallazgos anatomopatológicos

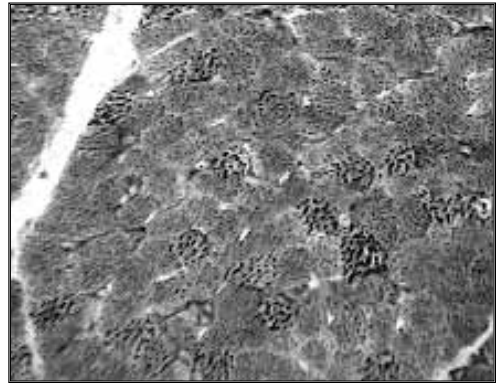
La muestra de músculo esquelético mostró histarquitectura fascicular preservada con numerosas mioelulas multivacuoladas/cribadas correspondientes a acumulación de lípidos neutros, Rojo aceite O positivo (figura 1). Con las técnicas de histoquímica enzimática se evidenció: ATPasa a pH 9,4 y 4,6 con patrón bifásico y mioelulas tipo 1 con numerosas vacuolas/espacios claros; con el NADH con numerosas mioelulas con actividad hipo e hiperoxidativa, estas últimas correspondientes a las fibras tipo 1 (figura 2); la técnica para detección de LDH mostró un patrón semejante al observado con NADH; finalmente, la citocromo c oxidasa (COX) reveló actividad disminuida e incluso ausente en algunas fibras musculares.

La autopsia reveló hipertrofia cardíaca (45 gr para PN de 19 gr de acuerdo al peso corporal) con dilatación del ventrículo derecho. No se halló fibrosis

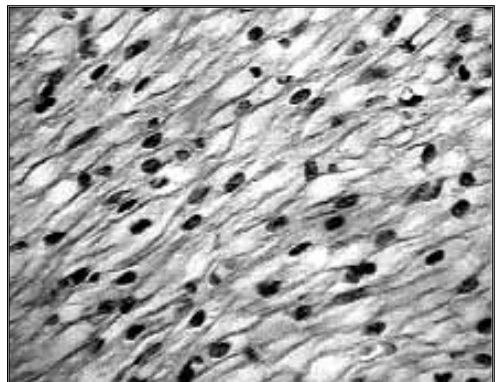


**Figura 1.** Músculo esquelético con notable acumulación de lípidos neutros en las fibras tipo 1. Coloración con Rojo aceite O.

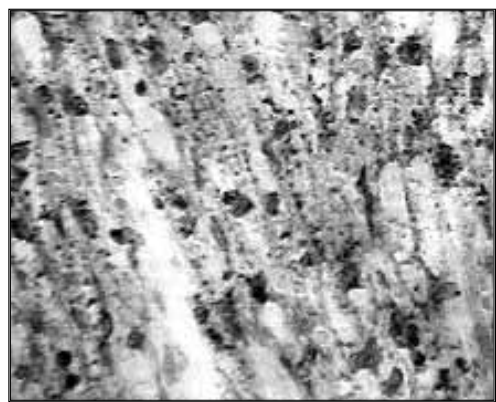
endocárdica ni malformaciones estructurales. En el examen microscópico se observó hipertrofia mioelular con células de citoplasma tumefacto y claro (figura 3). En el examen de inmunomarcación para mitocondrias se visualizó un marcado au-



**Figura 2.** Mioelulas con actividad hipo e hiperoxidativa, estas últimas corresponden a las fibras tipo 1. Reacción inmunohistoquímica para NADH.



**Figura 3.** Miocardiocitos con citoplasma de aspecto tumefacto y claro. H&E.



**Figura 4.** Marcado aumento en el número de mitocondrias, con gránulos de tamaño y forma irregular. Inmunohistoquímica para Antígeno mitocondrial.

mento en el número de esas organelas, con gránulos de tamaño y forma irregular (figura 4). El hígado presentó colestasis hepatocelular y canalicular. El cerebro reveló necrosis laminar en todos los estratos corticales.

El diagnóstico definitivo fue el de cardiomiopatía mitocondrial neonatal.

## Discusión

El diagnóstico de las mitocondriopatías requiere de un equipo multidisciplinario <sup>(1)</sup>. Las manifestaciones clínicas, adecuadamente reconocidas, permitieron realizar un diagnóstico presuntivo de enfermedad mitocondrial, basado principalmente en la cardiomegalia con hipertrofia biventricular a predominio del ventrículo derecho, demostrada por medio del ecocardiograma realizado a los 8 días de vida, y los hallazgos de laboratorio (fundamentalmente una acidosis láctica persistente). No obstante, ninguno de estos signos es específico por lo que se requiere de otros estudios para un diagnóstico de certeza <sup>(2)</sup>. Si bien en esto último es muy importante la anatomía patológica ninguna de las características morfológicas parece ser específica <sup>(3)</sup>. La cardiomiopatía mitocondrial puede presentarse con morfología de cardiomiopatía hipertrofica o dilatada <sup>(4,5,6)</sup>. En los niños, las mitocondriopatías se manifiestan más frecuentemente con una cardiomiopatía hipertrofica, que puede asociarse o no a fibroelastosis endocárdica e hipertrofia septal asimétrica <sup>(3)</sup>. Si bien la cardiomiopatía mitocondrial puede presentarse en forma aislada, más frecuentemente forma parte de un desorden multisistémico en el cual el compromiso cardíaco es el componente principal <sup>(7,8)</sup>. El comienzo de la cardiomiopatía mitocondrial generalmente ocurre a una edad muy temprana y su evolución puede ser estable por muchos años o llevar rápidamente al deterioro progresivo del paciente <sup>(9)</sup>. Las principales características microscópicas que permiten sospechar una cardiomiopatía mitocondrial en el examen histológico del corazón son el reconocimiento de miocardiocitos con citoplasma pálido y turgente con pequeños gránulos (correspondientes a mitocondrias), principalmente en la región perinuclear <sup>(10)</sup>.

En conclusión, presentamos un caso de cardiomiopatía mitocondrial neonatal con claras evidencias

clínicas, de laboratorio y anátomo-patológicas de compromiso miocárdico y de músculo esquelético. Debido a la baja frecuencia de las mitocondriopatías y a su gran heterogeneidad genética y clínica, es necesario conocer sus posibles manifestaciones y las alteraciones metabólicas que se les asocian para poder diagnosticarlas tempranamente. Recientemente se han identificado numerosas mutaciones como responsables de la deficiencia de la actividad mitocondrial. La comprensión de sus características bioquímicas y genéticas permiten entender la gran variabilidad clínica de estos desórdenes.

## Referencias

1. Altamirano E, Drut R. Mitocondriopatías: las manifestaciones de una organela enferma ¿Quién hace el diagnóstico? *Ludovica Pediátrica* 2006; en prensa.
2. Zeviani M, Van Dyke DH, Servidei S, Bauserman SC, Bonilla E, Beaumont ET, Sharda J, VanderLaan K, DiMauro S. Myopathy and fatal cardiopathy due to cytochrome c oxidase deficiency. *Arch Neurol*. 1986 Nov;43:1198-202.
3. Taylor GP. Neonatal mitochondrial cardiomyopathy. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:621-624.
4. Lev D, Nissenkorn A, Leshinsky-Silver E, Sadeh M, Zeharia A, Garty BZ, Blieden L, Barash V, Lerman-Sagie T. Clinical presentations of mitochondrial cardiomyopathies. *Pediatr Cardiol*. 2004;25:443-50.
5. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ. Mitochondrial cardiomyopathy: molecular and biochemical analysis. *Pediatr Cardiol*. 1997;18:251-60.
6. Guenthard J, Wyler F, Fowler B, Baumgartner R. Cardiomyopathy in respiratory chain disorders. *Arch Dis Child*. 1995;72:223-6.
7. DiMauro S, Hirano M. Mitochondria and heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 1998;13:190-7.
8. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, Grasso M, Morbini P, Banchieri N, Bellini O, Dal Bello B, Pilotto A, Magrini G, Campana C, Fortina P, Gavazzi A, Narula J, Viganó M. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1998;153:1501-10.
9. Yokoyama U, Shibata T, Yasui K, Iwamoto M, Takigiku K, Yokota S. A case of fatal mitochondrial cardiomyopathy. *Jpn Heart J*. 2002;43:61-7.
10. Steiner I, Zeman J, Spacek J, Hansikova H, Wenchich L. Mitochondrial cardiomyopathy. Case report. *Cesk Patol*. 2002;38:41-5. ♦