

## SÍNDROME DE NARP EN PACIENTE PEDIÁTRICO: REPORTE DE UN CASO

### NARP SYNDROME IN PEDIATRIC PATIENT: A CASE REPORT

**Susel A. Benavente-Talavera<sup>1</sup>**  
**Lizeth Y. Cabanillas-Burgos<sup>2</sup>**  
**Ángel F. Vera-Portilla<sup>3</sup>**

1 Médico Hematóloga, Universidad Católica de Santa María, Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa-Perú.

2 Residente de Medicina Intensiva Pediátrica, Universidad Nacional de San Agustín, Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, Arequipa-Perú.

3 Estudiante de Medicina Humana, Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa-Perú.

#### RESUMEN

El síndrome de NARP (neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa) es una encefalomielopatía de herencia ligada al cromosoma X, asociada a una mutación en el gen mitocondrial ATP6 que consiste en el cambio de una tiamina por guanina en la posición 8993 del genoma mitocondrial, determinando la sustitución del aminoácido leucina por arginina y produciendo proteínas anormales con alteración de la energía mitocondrial. El grado de severidad de los síntomas, depende del porcentaje de mitocondrias que portan la mutación y el tejido en el que se encuentre el mayor número de mitocondrias mutadas. Se presenta el caso de un paciente varón de 18 meses de edad, natural y procedente de Arequipa, quien presentó hipotonía desde el nacimiento, retraso del desarrollo psicomotor y ataxia. La sospecha diagnóstica se planteó por el proceso neurodegenerativo y la encefalomielopatía que manifestaba. El diagnóstico de Síndrome de NARP, se confirmó a través de la secuenciación del ADN mitocondrial con la identificación de la mutación en m.8993T>G en un porcentaje de 80-90%; siendo uno de los primeros casos reportados en el Perú.

**PALABRAS CLAVE:** ATP6, enfermedad mitocondrial, síndrome de NARP.

#### ABSTRACT

The syndrome of NARP (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa) is an encephalomyelopathy of inheritance linked to the X chromosome, associated with a mutation in the mitochondrial gene ATP6 that consists of the exchange of a thiamine by guanine in position 8993 of the mitochondrial genome, determining the substitution of the amino acid leucine by arginine and producing abnormal proteins with altered mitochondrial energy. The degree of severity of symptoms depends on the percentage of mitochondria that carry the mutation and the tissue in which the greatest number of mutated mitochondria are found. We present the case of an 18-month-old male patient, born in Arequipa, who presented hypotonia from birth, delayed psychomotor development and ataxia. The diagnostic suspicion was raised by the neurodegenerative process and the encephalomyelopathy that it manifested. The diagnosis of NARP Syndrome was confirmed through the sequencing of mitochondrial DNA with the identification of the mutation in m.8993T>G in a percentage of 80-90%; being one of the first cases reported in Perú.

**KEYWORDS:** NARP syndrome, mitochondrial disease, ATP6.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome NARP (del inglés *neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa*) se caracteriza por debilidad muscular proximal con neuropatía sensorial, ataxia y retinitis pigmentaria. El comienzo de los síntomas, particularmente ataxia y dificultades en el aprendizaje, tiene lugar frecuentemente en la primera infancia. Los individuos con NARP pueden permanecer relativamente estables durante años, pero a menudo pueden sufrir deterioro episódico en asociación con una enfermedad viral. El síndrome NARP se produce por mutaciones en el ADN mitocondrial. Hasta el momento, el único gen asociado con este síndrome es el gen MT-ATP6. La proporción de individuos con NARP que tienen una mutación detectable en la posición m.8993 de MT-ATP6 no se conoce, pero es probablemente mayor del 50%, siendo m.8993T>G la más común, aunque m.8993T>C también ha sido descrita. Actualmente, no hay tratamiento para los trastornos mitocondriales y el tratamiento clínico de los individuos en gran parte es sintomático. Los tratamientos empleados para modificar el proceso de la enfermedad subyacente se dividen en tres grupos: los agentes farmacológicos y nutricionales, la modificación de la composición de macronutrientes en el régimen dietético (administración de suplementos dietéticos con vitaminas y cofactores) y el tratamiento con ejercicios. Estos tratamientos incluyen: antioxidantes (coenzima Q10, idebenona, vitamina C, vitamina E y menadiona), agentes que mejoran específicamente la acidosis láctica (dicloroacetato y dimetilglicina, que es un componente del ácido pangámico), agentes que corrigen las deficiencias bioquímicas secundarias (carnitina, creatina), los cofactores de la cadena respiratoria (nicotinamida, tiamina, riboflavina, succinato y coenzima Q10) y las hormonas (somatotropina y corticosteroides).

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 18 meses de edad, natural y procedente de Arequipa; segundo hijo de padres no consanguíneos. Nacido por cesárea segmentaria por macrosomía fetal, con edad gestacional de 38 semanas, peso de 4 Kg, Talla de 50 cm, APGAR de 9-9 a los 5 y 10 minutos respectivamente. Dado de alta conjunta con la madre. Antecedentes patológicos negativos. La madre negaba hospitalizaciones previas.

El paciente acudió por consultorio externo del servicio de Pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado a los 3 meses de edad por pérdida de sostén cefálico que había logrado conseguir al mes de vida. Sin antecedentes de convulsiones u otras molestias. Al examen físico, se objetivó buen estado general, no alteraciones cardiopulmonares, ausencia de visceromegalias. En la evaluación neurológica, se encontró hipotonía muscular, debilidad muscular proximal y pérdida del sostén cefálico, así como movimientos atáxicos. Por la sospecha de una probable patología metabólica con compromiso neurológico o un error innato del metabolismo, se solicitaron los siguientes exámenes: Tamizaje neonatal: examen de 17 hidroxiprogesterona: 31.47 (VN <20). Por tener un valor elevado se repite tamizaje de 17 hidroxiprogesterona, siendo el resultado normal: 17 (VN < 20). Posteriormente, se decidió realizar tamizaje neonatal ampliado, cuyos resultados también fueron negativos. En cuanto a las pruebas metabólicas, se tomó dosaje de citrulina que reportaron valores por debajo del límite de normalidad, sugiriendo determinación cuantitativa de aminoácidos para descartar errores innatos del metabolismo (OTC, CPS, UOAT). Se realizó también el dosaje de estos aminoácidos, lo que reveló ligero aumento de éster hidroxilo C5 de Carnitina. Dentro del resto de exámenes metabólicos, se dosó alfa glucosidasa: actividad enzimática conservada. En el examen de ácidos orgánicos en orina, se encontró presencia de ácido 3 hidroxivalérico y trazas de ácido metacrómico. En el estado ácido-base, se encontró una acidosis metabólica e hiperlactacidemia: ácido láctico: 3.7 (VN: 0,55-3-1), pH de sangre venosa: 7,32, bicarbonato: 15. Los exámenes biometría hemática, perfil hepático y perfil lipídico arrojaron valores dentro de límites normales.

A los 7 meses de vida, el paciente fue referido a medicina física donde logra conseguir nuevamente sostén cefálico e iniciar deglución (Figura 1). Se mantuvo la sospecha de enfermedades de depósito y persistencia de acidosis láctica, por lo que se ampliaron exámenes. Se realizó un electrocardiograma, ecocardiograma y ecografía abdominal. Todas las pruebas se encontraron dentro de rangos de normalidad. En la evaluación oftalmológica se encontró ametropía. En los estudios neurológicos: electroencefalograma normal, potenciales evocados auditivos con hipoacusia neurosensorial leve bilateral. Se amplió las neuroimágenes con resonancia magnética de encéfalo que mostró una expansión de ventrículos laterales, sobre todo cuernos frontales,

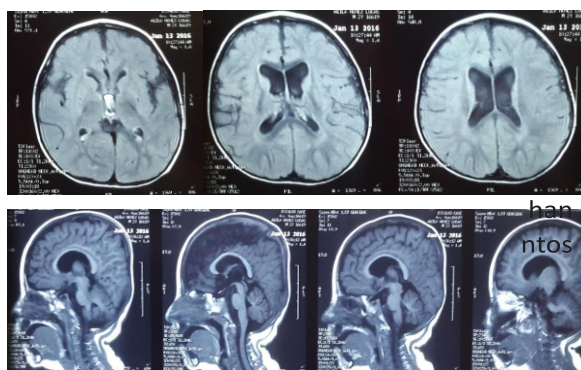
sugere de leucoencefalomalacia periventricular, además de cuerpo calloso de volumen disminuido y retardo en el patrón de mielinización para edad cronológica (Figura 2). Posteriormente, se repitió examen de ácido láctico: 3,9 con persistencia de acidosis láctica pese a encontrarse el paciente asintomático y sin ninguna patología infecciosa.



**Figura 1.** Paciente con Síndrome de NARP que acusa hipotonía, bipedestación con apoyo y marcha atáxica.

Al año de edad, el paciente ya mantenía sostén cefálico e iniciaba sedestación; pero mostraba retardo en los hitos del desarrollo psicomotor, hipotonía muscular,

ametropía, y la persistencia de hiperlactacidemia por lo que se mantuvo la sospecha de enfermedad de depósito y se le realizó tamizaje para enfermedad de Pompe y enfermedad de Gaucher, obteniéndose resultados negativos. A los 14 meses de edad, es reevaluado por el servicio de pediatría y hematología del Hospital Regional Honorio Delgado, agregándose a la sintomatología previa la incapacidad para el lenguaje y la incapacidad para la marcha. Por el cuadro sintomático y los hallazgos laboratoriales, se planteó la posibilidad de una encefalomiopatía mitocondrial; consecuentemente, se solicitó secuenciación de ADN mitocondrial, enviándose la muestra respectiva al laboratorio Medical Neurogenetic USA. El mismo que informó mutación de gen mitocondrial ATP6 en posición 8996 del genoma mitocondrial. Confirmando el diagnóstico de Síndrome de NARP y permitiendo iniciar la terapia de soporte. A la actualidad, el paciente mantiene sostén cefálico, se sienta solo desde los 19 meses de edad; sin embargo, a sus 2 años aún no camina solo y necesita apoyo por la marcha la cual es atáxica pese a las sesiones de terapia física y del lenguaje que recibe. En cuanto al lenguaje, solo realiza sonidos guturales. En cuanto al tratamiento recibe suplementos de carnitina, coenzima Q y tiamina: 100mg al día, repartidos en 3 dosis, por vía oral, además de bicarbonato de sodio: 1gr al día por vía oral.



**Figura 2.** Expansión de ventrículos laterales a predominio de cuernos frontales, sugere de leucoencefalomalacia periventricular. Cuerpo calloso de volumen disminuido y retardo en el patrón de mielinización para edad cronológica.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades mitocondriales, también conocidas como encefalomiopatías mitocondriales o afecciones de fosforilación oxidativa, son un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pacientes presentan encefalopatía y lesiones musculares.

También, otros órganos pueden dañarse, tales como el hígado, los riñones, el corazón, la retina, la médula ósea, los nervios periféricos y páncreas. Dependiendo de cuáles sean las células afectadas, los síntomas pueden incluir pérdida del control motor, debilidad y dolor muscular, desórdenes gastrointestinales y dificultades para tragar, retardo en el crecimiento, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, diabetes, complicaciones respiratorias, problemas visuales y/o auditivos, acidosis láctica, retrasos en el desarrollo y susceptibilidad a las infecciones. El ADNmt puede dañarse por los radicales libres formados en la mitocondria; así, enfermedades degenerativas

relacionadas con el envejecimiento como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, ataxia de Friedreich y las cardiopatías pueden tener relaciones con lesiones mitocondriales (1). Las células que más energía requieren en el organismo humano son las neuronas y las células musculares, las cuales se ven gravemente afectadas ante una disfunción mitocondrial. Las neuronas son particularmente sensibles a las disfunciones mitocondriales porque, de hecho, la fosforilación oxidativa es la que provee de ATP y la mitocondria, al participar también en la homeostasis celular del Ca<sup>2+</sup>, interviene decisivamente en la modulación de la excitabilidad

TABLA Nº 1

## Principales encefalomielopatías según grupo etareo y características clínicas.

	RN ó prenatal – 1 mes	1 mes – 1 año	1 año – 10 años	10 años – 20 años
<b>Síntomas y signos principales</b>	Hipotonía central o periférica	Debilidad miopática	Debilidad miopática	Debilidad miopática
– Cualquiera puede ser el de la presentación.	Encefalopatía	Retraso psicomotor	Intolerancia ejercicio	Intolerancia ejercicio
– Aislados o combinados en distintas asociaciones.	Defecto crecimiento	Defecto crecimiento	Ptosis palpebral	Oftalmoplejía
	Insuficiencia hepática	Trastorno hematológico	Oftalmoplejía	Convulsiones
	Miocardopatía	Regresión neurológica	Regresión neurológica	Atrofia óptica
	Trastorno alimentario	Convulsiones	Convulsiones	Retinitis pigmentaria
	Trastorno hematológico	Trastorno gastrointestinal	Defecto crecimiento	Regresión neurológica
	Dismorfia facial	Coma	Retraso psicomotor	Miocardopatía
	Hipoventilación	Alteraciones oculares	Ataxia	Migraña
	Apneas		Diabetes	Ataxia
	Convulsiones		Miocardopatía	Hipoacusia neurosensorial
	Microcefalia		Disfunción neurológica intermitente	
	Ptosis palpebral		Hipoacusia neurosensorial	
			Retinitis pigmentaria	
			Trastorno hematológico	
			Síndrome malabsorción	
			Otros trastornos endocrinos	
			MIERRF	
			MELAS	
			Kearns-Sayre	
			NARP	
			MNGIE	
			CPEO	
<b>Síndromes principales</b>		Leigh	Pearson	CPEO
		MILS	Miopatía	LHON
		Alpers	Miocardopatía	MERRF
		Pearson		MELAS
		Déficit benigno de la CIT-C oxidasa		Kearns-Sayre
				MNGIE
				NARP
				Leigh

Leigh. Encefalomielopatía necrosante subdura; MILS: Síndrome de Leigh con herencia materna; Alpers Poliodistrofia con crisis convulsivas recalcitrantes MERRF: Encefalopatía mioclónica con RRF; MELAS: Encefalomielopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes vasculares cerebrales; Kearns-Sayre: Oftalmoplejía externa progresiva, retinitis pigmentaria y al menos 1 de: Síndrome cerebeloso, hiperproteinorraquia o bloqueo cardíaco, con inicio antes de los 20 años; NARP: Neuropatía sensitivo-motora, ataxia y retinitis pigmentaria; MNGIE: Neuropatía gastrointestinal mitocondrial con encefalopatía; CPEO: Oftalmoplejía externa progresiva, con o sin ptosis palpebral; Pearson: Anemia siderobástica, neutropenia, trombopenia e insuficiencia pancreática exocrina; LHON: Atrofia óptica hereditaria de Leber.



neural y la transmisión sináptica. La disfunción de las mitocondrias por estrés oxidativo puede generar convulsiones epilépticas. La gran variabilidad en la presentación clínicopatológica de la patología mitocondrial es el reflejo de la complejidad estructural, funcional y genética de la cadena respiratoria. Es necesario, por lo tanto, conocer mejor sus posibles presentaciones clínicas, las alteraciones metabólicas asociadas y el protocolo de estudio indicado (1).

El síndrome de NARP (debilidad neurogénica, ataxia y retinitis pigmentosa) es un trastorno mitocondrial, resultado de una mutación puntual en el par de bases m.8993 T>C/G del genoma mitocondrial en el gen de la ATPasa6. Además de las características clínicas encapsuladas en el nombre, el fenotipo clínico también puede incluir convulsiones epilépticas, pérdida auditiva neurosensorial, deterioro cognitivo, diabetes mellitus, cardiopatía, y acidosis láctica (Tabla 1). Las mutaciones en la misma posición también pueden causar el síndrome de herencia materna de Leigh, siendo este su principal diagnóstico diferencial (2). Las mutaciones NARP/MILS no evitan el ensamblaje de la ATP sintasa monomérica, pero por electroforesis azul nativa encontramos disminuida la dimerización de la enzima mutante. Además, la síntesis de ATP como la activación de la hidrólisis de ATPs están disminuidas en las membranas mitocondriales mutantes. Los resultados confirman que la patogénesis de la enfermedad de NARP/MILS está relacionada a un bloqueo funcional del canal de protones de FO (3). El mtADN se hereda exclusivamente por vía materna. La madre trasmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero solo las mujeres lo transmiten de nuevo a la siguiente generación. Por tanto, el mtADN presenta una herencia vertical no mendeliana. Esto es debido al elevado número de copias de mtADN que contienen los óvulos, y a que las mitocondrias del espermatozoide se eliminan por un proceso activo en los primeros estadios de división celular, permaneciendo solamente las moléculas de mtADN maternas (4). No se conoce la proporción de individuos con NARP que tienen una mutación detectable en la posición m.8993 de MT-ATP6, pero es probablemente mayor del 50%, siendo m.8993T>G la más común, aunque m.8993T>C también ha sido descrita (5). Un estudio reciente de la Universidad de Kocaeli, Kocaeli, Turquía; realizado en el presente año, informó de los resultados del análisis completo del genoma mitocondrial de una familia con una mutación m.8993T>C localizada en el gen MT-ATP6 y asociada al síndrome de NARP-MILS. El estudio concluyó que esta mutación es poco frecuente y se considera clínicamente leve, pero hay una marcada

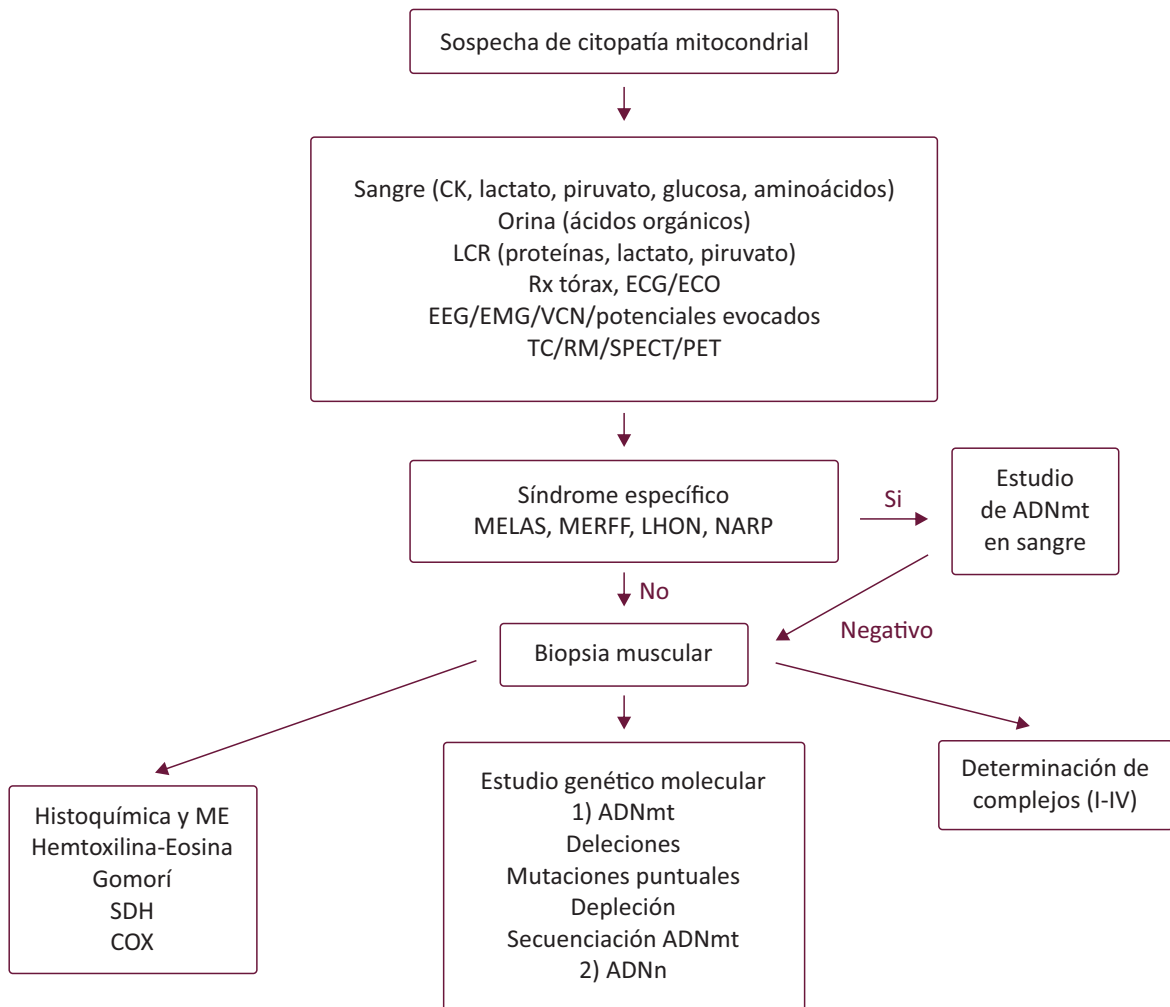
heterogeneidad clínica que varía de portadores asintomáticos al síndrome de Leigh infantil fatal (6). En nuestro reporte, se confirmó la mayor prevalencia de m.8993T>G confirmado a través de la identificación de la mutación en m.8993T>G en un porcentaje de 80-90%.

El síndrome de NARP es una condición progresiva clínicamente heterogénea caracterizada por una combinación de debilidad proximal muscular neurogénica, neuropatía sensorial motora, ataxia y retinopatía pigmentaria, se caracteriza por una gran variabilidad fenotípica.

En el caso reportado, tenemos a un Paciente varón de 18 meses que presentó hipotonía al nacimiento, luego retraso psicomotor con pérdida del sostén cefálico y posterior control a los 7 meses, y al lograr mantenerse en bipedestación presentaba ataxia, los cuales son síntomas frecuentes en este síndrome, siendo estos más claros habitualmente en la edad adulta (7). Las manifestaciones de la primera infancia a menudo describen las dificultades de aprendizaje, retraso en el desarrollo y la ataxia, como en el caso presentado, mientras que los signos oculares, debilidad muscular proximal neurogénica con la neuropatía sensorial, por lo general, se desarrollan en la segunda década de la vida. Las manifestaciones oculares son variables y van desde principios de sal y pimienta a la retinopatía retinitis pigmentosa, nistagmus, oftalmoplejía, ceguera nocturna y la pérdida visual. Otras características pueden incluir estatura baja, convulsiones, atrofia del tracto corticoespinal, depresión, demencia, apnea del sueño, pérdida de la audición o arritmias cardíacas (8). El diagnóstico diferencial incluye principalmente al síndrome de Leigh de herencia materna (MILS, como NARP parte síndrome del mismo grupo de trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial). La presencia de la mutación T8993G en el gen codificante de la subunidad 6 de la ATP sintetasa (ATP6), en este caso, aparece con un porcentaje superior al 90% (4). También pueden asociarse las mutaciones de mtDNA con una variedad de desórdenes incluso MELAS, MERRF, neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), necrosis estriatal bilateral infantil, oftalmoplejía externa progresiva, diabetes mellitus, cardiomiopatía, sordera, o muerte súbita (inexplicada) en la infancia, niñez, o madurez (9). En el caso de desear un diagnóstico prenatal, este se realiza mediante amniocentesis o muestreo de vellosidades coriónicas y el análisis citogenético si la mutación ha sido identificada en un miembro de la familia afectada. El diagnóstico genético

preimplantacional está disponible para las parejas afectadas en pocos centros. El diagnóstico se basa en criterios clínicos, electroretinograma, y las pruebas genéticas (Figura 3). La neuropatía periférica puede ser demostrada por electromiografía, mientras que una resonancia magnética puede recoger la atrofia cerebral y cerebelosa en las etapas posteriores. El lactato sérico puede ser normal o elevada (7). En nuestro reporte, se realizó una resonancia magnética donde se evidenció ventriculomegalia, atrofia cerebelar y cerebral; y en los exámenes de gasometría, la persistencia de estados de hiperlactacidemia. Por tanto, la sospecha diagnóstica

se planteó confirmándose a través de la secuenciación del ADN mitocondrial con la identificación de la mutación en m.8993T>G en un porcentaje de 80-90%. El tratamiento en la actualidad es sólo sintomático e incluye tratamiento antioxidante, anticonvulsivante, administración de bicarbonato de sodio o citrato de sodio por la acidosis metabólica con hiperlactacidemia con la que los pacientes suelen cursar; aunado al soporte psicológico y terapia física que ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados del síndrome de NARP (10).



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico de las encefalomiopatías mitocondriales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rossi, A. La Mitocondria en la Medicina Legal y Forense. Revista de la Asociación Médica Argentina, 2015; 128(3).
2. Cortés-Hernandez P., Carrozzo R., Vásquez-Memije M. Mecanismo molecular de la enfermedad de NARP/MILS por mutaciones en el canal de protones de la F1F0 ATP sintasa humana. Sociedad Mexicana de Bioquímica. 2005.
3. Mark. J. Rawle, A. J. Larnar. NARP syndrome: A 20-year follow-up. Case Report in neurology. S. KARGER AG. 2013; 5:204-207.
4. Montoya J, Lopez-Gallardo E, Emperador S, Ruiz-Pesini E. Enfermedades del ADN mitocondrial. Monografía XXXVI: Sistema mitocondrial: un reto en la medicina humana, 2013; 26: 129–154.
5. NARP, Síndrome de (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa): Mutación (T8993G). Genetaq, centro de genética molecular 2016.
6. Análisis completo del genoma mitocondrial de una familia con síndrome de NARP-MILS provocado por una mutación m.8993T>C localizada en el gen MT-ATP6. Retina Boletín Informativo. Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría, División de Neurología Pediátrica, Universidad de Kocaeli, Kocaeli, Turquía.
7. Santorelli F, Tessa A. Neuropathy ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome. Orohant 2004; 1:1-4.
8. Duno M, Wibrand F, Baggesen K, Rosenberg T, kjaer N, Frederiksen A. Una nueva mutación mitocondrial m.8989G> C asociado a la neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa - El síndrome NARP. Gene, 2013; 515(2): 372-375.
9. Alcaine M, Solano A, Playan A, Vilaseca M, Marti M, Lopez-perez M, et al. Reporte de un caso: Síndrome de NARP producido por una mutación T~G de novo en la posición 8993 del DNA mitocondrial human. QUIMICA CLINICA 2001: 20 (2) 64-66.
10. BLok R, Gook D, Thorburn D, Dahl H. Skewed segregation of the mtADN nt 8993 (T>G) mutation resulting in Leigh syndrome. Am J Hum Genet 1997; 60: 1495 - 501.

## Correspondencia

Susel A. Benavente Talavera  
E-mail: lyzyu\_6@hotmail.com

**Fecha de recepción:** 10 de julio de 2018

**Fecha de aceptación:** 15 de noviembre de 2018