

Citopatías Mitocondriales.

Imágenes y Revisión.

Ruíz-Sandoval JL¹, García-González U¹, Ochoa Plascencia MR²,
Corona Figueroa MV², Gutiérrez-Aceves AG³, León-Jiménez C³,
Barrinagarrementería F⁴.

RESUMEN

La naturaleza ha heredado a los seres humanos una doble dote génica: el genoma nuclear (DNAn) y el genoma mitocondrial (DNAm). Lo conocido del primero ha llenado de alegría a la comunidad científica y a la población entera por la posibilidad de curación de cientos de enfermedades, sin embargo, a la vez la aterroriza por el riesgo latente de su manipulación perversa. Respecto al genoma mitocondrial, éste había sido ignorado o subestimado hasta años recientes. Es posible no recordar durante el bachillerato y universidad los términos "herencia matrilineal", "mitocondriopatía", "DNAm", entre otros; aunque parcialmente rememoramos el ciclo de Krebs, producción de energía en forma de ATP (adenosin trifosfato) y aspectos básicos de la cadena respiratoria. Es por ello que esta revisión introduce al lector a un nuevo mundo de enfermedades sistémicas y neurológicas secundarias a disfunción del DNAm llamadas "Citopatías Mitocondriales" (CM), haciendo énfasis en casos e imágenes de una de sus formas más representativas: la "encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios stroke-like" (MELAS).

Rev Mex Neuroci 2002; 3(4):191-204

Mitochondrial cytopathies. Images and review.

ABSTRACT

Nature has given a double inheritance to human beings: the nuclear genome (DNAn) and mitochondrial genome (DNAm). The knowledge of the genome has filled the scientific community and the whole population in joy because of the possibility of cure of many diseases, nevertheless, there is the latent risk of a parrerse manipulation. About the mitochondrial genome, this has been ignored or underestimated until recent years. It is easy to forget the concepts of "matrilinear inheritance", "mitochondriopathy". "DNAm" among others as well as the Krebs cycle, production of energy as ATP and basic aspects of respiratory chain. Those are the reasons of this review, wich introduces the reader to a new world of systemic and neurological diseases secondary to the dysfunction of DNAm, called mitochondrial cytopathies, enfhasizing cases and images in one of the most representative clinical forms: the mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like events (MELAS).

Rev Mex Neuroci 2002; 3(4): 191-204

INTRODUCCIÓN

La mitocondria es la principal fuente de energía intracelular de los mamíferos al producir el 90% del ATP. Cada célula posee cientos de mitocondrias y cada una de ellas a su vez un mitocondrion con 2 a 10 genomas. Este genoma es único y es heredado exclusivamente por la madre, ya que al momento de la fecundación las mitocondrias del padre contenidas en el espermatozoide se pierden al "amputarse" el cuello y cola del mismo^{1,2}. Así, el 100% del DNAm contenido en el óvulo pasa al hijo o hija sin importar el sexo determinando así el patrón de herencia "matrilineal".

El DNA mitocondrial (DNAm) es una molécula circular doble de 16,569 pares de nucleótidos (16.5 kb ó kilobases), que contiene 37 genes que codifican para 22 RNAs de transferencia, 2 RNAs ribosomales y 13 subunidades claves de la cadena respiratoria y del sistema de fosforilación oxidativa (7 subunidades del Complejo I, una subunidad del Complejo III, 3 subunidades del Complejo IV ó citocromo oxidasa y 2 subunidades del Complejo V ó ATP sintetasa). Estas subunidades son sintetizadas dentro del mitocondrion en donde son ensambladas junto con su contraparte nuclear (estas últimas son codificadas por el DNAn, sintetizadas en el citoplasma y transportadas dentro de la mitocondria)²⁻⁵. Es decir, la actividad mitocondrial está bajo control tanto del DNAn como del DNAm, dando lugar a CM con patrones de herencia "matrilineales" típicos, así como a CM con herencia clásica "mendeliana"^{3,4,6} (ver apéndice).

Esta armonía sin embargo se ve afectada por factores endógenos y exógenos originando decenas de mutaciones del DNAm (puntuales, deleciones, inserciones y depleciones). Entre las causas de

¹ Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

² Instituto Nacional de Ciencias de la Nutrición, México, D.F.

³ Hospital General de Zapopan, Jalisco.

⁴ Hospital Angeles, Queretaro.

Correspondencia: Dr. José Luis Ruíz Sandoval

Teléfono: (3) 613-4016 Fax: (3) 825-2741

Hospital Civil de Guadalajara, Hospital 278, Col. El Retiro Torre de Especialidades 8vo piso.

Servicio de Neurología y Neurocirugía.

Guadalajara, Jalisco, C.P. 44280, México.

E-mail: jorusan@mexis.com

mutación endógenas existe la incorporación errónea de nucleótidos por la polimerasa de DNA durante la replicación (infidelidad de 1 en 30,000), el estrés oxidativo (radicales superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo), deaminación de nucleótidos (citosina-guanina por timidina-adenina v.gr) y mecanismos de depurinación insuficientes^{1,5}. Los factores exógenos incluyen susceptibilidad del DNAm a agentes alquelantes, radiaciones ultravioletas, radiaciones ionizantes, rayos X y fármacos como la zidovudina (que produce incluso una miopatía con fibras rojas rasgadas)¹.

Las mutaciones del DNAm deben ser corregidas por complejos mecanismos de excisión y transferencia (los sitios dañados son excindidos, removidos, transferidos y sustituidos por las formas correctas), sin embargo, estos mecanismos son bastante ineficientes (10 a 17 veces menos efectivos comparados a los que reparan mutaciones del DNAn)^{1,3,4}.

Fisiopatología : En las CM coexisten en la misma célula un DNAm salvaje o normal y un DNAm mutante, dando lugar a una heteroplasmia tisular. Al momento de la división celular la proporción de ambos DNAm determina el genotipo y el fenotipo mitocondrial de las células hijas por un mecanismo de segregación replicativa.

El fenotipo mitocondrial (clínico) esta dictado por un "umbral efector", es decir, que el fenotipo mutante se expresa cuando el DNAm "mutante" alcanza un determinado valor en la célula heteroplásmica. Por ejemplo: cuando es menor al 25% el sujeto puede ser asintomático, alrededor del 50% presentarse de forma incompleta o benigna y siendo mayor al 75% expresarse de forma florida³⁻⁵.

Esta heteroplasmia celular-tisular explica la heterogeneidad clínica en el sujeto afectado y en sus familiares. Esta situación se complica dado que una misma mutación puede originar diversos fenotipos y diversas mutaciones pueden originar la misma expresión clínica⁶.

Las CM comprometen especialmente a los tejidos muscular y cerebral por su alto metabolismo oxidativo, de ahí que se les identifique más frecuentemente como "encefalomiopatías". A la fecha decenas de CM han sido reportadas⁶ (ver Apéndice), siendo las más representativas el síndrome de Kearns-Sayre (SKS), la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF), EL MELAS, la enfermedad de Leber, la oftalmoplejía progresiva externa y el síndrome de Alpers^{4,7,8}.

De acuerdo a su evolución, las CM son padecimientos crónicos progresivos con exacerbaciones intermitentes, recurrentes, alternantes y multisistémicas. Más aun, en años recientes varias enfermedades "degenerativas" como el Parkinson y algunas demencias se consideran en gran parte debidas a fallas mitocondriales por las alteraciones en la síntesis proteica, insuficiencia en los mecanismos de reparación y por el deterioro en la función respiratoria mitocondrial parcial o total^{1,2,5}.

Con estos antecedentes deseamos presentar una serie de casos con diagnóstico de MELAS, aclarando que lo único que falta en los mismos es el estudio genético molecular que los tipifique.

REPORTE DE CASOS

Paciente 1: Masculino de 24 años. A los 15 años inició con deterioro mental, crisis convulsivas, cefalea tipo migraña y disminución progresiva de la agudeza visual. Una o dos veces al año presentaba recaídas graves autolimitadas de 1 a 4 semanas caracterizadas por somnolencia, estupor, fiebre, meningismo y déficit motor alterno. Desde sus primeros ingresos al hospital se documentó la presencia de retinosis pigmentaria, visión tubular y neuropatía sensorimotora axonal, así como acidosis láctica sérica e incremento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante las exacerbaciones. En el último ingreso acudió por estupor y hemiparesia derecha. Se realizó tomografía de cráneo la cual en fase simple fue anormal por borramiento de surcos en hemisferio izquierdo, pérdida de interfase córtico-subcortical y obliteración de la cisura de Silvio.

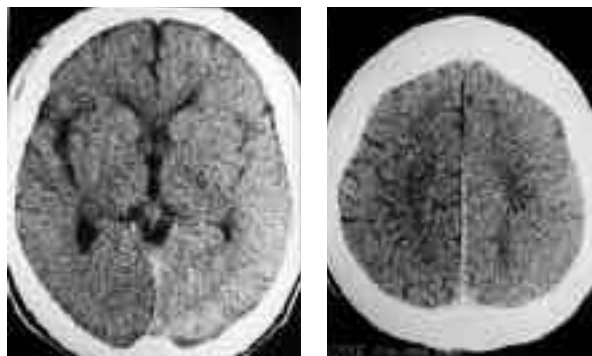


Figura 1a, 1b: TAC simple de cráneo con borramiento de surcos en hemisferio izquierdo, pérdida de interfase córtico-subcortical y obliteración de la cisura de Silvio.

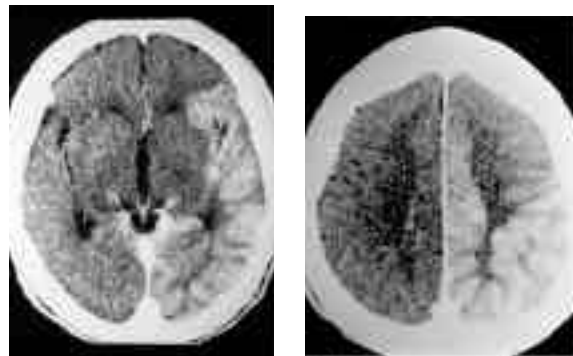


Figura 1c, 1d: TAC contrastada con reforzamiento giral o serpengiforme, cortical y subcortical en más de un territorio arterial.

miento de surcos en hemisferio izquierdo, pérdida de la interfase córtico-subcortical y borramiento de la cisura de Silvio (figuras 1a y 1b). Al aplicar contraste se obtuvo un reforzamiento "giral", "cortical y subcortical", "serpengiforme" en territorio de la arteria cerebral anterior, media y posterior izquierda sin efecto de masa sobre la línea media (figuras 1c y 1d). La resonancia magnética (IRM) al 8° día evidenció en T2 lesiones hipointensas "giriformes" frontotemporales y parieto-tálamo-occipitales izquierdas, así como opérculo-insular derechas (figura 1e). La IRM mostró además efecto de masa con desplazamiento moderado de la línea media y "necrosis" laminar cortical. Los estudios de TAC e IRM fueron normales a los 2 meses. El diagnóstico presuntivo inicial fue de porfiria aguda intermitente. La evolución del paciente ha sido tórpida con múltiples recaídas y empeoramiento neurológico.

Paciente 2: Femenina de 22 años (Hermana de paciente 1). Presentó desde los 17 años deterioro mental, ataxia, disminución de la agudeza visual, cefalea, crisis convulsivas y estados confusionales intermitentes sin déficit motor. Desde su primer ingreso se detectó microcefalia y retinosis pigmentaria (figura 2a). Los estudios seriados de TAC e IRM mostraron lesiones corticales evanescentes bi-hemisféricas tipo infarto o "stroke-like". El diagnóstico inicial también fue de porfiria aguda intermitente.

Paciente 3: Masculino de 19 años. A los 13 años inició con síndrome convulsivo, migraña, deterioro mental y abandono de escuela. Internamiento en Clínica particular tres meses previos por cuadro agudo febril, confusión, ceguera y hemiparesia derecha que recuperó por completo. Fue

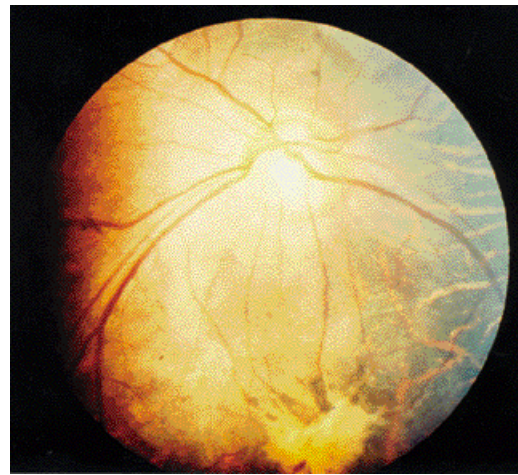


Figura 2a: Fondo de ojo que muestra espículas óseas, depósitos de pigmento y atrofia de retina (retinosis pigmentosa).

diagnosticado como encefalitis herpética y tratado con aciclovir. En el seguimiento se diagnostica demencia, retinosis pigmentaria y ataxia. La TAC en fase subaguda evidenció lesiones isquémicas "stroke-like" bi-hemisféricas evanescentes en los estudios de control (figura 3a). La biopsia de músculo gastrocnemio derecho reportó miopatía con fibras rojas rasgadas (figura 3b).

Paciente 4: Masculino de 23 años. Tiene tres hermanos con sordera y una hermana con ceguera y diabetes mellitus juvenil. Inició a los 15 años con sordera progresiva, retraso mental, crisis convulsivas, cataratas bilaterales y ataxia. En 1997 ingresó a Hospital por estado confusional agudo y hemiparesia derecha que recuperó en 4 días. La RM a los 15 días mostró lesiones corticales "giriformes" bi-

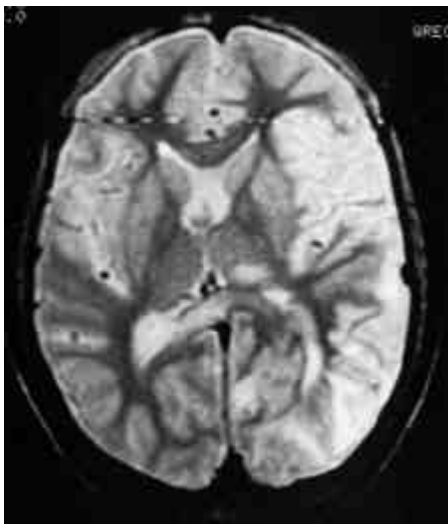


Figura 1e: RM axial en T2 que muestra lesión "stroke-like" hemisférica izquierda con efecto de masa moderado.

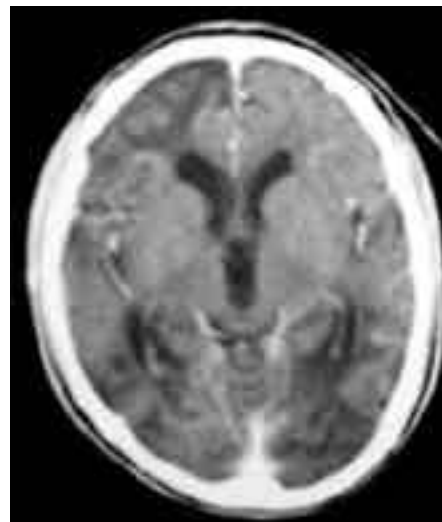


Figura 3a: TAC simple de cráneo en fase subaguda que evidenció lesiones isquémicas "stroke-like" bi-hemisféricas de predominio posterior.

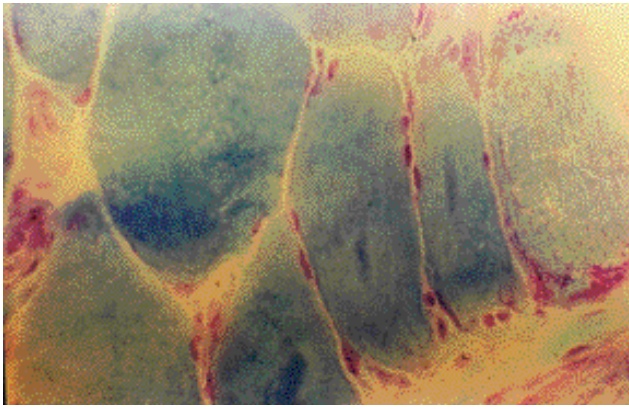


Figura 3b: Biopsia de músculo con técnica de Tricromo de Gomori positiva a fibras rojas rasgadas.

hemisféricas (figura 4a). Al aplicar contraste IV se evidenciaron lesiones corticales y subcorticales bi-hemisféricas aunque de predominio izquierdo, con datos de tumefacción o de masa con vector de desplazamiento de izquierda a derecha, además de reforzamiento pial (figura 4b). La TAC mostró calcificaciones ganglionares simétricas en pálido y putamen. Se sospechó en CM desde su ingreso como síndrome otro-displásico.

Paciente 5: Mujer de 22 años. Inició a los 19 años con crisis convulsivas generalizadas. A partir de los 20 años tiene episodios autolimitados en días a semanas de fiebre, cefalea, confusión y trastornos motores alternos. Entre las recaídas sus familiares confirman deterioro mental con abando-

no de labores en fábrica de autopartes. El último ingreso a nuestro hospital ocurrió por status epiléptico parcial motor izquierdo yugulado a las dos horas, además de febrícula, temblor de acción, estado confusional prolongado y hemiparesia izquierda. El laboratorio al ingreso confirmó acidosis láctica sérica y aumento de proteínas en LCR (99 mg/dl). La RM mostró lesiones serpingiformes cortico-subcorticales derechas fronto-temporo-parieto-occipitales e insular izquierda sin efecto de masa (figura 5a). Dichas lesiones desaparecieron en la RM de control a los 35 días (figura 5b). En fase aguda se realizó también estudio de SPECT (Single Photon Emisión Cerebral Tomography-99mTc-HMPAO), siendo anormal por hiperperfusión hemisférica cortical y subcortical derechas (figura 5c). La biopsia de músculo fue incierta para fibras rojas rasgadas. El diagnóstico inicial fue de intoxicación por metales pesados (todos fueron normales).

Paciente 6: Masculino de 28 años con historia de migraña, disminución progresiva de agudeza visual y crisis convulsivas desde la adolescencia. Ingresó al hospital por amaurosis bilateral súbita, confusión y caída con trauma craneal. Se detectó acidosis láctica sérica e hiperproteínorraquia con linfocitosis mononuclear leve. La RM mostró lesiones estriato-insulares bilaterales evanescentes "en espejo" en los estudios de control. Durante el internamiento la cefalea se hizo mas intensa ameritando el uso de manitol y esteroides. Se egresó sin recuperación de la agudeza visual. El diagnóstico de ingreso fue trauma craneoencefálico.

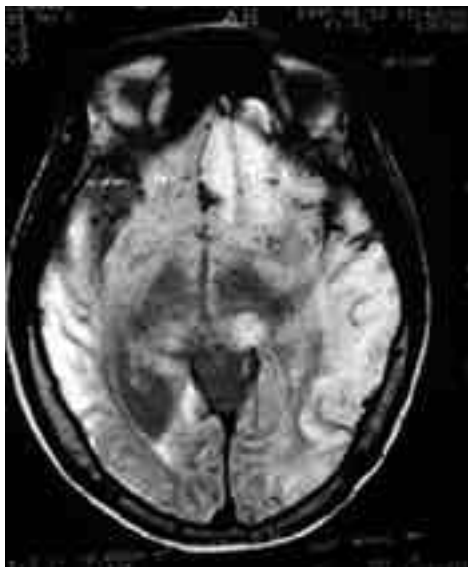


Figura 4a: RM axial (intensidad de protones) en fase subaguda que muestra lesiones corticales "giriformes" bilaterales.

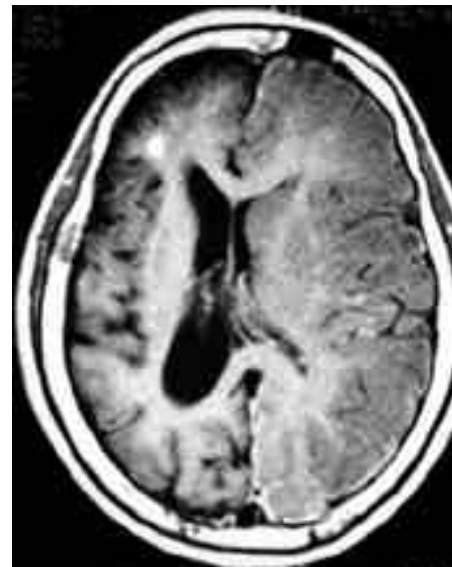


Figura 4b: RM axial con gadolinio que muestra tumefacción de hemisferio izquierdo con efecto de masa sobre la línea media, además de piel.

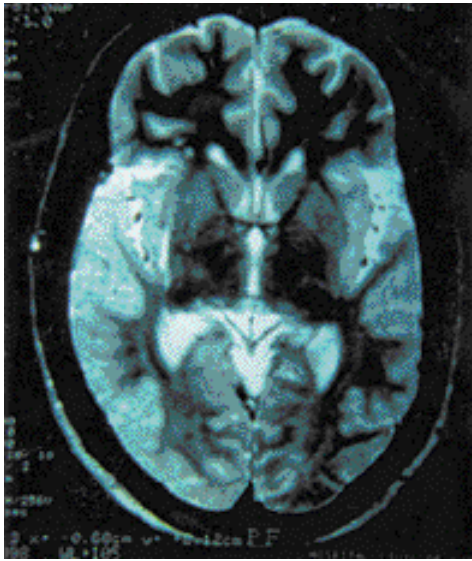


Figura 5a: RM axial en T2 con lesiones serpengiformes córtico-subcorticales fronto-temporo-parieto-occipitales derechas e insular izquierda sin efecto de masa.

MELAS

Historia: Los primeros casos de MELAS fueron reportados en 1975 de forma independiente por Gardner-Medwin, Shapira y Koenigsberger⁹. Siete años después Rowland identificó cinco casos similares con fibras rojas rasgadas en biopsia de músculo, llamando a este síndrome "miopatía mitocondrial, encefalopatía y acidosis láctica". Pavlakis en 1984 refiere que son los episodios *stroke-like* el hallazgo clínico distintivo¹⁰. En 1990 Goto y cols. reportaron la primera mutación puntual mitocondrial asociada al síndrome en el nucleótido 3243 (MELAS 3243), gen mitocondrial para la leucina del RNA de transferencia (RNA_t Leu {UUR}).

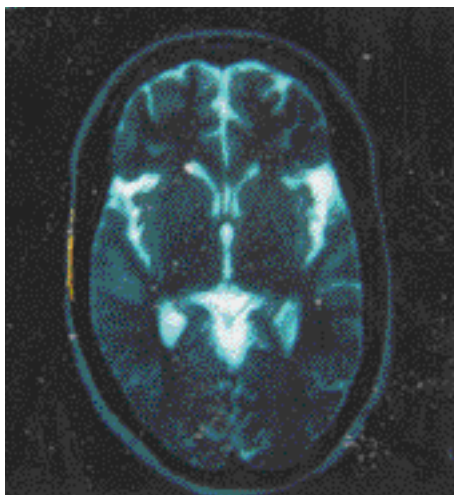


Figura 5b: RM de control a los 35 días con resolución y evanescimiento de las lesiones previas.

En este caso existe una transición de adenina por guanina². Desde entonces muchas otras mutaciones han sido reportadas (ver apéndice).

Epidemiología. El MELAS tiene distribución mundial. No se le conoce predilección étnica.

Fisiopatología. Cuando a nivel tisular ocurre un déficit en la fosforilación oxidativa, la pérdida en la utilización de oxígeno crea una condición de "isquemia incompleta" ya que existe anoxia tisular en presencia de un aporte sanguíneo intacto. El aporte sostenido de glucosa a los tejidos favorece la glucólisis continua, incrementando los niveles de lactato con el consecuente daño celular¹¹. El grado y naturaleza de las lesiones focales puede relacionarse al número de células afectadas por unidad de tiempo. Así, el daño rápido a una gran cantidad de células puede explicar la naturaleza infartante "like" del MELAS. Las alteraciones en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral pueden representar un factor agravante¹¹⁻¹³. Se ha postulado también que el daño de las mitocondrias de las células endoteliales de la microvasculatura cerebral sean responsables de los *stroke-like*¹⁴. Bogousslavsky y cols. sugieren que la afección cerebral es secundaria a isquemia o a embolismo por la cardiomiopatía acompañante¹⁵.

Cuadro clínico. Para hacer el diagnóstico clínico de MELAS son necesarios los siguientes hallazgos:

- 1.- Episodios *stroke-like* antes de los 40 años de edad (pueden presentarse después).
 - 2.- Encefalopatía caracterizada por crisis convulsivas, demencia o ambas.
 - 3.- Evidencia de miopatía mitocondrial con acidosis láctica, fibras rojas rasgadas o ambas.
- Además, para confirmar el diagnóstico al menos dos de los siguientes hallazgos deben estar presentes:
- a.- Desarrollo normal temprano
 - b.- Cefalea recurrente
 - c.- Náuseas y vómitos recurrentes y prominentes.
- Otros hallazgos no cardinales incluyen:

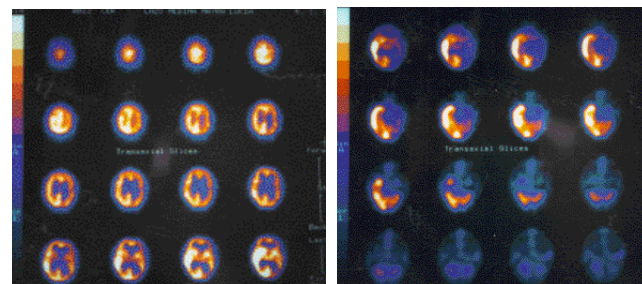


Figura 5c: Estudio de SPECT (99mTc-HMPAO) en fase aguda anormal por hiperperfusión hemisférica córtico-subcortical derecha.

Intolerancia al ejercicio, hipertermia, debilidad, fatiga muscular, mioclonos, ataxia, alteración fluctuante del estado de conciencia, agitación, confusión, agresividad, franca psicosis, somnolencia e inclusive coma episódico, atrofia de nervio óptico, microcefalia, retinopatía pigmentaria, talla corta, oftalmoplejía, diabetes mellitus, hirsutismo, nefropatía y sordera neurosensorial. La cefalea es de características migrañosas, siendo muy intensa y asociada a letargia durante la fase aguda¹⁰. Las alteraciones asociadas al *stroke-like* dependen de las áreas afectadas (motora, visual, sensorial, del lenguaje, cerebelosa, etc). Las alteraciones cardiológicas incluyen pre-excitación y bloques de conducción.

Las recaídas y evolución hasta las fases infartantes-*like* suelen ser precipitadas por alguna enfermedad febril intercurrente.

Bases biológicas. Casi todos los casos reportados de MELAS son secundarios a mutaciones "puntuales" (ver apéndice)⁶. La más frecuente de estas mutaciones es la transición de adenina a guanina en el nucleótido 3243 del RNA^t Leu (UUR)². Esta mutación se encuentra en 80-90% de los casos^{2,16}. Mutaciones menos frecuentes se localizan en los nucleótidos 3271 y 3291, en la subunidad ND4, nucleótido 11084 (misma mutación para la neuropatía óptica hereditaria de Leber "NOHL") y en el complejo I de la cadena respiratoria (sustitución de Adenina-Guanina por Treonina-Alanina)^{2,16}.

La mutación 3243 como ya se mencionó, no es específica del fenotipo MELAS, ha sido reportada además en pacientes con Oftalmoplejía Progresiva Externa (OPE3243)¹⁷, familiares oligosintomáticos o asintomáticos de pacientes con MELAS, sordera-diabetes heredada de la madre y diabetes mellitus aislada^{3,18}. Las más de las veces ocurre sin embargo un síndrome de traslapamiento, en donde se llenan criterios para MELAS pero predominan los otros fenotipos o viceversa.

El mecanismo por el cual los defectos del DNAm^t produce lesiones histológicas es desconocido. Cultivos de células musculares con la mutación MELAS-3243 confirman las alteraciones respiratorias. Estudios con la línea celular rho-O que crece en ausencia de DNAm^t al ser repobladas en 95% de MELAS-3243 muestran decrementos en la tasa de síntesis de proteínas, bajos niveles de productos de traslación mitocondrial, reducido consumo de oxígeno e incremento en la cantidad de fragmentos de RNA no procesado conteniendo el gen mutante (designado RNA-19)¹⁹.

Patología. La biopsia de músculo es anormal a la tinción de tricoma de Gomori evidenciando las

fibras rojas rasgadas, cuya presencia en las regiones sub-sarcolémicas de las fibras musculares se debe al acúmulo mitocondrial, proliferación de elementos mitoncodriales y de fibras granulares degeneradas. La tinción histoquímica de succinato dehidrogenasa revela un mayor oscurecimiento de las fibras, lo cual equivale a las fibras rojas rasgadas. Estudios ultraestructurales confirman un incremento en el número de mitocondrias, así como mitocondrias anormales con inclusiones paracristalinas. Las tinciones del Citocromo C oxidasa muestran pocas fibras con pérdida de su actividad histoquímica¹⁴. Otro hallazgo distintivo del MELAS es la reacción fuertemente positiva al succinato dehidrogenasa de los vasos sanguíneos.

A nivel cerebral los estudios de biopsia y autopsia son compatibles con una encefalopatía espongiiforme⁴. Las lesiones corticales muestran amplias áreas de necrosis, pérdida neuronal, cromatolisis central, degeneración neuronal, gliosis y formaciones microquísticas (estado esponjoso); en algunos casos encefalomalacia del manto cortical con desmielinización²⁰. Estos hallazgos se describen también en el cordón posterolateral de la médula espinal¹². La sustancia blanca subcortical puede verse afectada, pero la sustancia blanca más profunda generalmente se conserva. Depósitos de minerales de calcio y hierro son frecuentes en los ganglios basales, globo pálido, tálamo, núcleo dentado, mesencéfalo y pared de vasos sanguíneos cerebrales^{9,12,21}. Otras regiones que pueden afectarse incluyen a los núcleos del puente y olivas inferiores.

Hallazgos de laboratorio y gabinete. Ante la sospecha de CM y de MELAS deben solicitarse exámenes de rutina con biometría hemática completa, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, nitrógeno ureico, creatinina, lactato y piruvato. Estos exámenes pueden revelar disfunción hepática o renal. En fase aguda, el lactato y el piruvato en sangre arterial en reposo se encuentran por lo general elevados y después de un ejercicio moderado los niveles se incrementan dramáticamente. Los niveles en reposo persisten entre 1.4 y 2.1 mM en los 2 meses siguientes al ataque (normal .5 a 2.2 nM/L)¹⁰. El lactato y el piruvato en LCR se encuentran también aumentados. Hay también elevación de la Creatininas, deshidrogenasa láctica y transaminasas durante la fase aguda en algunos casos¹⁰.

El líquido cefalorraquídeo puede ser anormal en las recaídas con incremento de proteínas (menos de 100 mg/dl). Las alteraciones en la biopsia de músculo ya se mencionaron.

El ECG suele ser anormal por pre-excitación y bloqueo cardíaco incompleto. El EEG suele mostrar

ondas y puntas periódicas pequeñas o trazos lentos focales o generalizados^{22,23}. La EMG y las VCN son compatibles con procesos miopáticos, aunque un componente neuropático puede estar presente.

Los hallazgos de TAC incluyen atrofia cerebral y cerebelosa, áreas de hipodensidad hemisférica con reforzamiento lineal, giriforme, cortical, importante al contraste, así como efecto de masa leve y calcificación de ganglios basales^{20,21,23}. Otras alteraciones incluyen "luminiscencias" en sustancia blanca y gris. Todas las lesiones eventualmente desaparecen con el seguimiento, siendo importante hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades inflamatorias y desmielinizantes como la encefalomyelitis y el neuro-Behchet²⁰. La RM muestra en fase aguda ruptura de la barrera hematoencefálica secundaria al daño del endotelio microvascular explicando el efecto de masa y de tumefacción²⁰.

Las lesiones *stroke-like* evidenciadas por TAC o RM comprometen varios territorios arteriales a la vez, predominando en el posterior, no guardan relación con la expresión clínica y de manera característica desaparecen a las pocas semanas en los estudios de control^{20,24}. La angiografía cerebral y la angioresonancia magnética suelen ser normales^{20,24}.

Respecto a los estudios funcionales, el SPECT y PET (tomografía por emisión de positrones) éstos revelan áreas focales de hiperperfusión durante la fase aguda de la enfermedad y de hipoperfusión en la asintomática^{25,26,27}.

El DNAmT de leucocitos periféricos, sedimento urinario, biopsia de músculo y de tejido cerebral puede ser examinado para detectar posibles mutaciones. El examen genético es rápido y accesible en 24 a 36 horas, debiendo practicarse aún en áreas de urgencias neurológicas evitando procedimientos diagnósticos y terapéuticos riesgosos (uso de aciclovir, esteroides, biopsia cerebral, etc)^{5,22}.

Diagnóstico diferencial. Deben excluirse otras causas de infarto cerebral en joven: arritmias cardíacas, vasculopatía no aterosclerosa, anemia de células falciformes, cáncer, trombosis venosa, enfermedad de Moyamoya, migraña complicada y homocistinuria. Al inicio es difícil descartar encefalitis banal, encefalitis herpética o encefalomyelitis diseminada subaguda²². Por el antecedente de migraña, los pacientes pueden diagnosticarse con migraña con aura prolongada, migraña de la basilar o hemipléjica.

Pronóstico. La enfermedad progresa por años con deterioros episódicos relacionados a las recaídas "infartantes". El curso varía de paciente a paciente. La edad de muerte es variable y se ha reportado entre los 10 a 35 años, sin embargo, hay pacientes vivos en la sexta década de la vida¹⁶. La severidad de la enfermedad depende probablemente del umbral efector y de la distribución tisular de la mutación. Los pacientes con una edad de inicio más joven tienden a tener un curso más severo.

Tratamiento. No hay tratamiento para este defecto genético. La ubiquinona (coenzima Q10) a 50 ó 100 mg tres veces al día y la l-carnitina 1000 mg tres veces al día, han sido usadas para mejorar la función mitocondrial. La idebenona (Lucebanol®) a 30 mg tres veces al día, puede ser de utilidad, ya que es un compuesto similar a la Coenzima Q10 con la ventaja de atravesar la barrera hematoencefálica. El dicloroacetato inhibe a la piruvato-deshidrogenasa reduciendo los niveles de lactato. Es efectivo sobre todo en la acidosis láctica de inicio en el adulto a 100 mg/kg/día en dos dosis y posteriormente a 500 mg/día por 1-2 meses. La riboflavina, tiamina (100 mg/día), vitamina E y C pueden ayudar a mejorar algunos síntomas. El bicarbonato de sodio es inefectivo. Las crisis convulsivas responden a la terapia convencional sin un régimen de elección. En algunos reportes se han empleado esteroides con respuesta parcial^{22,28}.

Consejo genético. La infertilidad limita los embarazos en estos pacientes. Sin embargo, las mujeres con mutaciones puntuales del DNAmT pueden transmitir esta mutación a sus hijos. Las pruebas prenatales en el feto pueden ser de utilidad, sin embargo no hay información al respecto en la literatura.

Conclusiones. Las CM empiezan a diagnosticarse con mayor frecuencia en nuestro medio a pesar de la falta de infraestructura para el estudio del DNAmT. Un alto índice de sospecha clínica asociado a estudios de imagen, de laboratorio e histopatológicos son por el momento el apoyo pertinente y los casos reportados deben ser considerados como "probables o posibles". Muy seguramente mutaciones "novedosas" del DNAmT aguardan su confirmación en pacientes mexicanos. Urge la preparación de especialistas en este campo en nuestro país.

**Apéndice: Tomado de Serenella S (con permiso) y actualizado hasta Mayo 2002.
Citopatías Mitocondriales (1)**

Enfermedad	Mutación del DNA Mitocondrial	Localización genética	Modo de herencia	Referencias
Citopatías mitocondriales asociadas con mutaciones y defectos del DNA mitocondrial:				
KSS	Delección larga única		Esporádica	Holtet al. (1988) Zeviani et al. (1988)
	Delecciones en tandem Duplicación		Esporádica	Poulton et al. (1989)
Pearson's síndrome (±KSS)	Delección larga única		Esporádica	Rotig et al. (1989) McShane et al. (1991)
Pearson's s./multisistemas PEO	Delección-duplicación		Esporádica	Superti-Furga et al. (1993)
	Delección larga única		Esporádica	Holt et al. (1988) Moraes et al. (1989) Moraes et al. (1993c)
	Mutación puntual nt-3243 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	
	Mutación puntual nt-4274 T-C	tRNA-Ile	Esporádica (?)	Chinnerry et al. (1997u)
	Mutación puntual nt-4285 T-C	tRNA-Ile	Materna	Silvestri et al. (1996)
	Mutación puntual nt-4309 G-A	tRNA-Ile	Esporádica (?)	Franceschina et al. (1995)
	Mutación puntual nt-5692 A-G	tRNA-Asp	Materna	Seibel et al. (1994)
	Mutación puntual nt-5703 G-A	tRNA-Asp	Materna	Moraes et al. (1993b)
	Mutación puntual nl-12311 T-C	tRNA-Leu(CUN)	Materna	Hattori et al. (1994)
	Mutación puntual nt-12315 G-A	tRNA-Leu(CUN)	Esporádica	Fu et al. (1996)
PEO/mioclonus	Mutación puntual nt-8342 G-A	tRNA-Lys	Esporádica	Tiranti et al. (1999)
Multisistemas/PEO	Mutación puntual nt-3256 C-T	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Moraes et al. (1993b)
PEO/esclerosis múltiple	Mutación puntual nt-4298 G-A	tRNA-Ile	Esporádica (?)	Taylor et al. (1998)
PEO, miopatía, Muerte súbita MELAS	Mutación puntual nt-3251 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Sweeney et al. (1993)
	Mutación puntual nt-583 G-A	tRNA-Phe	Esporádica (?)	Hanna et al. (1998a)
	Mutación puntual nt-1642 G-A	tRNA-Val	Materna	Taylor et al. (1996)
	Mutación puntual nt-3243 A-G	tRNA-Leu(UUJR)	Materna	Goto et al. (1990) Kohayashi et al. (1990)
	Mutación puntual nl-3252 A-G	tRNA-Leu(UUJR)	Materna	Morten et al. (1993)
	Mutación puntual nt-3260 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Nishino et al. (199Aa)
	Mutación puntual nt-3271 T-C	tRNA-Leu(UUJR)	Materna	Goto et al. (1991)
	Mutación puntual nt-3291 T-C	tRNA-Leu(UUR)	Maternal	Goto et al. (1994)
	Mutación puntual nt-5814 A-G	tRNA-Cys	Materna	Manfredi et al. (1996)
	Mutación puntual nt-9957 T-C	COX III	Materna	Manfredi et al. (1995a)

Citopatías Mitocondriales (2)

Enfermedad	Mutación del DNA Mitocondrial	Localización genética	Modo de herencia	Referencias
Citopatías mitocondriales asociadas con mutaciones y defectos del DNA mitocondrial:				
	Mutación puntual nt-13513 G-A	ND5	Materna	Santorelli et al. (1997a)
MERRF	Deleción larga única		Esporádica	Campos et al. (1995)
	Mutación puntual nt-8344 A-G	tRNA-Lys	Materna	Schofner et al. (1990)
	Mutación puntual nt-8356 T-C	tRNA-Lys	Materna	Silvestri et al (1992)
MERRF/MELAS	Mutación puntual nt-8363 G-A	tRNA-Lys	Materna	Ozawa et al. (1997)
	Mutación puntual nt-7512 T-C	tRNA-Ser(UCN)	Materna	Nakamura et al (1995)
	Mutación puntual nt-8356 T-C	tRNA-Lys	Materna	Zaviani et al. (1993)
Parkinsonismo/MELAS	Deleción de 4-bp nt-14787	Cyt b	Esporádica	De Coo et al. (1999)
NARP	Mutación puntual nt-8993 T-G	ATPase 6	Materna	Holt et al. (1990)
NARP/MILS	Mutación puntual nt-8993 T-C	ATPase 6	Materna	De Vries et al. (1993)
	Mutación puntual nt-8993 T-G	ATPase	6 Materna	Frver et al. (1994)
	Mutación puntual nt-9176T-C	ATPase	6 Materna	Campos et al. (1997b)
MILS	Mutación puntual nt-8993 T-G	ATPase	6 Materna	Tatuch et al. (1992)
	Mutación puntual nt-8993 T-C	ATPase	6 Materna	Schoffner et al. (1992)
	Mutación puntual nt-8993 T-C	ATPase	6 Materna	Santorelli et al. (1994)
MILS de inicio adulto	Mutación puntual nt-1644 G-T	tRNA-Val	Materna	Chalmers et al. (1997)
Espino cerebelar / Leigh Syndrome	Mutación puntual nt-8344 A-G	TRNA-Lys	Materna	Howell et al. (1996)
Necrosis estriatal bilateral	Mutación puntual nt-8851 T-C	ATPase	6 Materna	De Meirleir et al. (1995)
	Mutación puntual nt-9176 T-C	ATPase	6 Materna	Thyagarajan et al. (1995)
	Mutación puntual nt-3308 T-C	ND1	Materna	Campos et al. (1997a)
Necrosis estriatal bilateral /MELAS	Mutación puntual nt-3308 T-C	ND1	Materna	Campos et al. (1997a)
Miopatía	Mutación puntual nt-618 T-C	tRNA-Phe	Materna	Kleinle et al. (1998)
	Mutación puntual nt-3250 T-C	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Goto et al. (1992)
	Mutación puntual nt-3288 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Hadjigeorgiou et al. (1999)
	Mutación puntual nt-3302 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Bindoff et al. (1993)
	Mutación puntual nt-4409 T-C	tRNA-Met	Esporádica	Vissing et al. (1998)
	Mutación puntual nt-5521 G-A	tRNA-Trp	Materna	Silvestri et al. (1998)
	Mutación puntual nt-12320 A-G	tRNA-Leu(CUN)	Esporádica	Weber et al. (1997)

Citopatías Mitocondriales (3,4)

Enfermedad	Mutación del DNA Mitocondrial	Localización genética	Modo de herencia	Referencias
Citopatías mitocondriales asociadas con mutaciones y defectos del DNA mitocondrial:				
	Mutación puntual nt-15762 G-A	Cyt b	Esporádica (?)	Andreu et al. (1998)
	Mutación puntual nt-15990 c-T	tRNA-Pro	Materna	Moraes et al. (1993a)
	Duplicación en tandem 260-bp		Esporádica	Manfredi et al. (1995b)
Miopatía / dolor / rigidez	Mutación puntual nt-3243 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Esporádica (?)	Deschauer et al. (1999)
Miopatía / Neuropatía Miopatía / Distrofia	Delección larga única Mutación puntual nt-3243 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Esporádica Materna	Molnar et al. (1996) Sudarky et al.(1999)
MIMy Ca	Mutación puntual nt-3254 C-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Kawarai et. al. (1997)
	Mutación puntual nt-3260 A-G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Zeviani et. al. (1991)
	Mutación puntual nt-3303 C-T	tRNA-Leu(UUR)	Materna S	ilvestri et. al. (1994)
Cardiomiopatía hipertrófica	Mutación puntual nt-1555 A-G	12S rRNA	Materna	Santorelli et. al. (1999)
	Mutación puntual nt-4295 A-G	tRNA-Ile	Materna	Merante et. al. (1996)
	Mutación puntual nt-4300 A-G	tRNA-Ile	Materna	Casali et. al. (1995)
	Mutación puntual nt-9997 T-C	tRNA-Gly	Materna	Merante et. al. (1994)
	Mutación puntual nt-15243 G-A	Cyt b	Esporádica	Valnot et. al. (1999)
S. Multisistémico y cardiomiopatía	Mutación puntual nt-4269 A-G	tRNA-Ile	Materna	Taniike et. al. (1992)
	Mutación puntual nt-4320 C-T	tRNA-Ile	Materna	Santorelli et. al. (1995)
	Mutación puntual nt-8363 G-A	tRNA-Lys	Materna	Santorelli et. al. (1996a)
	Mutación puntual nt-15923 A-G	tRNA-Thr	Materna	Yoon et. al. (1991)
Trastorno multisistémico congénito fatal Muerte súbita y trastorno multisistémico LHON	Mutación puntual nt-10044 A-G	tRNA-Gly	Materna	Santorelli et. al. (1996b)
	Mutación puntual nt-3394 T-C	NDI	Materna	Brown et. al. (1992a)
	Mutación puntual nt-3460 G-A	NDI	Materna	Huoponen et. al. (1991)
	Mutación puntual nt-4160 T-C	NDI	Materna	Howell et. al. (1991)
	Mutación puntual nt-4261 T-C	NDI	Materna	Mackey and Howell (1992)
	Mutación puntual nt-4917 A-G	ND2	Materna	Johns and Berman (1991)
	Mutación puntual nt-5244 G-A	ND2	Materna	Brown et. al. (1992b)
	Mutación puntual nt-7444 G-A	COX I	Materna	Brown et. al. (1992a)
	Mutación puntual nt-9101 T-C	ATPase	6 Materna	Lamminen et. al. (1995)
	Mutación puntual nt-9438 G-A	COX III	Materna	Johns and Neufeld (1993)
	Mutación puntual nt-9804 G-A	COX III	Maternal	Johns and Neufeld (1993)
	Mutación puntual nt-11778 G-A	ND4	Materna	Wallace et. al. (1998)

Enfermedad	Mutación del DNA Mitocondrial	Localización genética	Modo de herencia	Referencias
Citopatías mitocondriales asociadas con mutaciones y defectos del DNA mitocondrial:				
	Mutación puntual nt-13708 G-A	ND5	Materna	Johns and Berman (1991)
	Mutación puntual nt-14484 T-C	ND6	Materna	Johns et. al. (1992)
	Mutación puntual nt-15257 G-A	Cyt b	Materna	Johns and Neufeld (1991)
	Mutación puntual nt-15812 G-A	Cyt b	Materna	Johns and Neufeld (1991)
	Mutación puntual nt-11696 A-G	ND4	Materna	De Vries et. al. (1996)
	Mutación puntual nt-14459 G-A	ND6	Materna	Jun et. al. (1994)
	Mutación puntual nt-14596 T-A	ND6	Materna	De Vries et. al. (1996)

Citopatías Mitocondriales (4,5)

Enfermedad	Mutación del DNA Mitocondrial	Localización genética	Modo de herencia	Referencias
Demencia / corea	Mutación puntual nt-5549 G -A	tRNA-Trp	Esporádica	Nelson et al. (1995)
Encefalomiopatía y diabetes	Mutación puntual nt-14709T-C	tRNA-Glu	Materna	Hao et al. (1995) Hanna et al. (1995)
Diabetes / sordera	Mutación puntual nt-3243 A -G	tRNA-Leu(LHJR)	Materna	Van den Ouweland et al. (1992)
	Mutación puntual nt-8296 A -G	tRNA-Lys	Materna	Kameoka et al. (1998)
	Duplicación grande en tandem		Materna	Dunbar et al. (1993)
	Delección-duplicación		Materna	Ballinger et al. (1994)
	Delección larga única		Esporádica	Rotig et al. (1993)
Diabetes, atrofia óptica, sordera (Wolfram s.)	Delección larga única		Esporádica	Souied et al. (1998)
Diabetes/sordera/ maculopatía / catarata	Mutación puntual nt-3264 T -C	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Suzuki et al. (1998)
Diabetes / ataxia / PEO	Duplicación grande en tandem		Materna	Rotig et al. (1992)
Tubulopatía / diabetes/ ataxia cerebelosa	Duplicación grande en tandem		Materna	Rotig et al. (1992)
Ataxia/leukodystrophy	Single large deletion		Esporádica	Nakai et al. (1994)
Sordera, ataxia y mioclonus	Inserción simple C nt-7472	tRNA-Ser(UCN)	Materna	Tiranti et al. (1995)
Encefalomiopatía mitocondrial	Mutación puntual nt-1606G-A	tRNA-Val	Materna	Tiranti et al. (1998)
	Mutación puntual nt-3243 A -T	tRNA-Leu(UUR)	Esporádica	Shaag et al. (1997)
	ATnt-3271	tRNA-Leu(UUR)	Esporádica	Shoffner et al. (1995)
	Inserción simple nt-5537	T tRNA-Trp	Materna	Santorelli et al. (1997b)
	Mutación puntual nt-8328 G -A	tRNA-Lys	Esporádica	Houshmand et al. (1999)
	Mutación puntual nt-9952 G -A	COX III	Esporádica	Hanna et al. (1998b)
	Mutación puntual nt-15915 G-A	tRNA-Thr	Esporádica	Nishino et al. (1996h)
Encefalopatía Infantil	Mutación puntual nt-3243 A -G	tRNA-Leu(UUR)	Materna	Sue et al. (1999a)
	Mutación puntual nt-7543 G -A	tRNA-Asp	Materna	Shtilbans et al. (1999)
Enf. de moto neurona-like	Microdelección 5-bp	COX I	Esporádica	Comi et al. (1998)
S. Gastrointestinal y encefaloneuropatía	Mutación puntual nt-8313 G -A	tRNA-Lys	Esporádica	Verma et al. (1997)
Diarrea crónica, atrofia de vellosidades / multisistémica	Delección-duplicación		Esporádica	Cormier-Daire et al. (1994)
Intolerancia al ejercicio	Mutación puntual nt-606 A-G	tRNA-Phe	Materna	Chinnery et al. (1997h)
Mioglobinuria	Microdelección 15-bp	Cox III	Esporádica	Keightley et al. (1996)
	Mutación puntual nt-11832G-A	ND4	Esporádica	Andreu et al. (1999c)
	Mutación puntual nt-14846G-A	Cyt b	Esporádica	Andreu et al. (1999b)
	Mutación puntual nt-15059G-A	Cyt b	Esporádica	Andreu et al. (1999a)
	Mutación puntual nt-15084G-A	Cyt b	Esporádica	Andreu et al. (1999b)
	Mutación puntual nt-15168 G-A	Cyt b	Esporádica	Andreu et al. (1999b)
	Delección 24-bp nt-1549.8 G-A	Cyt b	Esporádica	Andreu et al. (1999b)
	Mutación puntual nt-15615 G-A	Cyt b	Esporádica	Dumoulin et al. (1996)
	Mutación puntual	Cyt b	Esporádica	Andreu et al. (1999b)
Sordera inducida y no por aminoglucósidos	Mutación puntual nt-1555 A-G	12S rRNA	Materna	Prezant et al. 1993) 7
Sordera sensorineural	Mutación puntual nt-7445 A-G	tRNA-Ser(UCN)	Materna	Reid et al. (1994)
	Mutación puntual nt-7511 T-C	tRNA-Ser(UCN)	Materna	Sue et al. (1999b)
Anemia sideroblástica idiopática adquirida	Mutación puntual nt-6721 T-C	COX 1	Esporádica	Gattermann et al. (1997)
	Mutación puntual nt-6742 T-C	COX 1	Esporádica	Gattermann et al. (1997)
	Mutación puntual nt-12301 G-A	tRNA-Leu(CUN)	Esporádica	Gattermann et al. (1996)

PEO	Múltiples Deleciones	10q23.3-24.3 3p14.1-21.2 4q34-q35	Mendeliana AD	Zeviani et al. (1989) Servidei et al. (1991) Suomalainem et al. (1995) Kaukonen et al. (1996)
Miopatía Anemia sideroblástica	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Mendeliana AR	Kaukonen et al. (1999)
miopatía	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Mendeliana AD?	Yuzaki et al. (1989) Casademont et al. (1994)
Encefalomiopatía progresiva	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Mendeliana AD	Cormier et al. (1991)
Mioglobinuria familiar recurrente	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Mendeliana (AR?)	Ohno et al. (1991)
MINGIE	Múltiples Deleciones	22q13.32-qter <i>TP(gen timidina fosforilasa)</i>	Mendeliana AR	Uncini et al. (1994) Hirano et al. (1998) Nishino et al. (1999)
Cardiomiopatía familiar Idiopática	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Mendeliana AD	Suomalainen et al. (1992)
PEO / Cardiomiopatía	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Mendeliana AR	Bohlega et al. (1996)
Neuropatía sensitiva atáxica neuropathy/ Disartria/PEO	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Esporádica	Fadic et al. (1997)
MERRF	Múltiples Deleciones	Gen nuclear desconocido	Esporádica	Blumenthal et al. (1998)
Diabetes, atrofia óptica, Sordera (Síndrome Wolfram)	Single Large deletion	Gen nuclear desconocido	Mendeliana AR	Barrientos et al. (1996 ^a)
Miopatía fatal infantil	Múltiples Deleciones	4p16	Mendeliana AR	Barrientos et al. (1996 ^a)
Miopatía de la infancia	Depleción severa	Gen nuclear desconocido	Mendeliana	Moraes et al. (1991)
Hepatopatía fatal infantil	Depleción parcial	Gen nuclear desconocido	Mendeliana	Tritschler et al. (1992)
Encefalopatía / miopatía	Depleción severa	Gen nuclear desconocido	Mendeliana	Mazziota et al. (1992)
Encefalopatía / Hepatopatía	Depleción	Gen nuclear desconocido	Esporádica	Kirches et al. (1998)
			Esporádica	Naviaux et al. (1999)

Citopatías Mitocondriales (6)				
Enfermedad	Locus	RNA	Alelo	Referencias

Citopatías Mitocondriales con sustitución de bases: mutaciones rRNA/ tRNA.				
Enfermedad	Locus	RNA	Alelo	Referencias
MELAS	MTRNR2	16S/rRNA	3093G +	Hsieh et al. (1997)
Nefritis tubulointerstitial	MTTF	tRNA/Phe	608G +	Tzen C.Y et al (2001)
SNHL	MTRNR1	12S/rRNA	1095C +	Tessa et al. (2000)
Diabetes Mellitus	MTTS1	tRNA/Ser	7510C +	Hutchin et al. (2000)
	MTRNR1	12S/rRNA	1310T +	Tawata et al.(1998)
	MTRNR1	12S/rRNA	1438G +	Tawata et al. (1998)
	MTTL1	tRNA/Leu(UUR)	3264C +	Suzuki et al. (1997)
	MTTL1	tRNA/Leu(UUR)	3271C +	Rossmannith et al. (1998)
DEAF	MTRNR1	12S/rRNA	1555G &	Hutchin et al. (1993)
Síndrome de Rett	MTRNR2	16S/rRNA	2835T +	Tang et al. (1997)
ADPD	MTRNR2	16S/rRNA	3196A +	Wallace et al. (1992)
Miopatía Mitocondrial	MTTO	tRNA/Gin	4336C &	Wallace et al. (1992)
	MTTL1	tRNA/Leu(UUR)	3243T +	Shaag et al. (1997)
	MTTS1	tRNA/Ser(UCN)	7497A +	Jaksch et al. (1998)
	MTTT	tRNA/Thr	15915A +	Nishino et al. (1996)
	MTTT	tRNA/Thr	15940delT +	Seneca et al. (1998)
KSS	MTTL1	tRNA/Leu(UUR)	3249A +	Seneca et al. (2001)
Encefalopatía progresiva	MTTL1	tRNA/Leu(UUR)	3271delT +	Shoffner et al. (1995)
	MTTG	tRNA/Gly	10010C +	Bidooki et al. (1997)
Miopatía ocular	MTTL1	tRNA/Leu	3273C +	Campos et al. (2001)
LHON	MTTL1	tRNA/Leu(UUR)	3275A +	García et al. (2000)
FICP	MTT1	tRNA/Ile	4269G +	Taniike et al. (1992)
	MTT1	tRNA/Ile	4317G +	Tanaka et al. (1990)
MICM	MTT1	tRNA/Ile	4300G +	Casali et al. (1995)
	MTTH	tRNA/His	12192A +	Shin et al. (2000)
Miopatía	MTTO	tRNA/Gin	4370insA +	Dey et al. (2000)
	MTTM	tRNA/Met	4450A +	Sternberg et al. (1998)
Encefalopatía mitocondrial	MTTC	tRNA/Cys	5814C +	Manfredi et al. (1996)
Intolerancia al ejercicio	MTTY	tRNA/Tyr	5874G +	Pulkes et al. (2000)
PEM/AMDF	MTTS1	tRNA/Ser	7472insC &	Tiranti et al. (1995)
MILS	MTTW	tRNA/Trp	5537insT +	Santorelli et al. (1997)
CPEO	MTTA	tRNA/Ala	5628C +	Spagnolo et al. (2001)
	MTTL2	tRNA/Leu(CUN)	12308G *	Noer et al. (1991)
PEM /MERME	MTTS1	tRNA/Ser(UCN)	7512C +	Nakamura et al. (1995)
MEPR	MTTD	MTTD	7543G +	Shtilban et al. (1999)
DMDF/MERRF	MTTK	tRNA/Lys	8296G +	Kameoka et al. (1998)
Cardiomiopatía	MTTK	tRNA/Lys	8348G +	Terasaki et al (2001)
CIPO	MTTG	tRNA/Gly	10006G +	Lauber et al. (2001)
	MTTS2	tRNA/Ser	12246G +	Lauber et al. (2001)
DMDF	MTTS2	tRNA/Ser	12258A +	Lynn et al. (1998)
LIMM	MTTT	tRNA/Thr	15924G *	Ozawa et al. (1991)
Síndrome de Leigh	MTTV	tRNA/Val	1624T +	McFarland et al (2002)
Presentación familiar variada	MTTI	tRNA/Ile	4284A +	Corona et al (2002)

***Polimorfismo, & Confirmados, + Reportes provisionales.**

Citopatías Mitocondriales (7)					
Enfermedad	Locus	RNA	Alelo	Referencias	
Citopatías Mitocondriales con sustitución de base: mutaciones puntuales con región codificante					
NIDDM	MTND1	Y-H	3394C *	Thomas et al. (1996)	
ADPD	MTDN1	M-V	3397G +	Wallace et al. (1992)	
NIDDM; LHON; PEO	MTND1	A-T	3316A *	Nakagawa et al. (1995)	
LHON	MTND1	A-S	3496T +	Matsumoto et al. (1999)	
	MTND1	A-V	3497T +	Matsumoto et al. (1999)	
	MTDN1	S-N	3635A +	Brown et al. (2001)	
	MTDN1	Y-C	4136G +	Howell et al. (1999)	
	MTDN2	I-M	4640A +	Brown et al. (2001)	
	MTCO3	Q-frameshift	9537insC +	Tiranti et al. (2000)	
	MTND4L	V-A	10663C +	Brown et al. (1995)	
	MTND5	G-E	13730A +	Howell et al. (1993)	
	MTND6	L-S	14495G +	Chinnery et al. (2001)	
	MTND6	G-S	14568T +	Wissinger et al. (1997)	
Enfermedad de Alzheimer	MTND2	A-T	5460A *	Lin et al. (1992)	
	MTND2	A-S	5460T +	Lin et al. (1992)	
Mioglobinuria / Ejercicio	MTCO1	W-Ter	5920A +	Karadimas et al. (2000)	
Trastorno Multisistémico	MTCO1	G-Ter	6930A +	Bruno et al. (1999)	
	MTCO2	W-Ter	7896A +	Campos et al. (2001)	
Encefalopatía Mitocondrial	MTCO2	M-T	7587C +	Clark et al. (1999)	
	MTCYB	G-Ter	15242A +	Kennaway et al. (1998)	
Miopatía Mitocondrial	MTCO2	M-K	7671A +	Rahman et al. (1999)	
	MTCYB	G-Ter	15059A +	Andrew et al. (1999)	
Acidosis Láctica	MTCO2	M-Ter	8042del2 +	Wong et al. (2001)	
NARP/ Leigh	MTATP6	L-P	8993C &	De Vries et al. (1993)	
FBSN/ Leigh	MTATP6	L-P	9176C &	Thyagarajan et al. (1995)	
Enfermedad de Leigh	MTATP6	L-R	9176G +	Carrozo et al. (2000)	
Leigh-Like	MTCO3	Q-frameshift	9537insC +	Tiranti et al. (2000)	
ESOC	MTND3	S-P	10191C +	Taylor et al. (2001)	
MELAS	MTND4	T-A	11084G *	Lertrit et al. (1992)	
	MTND5	D-G	13514G +	Corona et al. (2001)	
	MTND6	A-V	14453G +	Ravn et al. (2001)	
Diabetes Mellitus	MTND4	I-V	12026G +	Tawata et al. (1998)	
LHON-Like	MTND5	T-A	13528G +	Batander et al. (2000)	
Intolerancia al ejercicio	MTCYB	W-Ter	15150A +	Legros et al. (2001)	
	MTCYB	S-P	15197C +	Legros et al. (2001)	
* Polimorfismo, & Confirmados, + Reportes provisionales.					

GLOSARIO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN APENDICE	
AD	Alzheimer's Disease
ADPD	Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease
AMDF	Ataxia, Myoclonus and Deafness
CIFO	Chronic Intestinal Pseudoobstruction with myopathy and Ophthalmoplegia
CPEO	Chronic Progressive External Ophthalmoplegia
DEAF	Maternally inherited DEAFness or aminoglycoside-induced DEAFness
DEMCHO	Dementia and Chorea
DIDMOAD	Diabetes Insipida, Diabetes Mellitus, Optic atrophy, Deafness (Wolfram syndrome, mitochondrial form)
DMDF	Diabetes Mellitus & Deafness
	Exercise Intolerance
ESOC	Epilepsy, Strokes, Optic atrophy, & Cognitive decline
FBSN	Familial Bilateral Striatal Necrosis
FICP	Fatal Infantile Cardiomyopathy Plus, a MELAS-associated cardiomyopathy
GER	Gastrointestinal Reflux
KSS	Kearns Sayre Syndrome
LDYT	Leber's hereditary optic neuropathy and DySTonia
LHON	Leber Hereditary Optic Neuropathy
LIMM	Lethal Infantile Mitochondrial Myopathy
MDM	Myopathy and Diabetes Mellitus
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes
MEPR	Myoclonic Epilepsy and Psychomotor Regression
MERME	MERRF/MELAS overlap disease
MERRF	Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Muscle Fibers
MHCM	Maternally Inherited Hypertrophic CardioMyopathy
MICM	Maternally Inherited Cardiomyopathy
MILS	Maternally Inherited Leigh Syndrome
MiMyCa	Mitochondrial Myopathy and cardiomyopathy
	Mitochondrial Encephalocardiomyopathy
	Mitochondrial Encephalomyopathy
	Mitochondrial Myopathy
MM	Maternal Myopathy and Cardiomyopathy
MMC	Myo- NeuroGastrointestinal Encephalopathy
MNGIE	Multisystem Mitochondrial Disorder (myopathy, encephalopathy, blindness, hearing loss, peripheral neuropathy)
NARP	Neurogenic muscle weakness, Ataxia, and Retinitis Pigmentosa; alternate phenotype at this locus is reported as Leigh Disease
NIDDM	Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus
PEM	Progressive Encephalopathy
PEO	Progressive External Ophthalmoplegia
PME	Progressive Myoclonus Epilepsy
RTT	Rett Syndrome
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SNHL	Sensorineural Hearing Loss
	Varied Familial Presentation: clinical manifestations range from spastic paraparesis to multisystem progressive disorder & fatal cardiomyopathy to truncal ataxia, dysarthria, severe hearing loss, mental regression, ptosis, ophthalmoparesis, distal cyclones, & diabetes mellitus
AR	Autosomal Recesive
AD	Autosomal Dominant
Para más información acerca del DNAm buscar: MITOMAP (http://www.gen.emory.edu).	

REFERENCIAS

1. Trischler H, Medori R. Mitochondrial DNA alterations as source of human disorders. *Neurology* 1993;43:280-288.
2. Goto Y-i, Nonaka Y, Horai S. A mutation in the tRNA Leu (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-653.
3. Shanske AL, Shanske S, DiMauro S. The other human genome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1210-1216.
4. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995;333:638-644.
5. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993;50:1197-1208.
6. Serenella S. *Neuromusc Disord* 2000;10:16-24.
7. Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Semin in Neurology* 1996;16:11-20.
8. Zeviani M, Klopstock T. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2001;14:553-560.
9. Shapira Y, Cederbaum S, Cancilla P. Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia. *Neurology* 1975; 25:614-621.
10. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-488.
11. Molnár MJ, Vailokovics A, Molnár S et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology* 2000;55:544-548.
12. Kuriyama M, Igata Akihiro. Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Syndrome (MELAS). *Ann Neurol* 1985;18:625-626.
13. Sparaco M, Bonilla E, DiMauro S, Powers J. Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993;52:1-10.
14. Moraes CT, Ricci E, Bonilla E, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): genetic, biochemical, and morphological correlations in skeletal muscles. *Am J Hum Genet* 1992;50:934-939.
15. Bogousslavsky J, Perentes E, Deruaz JP, et al. Mitochondrial myopathy and cardiomyopathy with neurodegenerative features and multiple brain infarcts. *J. Neurol Sci* 1982;55:351-357.
16. Ciafaloni E, Ricco E, Shanske, et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992;31:391-398
17. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G et al. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromusc Disord* 1993;3:43-50.
18. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J. Med* 1994;330:962-968.
19. King MP, Attardi G. Human cells lacking mtDNA: repopulation with exogenous mitochondria by complementation. *Science* 1989;246:500-503
20. Abe K, Inui T, Hirono N, Mezaki T et al. Fluctuating MR images with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like syndrome (MELAS). *Neuroradiology* 1990;32:77.
21. DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, et al. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985;17:521-538.
22. Johns DR, Stein AG, Wityk R. MELAS syndrome masquerading as herpes simplex encephalitis. *Neurology* 1993; 43:2471-2473.
23. Yamamoto T, Beppu H and Tsubaki T. Mitochondrial encephalomyopathy: fluctuating symptoms and CT. *Neurol* 1984;34:1456-1460.
24. Matthews P, Tampieri D, Berkovic S, Andermann F et al. Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology* 1991;41:1043-1046.
25. Fujii T, Okuno T, Ito M, et al. 123I-IMP SPECT findings in mitochondrial encephalomyopathies. *Brain Dev* 1995;17:89-94.
26. Peng NJ, Liu RS, Tsay DG, et al. Increased cerebral blood flow in MELAS shown by TC-99mm HMPAO brain SPECT. *Neuroradiology* 2000;42:26-29.
27. Shishido F, Uemura K, Inugami A. Cerebral oxygen and glucose metabolism and blood flow in mitochondrial encephalomyopathy: a PET study. *Neuroradiology* 1996;38:102-107.
28. De Vivo AH, Jackson C, Wade K, et al. Dichloroacetate Treatment of MELAS-Associated Lactic Acidosis. *Ann Neurol* 1990;28:437-438.

