

11242
8



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN PACIENTES
MEXICANOS PORTADORES DE CITOPATÍAS
MITOCONDRIALES

INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

México, D.F.

[Firma manuscrita]

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA

PRESENTA:

HÉCTOR MANUEL BARRAGÁN CAMPOS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO MANUEL TIELVE CAMPILLO

ASESORES DE TESIS:

DR. JOEL CEBALLOS CEBALLOS

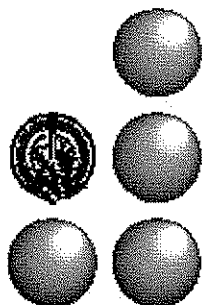
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

DR. FELIPE VEGA BOADA

DR. LUIS DÁVILA MALDONADO

DR. JORGE SÁNCHEZ GUERRERO

DRA. MARÍA DEL CARMEN ÁVILA CASADO



INCMNSZ

MÉXICO, D. F. MAYO DE 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A Dios, porque no se puede concebir la maravilla del ser humano sin la existencia del Supremo creador.

A Hannah, compañera, amiga, amante y paciente consejera que ha comprendido mis ambiciones, ilusiones y empresas. Quien ha compartido conmigo la algarabía de la vida, la tristeza y desolación en los momentos difíciles, el empeño y la perseverancia que requiere una meta, así como la esperanza que exige un sueño.

A mi madre, Gloria, gran impulsora y luchadora incansable. Ella que trabajaba con el alma por herramienta y anhelo por motivación.

A mi padre, Héctor Manuel, quien me introdujo en este camino del arte-ciencia que nos guste o no, es la medicina.

A mis hermanos, Edgar y Janet, cuyas bendiciones y plegarias han colmado mi camino.

Al doctor Manuel Tielve, gracias maestro por brindarme una oportunidad.

A dos grandes investigadores, preceptores y amigos, los doctores Jorge Sánchez Guerrero y María del Carmén Avila Casado.

A dos de mis hermanos académicos, Carlos Felipe Barrera Ramírez y Hermes Illaraza Lomelí; ejemplo de perseverancia, lealtad y compañerismo.

A los investigadores del Departamento de Neurología del INCMNSZ: Guillermo García Ramos, Bruno Estañol Vidal, Felipe Vega Boada y Luis Dávila Maldonado.

Al Jefe del Departamento de Radiología, doctor Joel Ceballos Ceballos, por su apoyo y comprensión en los momentos difíciles.

A mis compañeros de residencia, por ayudarme a sortear el difícil camino de la formación médica.

A mis pacientes, gracias por brindarme y darme la oportunidad de atenderles con mi única arma, la medicina.

A las secretarias, técnicos, archivistas, recepcionistas, intendentes y afanadores del departamento de radiología, quienes me han ayudado incondicionalmente durante este mi fugaz paso por el departamento de radiología "Adan Pitol Croda".



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Dr. Donato Alarcón Segovia
Director General

Dr. Juan A. Rull Rodrigo
Director Médico

Dr. José Federico Uscanga Domínguez
Subdirector de Enseñanza

Dr. Francisco Manuel Tielve Campillo
Director de tesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
ÍNDICE	4
CAPÍTULO I	5
INTRODUCCIÓN	5
BIOLOGÍA MOLECULAR	6
FISIOPATOLOGÍA	8
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	9
MIOPATÍA MITOCONDRIAL SIN AFECTACIÓN OCULAR	11
OFTALMOPLÉJIA EXTERNA CRÓNICA PROGRESIVA	11
SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE	12
SÍNDROME DE LEIGH	13
SÍNDROME MNGIE	13
SÍNDROME MELAS	14
SÍNDROME MERRF	15
SÍNDROME LHON	15
SÍNDROME NARP	16
SÍNDROME DE INTOLERANCIA AL EJERCICIO ASOCIADO A MUTACIONES EN EL CITOCROMO <i>b</i> DEL mtDNA	17
HISTOPATOLOGÍA	17
CAPÍTULO II	19
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS	20
PRIMARIO:	20
SECUNDARIOS:	20
METODOLOGÍA	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
CAPÍTULO III	26
RESULTADOS	26
Total	26
CAPÍTULO IV	31
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
ANEXOS	34
IMÁGENES	34
ABREVIATURAS	39
REFERENCIAS	41

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO I

En teoría, no existe diferencia entre teoría y práctica; en la práctica sí la hay.

Jan I. A. van de Snepscheut

INTRODUCCIÓN

UNO DE LOS AXIOMAS en medicina nos señala que ante una pléyade de manifestaciones clínicas en un enfermo, antes que atribuir éstas a dos o más entidades, todo médico está obligado a buscar una sola patología que las explique. Dicho axioma ha mostrado su vigencia con la prueba más sólida, el tiempo. En la práctica clínica, esta situación se ha repetido con frecuencia; citemos, por ejemplo, al lupus eritematoso generalizado o a la esclerosis múltiple. Cuando un médico tratante se enfrenta a un cúmulo de manifestaciones que no puede explicar con las entidades patológicas comunes, deberá pensar entre otras posibilidades en las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa^{1,2}.

Las citopatías mitocondriales están constituidas por diversas entidades clínicas con fenotipos clásicos³ y recientemente se han descrito estados nosológicos inespecíficos atribuidos a anomalías en el funcionamiento mitocondrial^{4,5}. La primera descripción de un caso clínico de citopatía mitocondrial correspondió al oftalmólogo Thomas P. Kearns y al patólogo George P. Sayre en 1958⁶, pero no es sino hasta 1962 que el Dr. Luft⁷, al identificar un paciente con hipermetabolismo no-hipertiroideo y desacoplamiento en la oxidación-fosforilación de la cadena respiratoria, acuña el término de miopatía mitocondrial. A partir de este momento inicia una vorágine en el diagnóstico de diversos fenotipos clásicos corroborados inicialmente por hallazgos clínicos, enzimáticos y séricos, aunado a alteraciones histopatológicas; posteriormente, en 1988, diversas publicaciones

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

corroboran el nivel ultraestructural, subyacente en este grupo de patologías, mediante el estudio del DNA mitocondrial (mtDNA)⁸⁻¹⁰.

El rasgo fundamental de las citopatías mitocondriales lo constituyen las mutaciones o ablaciones ya sea en los genes del mtDNA o bien en el DNA, que codifican los diferentes componentes de la fosforilación oxidativa; los elementos de esta última pueden comprometer tanto a genes nucleares como mitocondriales. En virtud de que el propósito de este documento no es la descripción de las mutaciones y ablaciones mitocondriales, las mismas serán citadas únicamente cuando tengan repercusión clínica; si el lector desea ahondar en este campo se recomiendan diversas revisiones¹¹⁻¹³.

BIOLOGÍA MOLECULAR

La explicación molecular de este grupo de padecimientos, como ya fue mencionado, tiene su origen en el genoma mitocondrial. La mitocondria es un organelo celular encargado de la producción de energía mediante el acoplamiento de dos estructuras independientes, pero íntimamente relacionadas: la cadena transportadora de electrones y el sistema enzimático responsable de la fosforilación oxidativa. La energía en forma de ATP se obtiene a partir del metabolismo de los carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos.

Cada mitocondria posee su propio DNA circular de doble cadena, cuya longitud es de 16 569 pares de bases. Este mtDNA contiene 37 genes, los cuales codifican 37 proteínas estructurales que conforman la cadena respiratoria, que se divide en 5 complejos. El mtDNA codifica 7 subunidades para el complejo I, 1 subunidad para el complejo III, 3 subunidades para el complejo IV, y 2 subunidades para el complejo V (también conocido como ATPasa mitocondrial), 2 RNA ribosómicos y 22 RNA de transferencia^{14, 15}. El resto de las enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el DNA, por lo tanto, el ensamblaje y mantenimiento de las unidades proteicas que llevan a cabo la

fosforilación oxidativa requieren de una acción coordinada entre los genes del mtDNA y DNA¹⁶.

En cada célula existe un número variable de mitocondrias en función de los requerimientos energéticos de la misma, y cada una de ellas tiene varias copias del genoma mitocondrial. A diferencia de la herencia mendeliana o nuclear, en la llamada herencia matrilineal o mitocondrial se afectan todos los descendientes de una mujer portadora de esta entidad, debido a la aportación exclusiva de mitocondrias por parte del gameto femenino al cigoto; esto se debe a que durante la fecundación sólo el DNA del espermatozoide ingresa al óvulo y el resto de las organelas y, por ende, el mtDNA, se pierden, lo que impide a los varones transmitir estas enfermedades a su descendencia.

La expresión fenotípica de este tipo de herencia es modulada por un fenómeno denominado heteroplasmia, que traduce la posibilidad de presentar un porcentaje diferente de mtDNA mutado en una célula determinada o tejido y es, por tanto, el determinante del umbral que delimita la aparición de manifestaciones clínicas a partir de cierta proporción de mtDNA mutado, cifra variable para cada tejido en función de los requerimientos energéticos¹⁷.

Debido a diversos factores, el mtDNA tiene una frecuencia mutacional 10 a 20 veces mayor que el DNA; además, se ha propuesto que la acumulación de dichas mutaciones puede estar implicada en la declinación de la fosforilación oxidativa con la edad y la progresión de diversas enfermedades degenerativas del SNC, tales como las de Alzheimer y Parkinson^{15, 18}. Los factores implicados más comúnmente en el daño al mtDNA son la proximidad a los radicales libres generados por la cadena de transporte de electrones, ausencia de histonas, nucleosomas y mecanismos de autorreparación, así como el escaso número de secuencias no codificantes¹⁹.

El hecho de que la cadena respiratoria posea dos sistemas para su codificación estructural, a saber el mtDNA y el DNA, implica dos niveles susceptibles de alteraciones en el proceso de síntesis y mantenimiento estructural. Cuando el origen de las alteraciones tiene lugar a nivel del mtDNA, estas enfermedades se clasifican como citopatías primarias y

tienen como característica el condicionar déficits multienzimáticos, lo que determina repercusión multisistémica con predilección por tejidos con alto requerimiento energético y un patrón de herencia materna¹⁷. Por contra parte, las alteraciones en el DNA se han catalogado como citopatías primarias y solamente cursan con déficits monoenzimáticos, cuyas manifestaciones pueden estar confinadas a un órgano o sistema, o bien, estar diseminadas; su transmisión implica herencia de tipo mendeliano^{20, 21}.

FISIOPATOLOGÍA

La cadena respiratoria, esencial en el metabolismo oxidativo, se localiza en la membrana mitocondrial interna y su finalidad consiste en oxidar los equivalentes reductores (NADH y FADH) generados en el ciclo de Krebs mediante la oxidación del acetil-Co-A, proveniente del metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos (figura 2).

Cinco complejos enzimáticos y dos moléculas de unión o lanzaderas constituyen la cadena respiratoria. A) Complejo I o NADH ubiquinona (CoQ) oxidorreductasa, es el más grande y cataliza la transferencia de electrones desde el NADH a la ubiquinona ligada a translocación de protones²². B) Complejo II o Succinato CoQ oxidorreductasa, contiene cuatro péptidos y es el único que no tiene subunidades codificantes por el mtDNA; cataliza la oxidación de succinato a fumarato, transfiriendo los electrones al reservorio de ubiquinona²³. C) Complejo III o Ubiquinol (QH₂) citocromo *c* oxidorreductasa, integrado por 11 subunidades de las cuales sólo una, el citocromo *b*, está codificado por el genoma mitocondrial, y el resto por el DNA¹⁴. D) Complejo IV o Citocromo *c* oxidasa, cataliza la transferencia de cuatro electrones desde el citocromo *c* al oxígeno molecular; la energía producida por la reacción apoya la actividad de bombeo de dos protones desde la matriz a través de la membrana²¹. E) Complejo V o F₀-F₁-ATP sintasa, cataliza la producción

de ATP a partir de ADP y Pi; convierte el gradiente protónico transmembrana generado en la cadena respiratoria en energía química, al sintetizar ATP a partir del ADP²⁴.

El flujo de electrones se canaliza en reacciones de redox, con el oxígeno como aceptor final común del hidrógeno liberado. La energía producida en estas reacciones genera un potencial eléctrico y un gradiente de pH a través de la membrana interna. La energía liberada de estos procesos se utiliza para bombear protones de un lado a otro de la membrana en tres sitios específicos de la cadena y el gradiente electroquímico resultante, de 1.1 voltios, se utiliza para sintetizar ATP en el último paso de la misma, es decir, a nivel del complejo V²¹.

La consecuencia de la disfunción de la cadena transportadora de electrones acoplada a la fosforilación oxidativa, conduce inmediatamente a la limitación en la cantidad de ATP intracelular. Como bien sabemos, existen células en todos los tejidos de la economía; obviamente en todas ellas encontraremos mitocondrias, pues éstas son la maquinaria indispensable para la producción de energía intracelular. En función de lo citado previamente, todos los tejidos del organismo pueden ser afectados como consecuencia de mutaciones del mtDNA; desde luego, los más susceptibles son aquellos con requerimientos energéticos más altos, como son los sistemas nervioso central, periférico, musculoesquelético y el corazón, entre otros^{11,16}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Como fue comentado en el apartado previo, la distribución universal de las mitocondrias en los tejidos de la economía es responsable de la afección multisistémica y sincrónica de varios órganos y sistemas en un paciente determinado. Por lo tanto, una de las opciones diagnósticas en un paciente con manifestaciones multisistémicas y aparentemente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

independientes debe incluir como posibilidad diagnóstica a las citopatías mitocondriales, entre otras entidades a considerar^{13,25}.

Una vez que existe la sospecha clínica, fundamentada en la anamnesis y exploración física, el médico tratante deberá iniciar su abordaje diagnóstico dirigido a sustentar o a descartar la presencia de una citopatía mitocondrial. El perfil bioquímico incluye acidosis láctica, así como elevación de CK y de DHL. Mediante punción lumbar se demuestra acidosis del LCR, elevación de lactato e hiperproteinorraquia; ocasionalmente se documentan alteraciones hormonales (*v. gr.*, cortisol, FSH, LH, PRL, PTH y perfil tiroideo). Mediante electrocardiografía se pueden documentar trastornos del ritmo; ocasionalmente se han reportado alteraciones ecocardiográficas en gammagrama cardiaco, monitoreo del ritmo cardiaco durante 24 horas y prueba de esfuerzo²⁶⁻²⁸. En relación con los estudios de imagen, los hallazgos reportados con más frecuencia son: gastroparesia detectada mediante serie esófago-gastro-duodenal, mientras que mediante tomografía computada se ha detectado hipodensidad en sustancia blanca, calcificaciones en ganglios basales y sustancia blanca. Finalmente, también ha sido documentada leucoencefalopatía a través de resonancia magnética²⁹.

Dentro de las citopatías mitocondriales primarias se han descrito varias presentaciones que con el transcurso del tiempo han sido corroboradas por diversos autores; por lo tanto, se consideran como presentaciones o fenotipos clásicos, los cuales serán descritos a continuación:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MIOPATÍA MITOCONDRIAL SIN AFECTACIÓN OCULAR

Este fenotipo tiene dos formas de presentación, la primera se caracteriza por su aparición en la etapa neonatal, así como por manifestarse por miopatía proximal progresiva y ser indistinguible de otras miopatías genéticas o adquiridas. La segunda se manifiesta como intolerancia al ejercicio. En ninguna de las dos existe oftalmoplejía o retinosis pigmentaria. La mayor parte de los casos de esta entidad son explicados por alteraciones en el DNA; sin embargo, existen reportes aislados en los que se ha documentado afectación al mtDNA³⁰.

OFTALMOPLAJÍA EXTERNA CRÓNICA PROGRESIVA

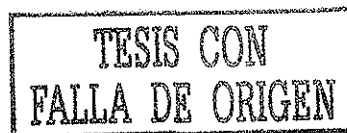
Su inicio es insidioso, en la edad adulta joven generalmente debuta con blefaroptosis y paresia simétrica de los músculos extraoculares, suele cursar con miopatía proximal de instalación lenta, progresiva y ocasionalmente invalidante (CPEO del inglés *Chronic Progressive External Ophthalmoplegia*); es muy común el hallazgo de fibras rojas rasgadas³¹³³. La mayoría de los casos son mutaciones esporádicas, algunas cursan con ablación heteroplásmica del mtDNA y se han descrito casos aislados de mutaciones puntuales de nucleótidos. Esta entidad representa el inicio de una gama que incluye oftalmoplejía externa crónica progresiva, Síndrome de Kearns-Sayre y Síndrome de Leigh (*vide infra*). En 1968 aparece el término "CPEO plus", entidad clínica intermedia que inicia en la adolescencia e implica lesión en otros tejidos del organismo, además de las características clínicas de CPEO^{8, 31, 34}.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

Se considera el segundo estadio de la oftalmoplejía externa crónica progresiva; inicia generalmente en la segunda década de la vida y se caracteriza por la tríada clásica de oftalmoplejía externa crónica progresiva, retinosis pigmentaria y alteraciones de la conducción cardíaca; de no existir esta última, se establece el diagnóstico con la presencia de ataxia cerebelosa e hiperproteíorraquia (proteínas en LCR > 100 mg/dL). En estos pacientes pueden coexistir sordera, talla baja y demencia^{13,35}. El origen de este cuadro es esporádico y se han reportado ablaciones del mtDNA en 95% de los casos; en el resto se atribuye a duplicaciones del mtDNA^{10,36}. Según las series revisadas, la afectación cardíaca en Síndrome de Kearns-Sayre oscila del 23-60%^{28, 32}; éstas incluyen defectos en la conducción cardíaca de grado variable, engrosamiento, prolapso e insuficiencia mitral. Algunos autores documentan insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, síncope, paro cardiorrespiratorio e incluso muerte súbita^{26, 37-39}.

El progreso de bloqueo bifascicular a bloqueo atrioventricular completo en la población general no supera el 6%, mientras que 23% de los pacientes que padecen Síndrome de Kearns-Sayre cursan con muerte súbita⁴⁰. Al momento actual se desconoce qué porcentaje de esta última cifra estaría condicionada por progresión del bloqueo cardíaco. La colocación de un marcapaso como tratamiento de bloqueo atrioventricular completo puede seguir dos modalidades, la colocación en el momento en que se documenta su existencia (generalmente precedida por síncope y lipotimias)^{28, 41}, y la profiláctica^{37, 42}. Algunos investigadores propugnan por la búsqueda de marcadores en el mtDNA como posibles predictores de un subgrupo de pacientes que eventualmente desarrollarán bloqueo atrioventricular²⁷.



SÍNDROME DE LEIGH

Es una encefalomiopatía que se manifiesta clínicamente en niños con una edad comprendida entre los seis meses y el primer año de vida. A partir de ese momento su desarrollo psicomotor se detiene y comienzan a perder hitos madurativos previamente adquiridos. Cursan con atrofia óptica, oftalmoplejía, nistagmus, distonía, temblor, ataxia, signos piramidales y alteraciones respiratorias. Típicamente estos síntomas conducen a la muerte en dos años, si bien el comienzo de la clínica puede ser más tardío y la progresión más lenta en los casos denominados atípicos. Existe acidosis láctica y se observan lesiones simétricas y bilaterales en ganglios basales, tálamo, tronco cerebral y sustancia blanca en la RM de cráneo. Hay diferentes defectos que pueden manifestarse como Síndrome de Leigh; sin embargo, la mutación puntual del mtDNA en el nt 8993 es quizá la más frecuente, y cuando ésta es muy abundante (>90%) condiciona el Síndrome de Leigh. De otra manera, sólo determina la aparición del NARP (*vide infra*), por lo tanto, en una misma familia pueden coexistir dichas entidades. En todos los casos de mutaciones puntuales la herencia es matrilineal⁴³⁻⁴⁵.

SÍNDROME MNGIE

Acónimo que por su siglas en inglés significa Encefalomiopatía Mioneurogastrointestinal Mitocondrial (*Mitochondrial Neurogastrointestinal encephalomyopathy*). Las características fundamentales de esta entidad son la leucoencefalopatía y los síntomas gastrointestinales, entre los que destacan náusea, vómito, diarrea recurrente, alteración en la motilidad intestinal caracterizada por gastroparesia y pseudoobstrucción intestinal⁴⁶,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aunque también ha sido reportada incoordinación de los músculos del velo del paladar⁴¹. Estos enfermos cursan además con oftalmoparesia, neuropatía periférica, hábito caquéctico, talla baja, diverticulosis y pérdida auditiva. La edad de presentación reportada es menor, con un rango amplio que va de la etapa neonatal hasta los 50 años; las manifestaciones iniciales suelen ser las gastrointestinales u oculares. Se ha descrito déficit parcial de la actividad de la COX y defectos en el complejo I; aunado a lo anterior, fueron reportadas ablaciones del mtDNA condicionantes de trastornos de comunicación intergenómica⁴³. El patrón de herencia es autosómico recesivo⁴⁷. Al momento actual no existen indicadores clínicos o paraclínicos que orienten acerca del pronóstico de estos pacientes.

SÍNDROME MELAS

Los enfermos portadores de esta citopatía generalmente inician a cualquier edad, pero es más frecuente antes de los 45 años. Las letras que conforman las siglas señalan además las características principales de la enfermedad; los integrantes son epilepsia mioclónica, acidosis láctica y episodios apoplejiformes⁴⁸. Otros componentes del síndrome son miopatía, ataxia, cardiomiopatía, diabetes *mellitus*, retinosis pigmentaria, trastornos del túbulo renal proximal e hiperalaninemia⁴⁹. Los eventos isquémicos del SNC se acompañan de cefalea migrañosa y convulsiones cuyo sustrato enzimático es, al parecer, un incremento en la actividad de la succinato deshidrogenasa en las capas intramusculares arteriales⁵⁰. La topografía de los infartos encefálicos es comúnmente occipital y parietal con predilección por la corteza⁵¹. La ataxia cerebelosa podría ser por años el heraldo de los infartos cerebrales. Histopatológicamente se acompaña de fibras rojas rasgadas, el análisis de mtDNA revela un mutación A3243G en 80% de los casos, la cual también ha sido

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

reportada en SKS; sin embargo, su más reciente asociación relaciona su presencia en un paciente determinado con mayor riesgo de infartos cerebrales que cuando se origina en rearrreglos del mtDNA⁴⁹.

SÍNDROME MERRF

Síndrome caracterizado por epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y fibras rojas rasgadas, a lo que además se puede agregar miopatía, síndrome cerebeloso y deterioro cognitivo; con menor frecuencia se ha reportado sordera, atrofia óptica, neuropatía periférica y espasticidad⁴⁹. Puede iniciar a cualquier edad, desde la adolescencia hasta la madurez. El componente epiléptico de la enfermedad puede ser de tipo mioclónico, focal o generalizado, aunque no se han descrito crisis comiciales tónico-clónicas⁵². La repercusión electrofisiológica se evidenciará a través de un patrón difuso de ondas amplias en el EEG u ondas gigantes en los potenciales evocados somáticos o sensoriales. La mutación A8344G es la responsable de 80-90% de los casos⁵³. También se han descrito algunos síndromes de sobreposición que involucran al Síndrome de MERRF y MELAS/CPEO, así como MERRF y Síndrome de Leigh^{52, 54}.

SÍNDROME LHON

Se caracteriza por pérdida aguda o subaguda de la visión debida a atrofia óptica bilateral severa. Puede asociarse a otras manifestaciones tales como hiperreflexia, ataxia cerebelosa, neuropatía periférica o anomalías de la conducción cardiaca, como el Síndrome de

preexistencia⁵². Suele manifestarse entre los 18 y los 30 años, y tiene una penetrancia mayor en sujetos del género masculino^{43,54}.

El estudio genético revela la posible asociación de este Síndrome con las siguientes alteraciones genéticas: sustitución de G por A en el nt 11778 del gen del ND4 que codifica la subunidad del complejo I; se han descrito además otras 11 mutaciones puntuales en otros genes estructurales del mtDNA^{9,55-58}. Varias características del LHON han quedado sin respuesta, tales como la predominancia por afección al género femenino y las consecuencias bioquímicas de cada mutación. Con respecto a estos dos últimos apartados se ha postulado la posible asociación de la existencia de un gen nuclear ligado al X, pero no se ha logrado documentar⁵⁹.

SÍNDROME NARP

Esta palabra, por sus siglas en inglés, codifica a la enfermedad denominada neuropatía sensitiva con ataxia y retinopatía pigmentaria. Presenta un patrón de herencia materna y cursa además con retraso del desarrollo, crisis comiciales, demencia y debilidad proximal. El inicio de los síntomas suele ocurrir en el adulto joven y su curso es lentamente progresivo. La acidosis láctica no es constante. La biopsia muscular muestra atrofia y fibras rojas rasgadas. Genéticamente se asocia con una mutación en la posición nt 8993 del gen de la subunidad 6 de la ATPasa (complejo V de la cadena respiratoria). También se ha descrito la ocurrencia de Síndrome de Leigh y NARP en una misma familia, en donde el NARP representaría la manifestación oligosintomática de la mutación⁶⁰.

SÍNDROME DE INTOLERANCIA AL EJERCICIO ASOCIADO A MUTACIONES EN EL CITOCROMO *b* DEL mtDNA

Entidad nosológica recientemente descrita por Andreu y cols, se caracteriza por inicio en la primera década de la vida, curso insidioso de intolerancia al ejercicio que progresa hasta la aparición de fatiga con actividades cotidianas e, incluso, se desencadena con la masticación; se acompaña de debilidad facial y no cursa con ptosis u oftalmoparesia. Se asocia con Síndrome de Wolf-Parkinson-White y ninguno de los 5 casos reportados presentó afectación multisistémica⁴.

HISTOPATOLOGÍA

En cuanto a la confirmación histopatológica el diagnóstico se sustenta en la identificación de fibras rojas rasgadas mediante la tinción del tricrómico de Engel o modificado de Gomori; dichas fibras representan mitocondrias anómalas con distribución subsarcolémica. Alternativamente, de tener acceso a los mismos, se pueden realizar estudios histoquímicos a través de los que se demuestran déficits de succinato-deshidrogenasa y de la citocromo *c* oxidasa. Mediante inmunohistoquímica se utilizan anticuerpos dirigidos contra subunidades mitocondriales. La microscopía electrónica de transmisión permite identificar cambios ultraestructurales, tales como mitocondrias gigantes con distribución subsarcolémica con morfología en C, U y O; asimismo, se pueden identificar inclusiones paracrystalinas tipo I (localizadas en el interior de las crestas mitocondriales de morfología tubular y con distribución paralela "en estacionamiento") y II (localizadas en el espacio intermembranal y de forma rectangular). El diagnóstico definitivo se establece mediante el análisis de mtDNA, lo cual implica la identificación de

ablaciones o mutaciones puntuales en músculo, linfocitos y folículos pilosos mediante el empleo de sondas de mtDNA o, en algunos pacientes, determinación de una mutación atípica utilizando el secuenciamiento del mtDNA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPÍTULO II

Ciencia es el arte de crear ilusiones convenientes, que el necio acepta o disputa, pero de cuyo ingenio goza el estudioso, sin cegarse ante el hecho de que tales ilusiones son otros tantos velos para ocultar las profundas tinieblas de lo insondable.

Karl Gustav Jung

JUSTIFICACIÓN

Cuando un médico establece la sospecha diagnóstica de alguna variante de citopatía mitocondrial o enfermedades de la fosforilación oxidativa, inicia una secuencia diagnóstica que culmina en una avalancha de solicitudes de exámenes paraclínicos para establecer o descartar el diagnóstico. Si bien el análisis de mtDNA nos permite establecer categóricamente un diagnóstico de este tipo y además, la mayor parte de las veces, nos permite clasificar el fenotipo clásico, dicha estrategia tiene un costo alto incluso en centros de investigación y rara vez está disponible en hospitales clasificados como de segundo nivel de atención a la salud.

Un trabajo previo documentó las características clínicas más comunes de las citopatías mitocondriales en la población mexicana adulta⁶¹; la información allí vertida permite tener una idea de lo complicado que resulta establecer el diagnóstico de una citopatía mitocondrial y ulteriormente clasificarla.

Actualmente la evaluación radiológica es muy amplia e incluye diversas modalidades tales como: radiología, ultrasonografía, tomografía computada, resonancia magnética y medicina nuclear; la mayor parte de ellas ofrecen la ventaja de no ser procedimientos invasivos. Un estudio radiológico difícilmente establece un diagnóstico del tipo de las citopatías mitocondriales; sin embargo, permite establecer una impresión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

diagnóstica, o bien, una vez efectuado el diagnóstico, ayuda a clasificar correctamente el fenotipo clásico.

En México una evaluación clínico-radiológica conjunta puede ayudar a disminuir el tiempo de latencia diagnóstica, a la vez que permite adquirir más conocimientos relacionados con este grupo de enfermedades y aminorar la posibilidad de error diagnóstico.

OBJETIVOS

PRIMARIO:

Determinar cuáles son los hallazgos radiológicos más comunes en pacientes adultos portadores de citopatías mitocondriales, atendidos en un hospital de tercer nivel de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

SECUNDARIOS:

Conocer si existen características radiológicas propias de cada uno de los fenotipos clásicos identificados en el INCMNSZ.

Diseñar un algoritmo radiológico que permita optimar los recursos, de tal manera que puedan realizarse en un hospital de segundo o tercer nivel en nuestro país.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

diagnóstica, o bien, una vez efectuado el diagnóstico, ayuda a clasificar correctamente el fenotipo clásico.

En México una evaluación clínico-radiológica conjunta puede ayudar a disminuir el tiempo de latencia diagnóstica, a la vez que permite adquirir más conocimientos relacionados con este grupo de enfermedades y aminorar la posibilidad de error diagnóstico.

OBJETIVOS

PRIMARIO:

Determinar cuáles son los hallazgos radiológicos más comunes en pacientes adultos portadores de citopatías mitocondriales, atendidos en un hospital de tercer nivel de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

SECUNDARIOS:

Conocer si existen características radiológicas propias de cada uno de los fenotipos clásicos identificados en el INCMNSZ.

Diseñar un algoritmo radiológico que permita optimar los recursos, de tal manera que puedan realizarse en un hospital de segundo o tercer nivel en nuestro país.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

METODOLOGÍA

Fueron estudiados todos aquellos pacientes referidos al Departamento de radiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) con el diagnóstico de citopatía mitocondrial y su correspondiente fenotipo clásico; todos los casos tuvieron corroboración histopatológica⁶¹ mediante la identificación de *fibras rojas rasgadas* a la microscopía de luz en muestras de músculo estriado teñido con tricrómico de Engel⁶²⁻⁶⁴; en dos enfermos se confirmó el diagnóstico mediante el análisis del mtDNA⁶⁵. No pudo evaluarse a todos los enfermos en todos los parámetros aquí reportados, toda vez que algunos habían fallecido, mientras que otros dejaron de acudir a nuestra Institución o cambiaron de domicilio. Además, algunos pacientes no fueron examinados en todos los apartados que conforman cada una de las evaluaciones (*v. gr.*, algunos pacientes sometidos a evaluación del tubo digestivo no fueron evaluados en el rubro de mecanismo deglutorio, o bien sus imágenes no fueron encontradas).

Los estudios de imagen fueron realizados por diversos radiólogos generales y un neurorradiólogo, integrantes de la plantilla del Departamento de radiología del INCMNSZ; sin embargo, el sustentante de la presente tesis llevó a cabo la integración de cada caso mediante la revisión del expediente radiológico. La información no fue exhaustiva en todos los casos debido a que algunos pacientes dejaron de acudir a nuestra Institución, mientras que en otros la evaluación no se pudo completar debido a defunción y al extravío de algunas imágenes en el archivo radiológico.

El presente estudio puede definirse como una serie de casos⁶⁶, en el que se evaluaron dirigidamente: serie esófago-gastro-duodenal y tránsito intestinal (SEGDTI), tomografía computada (TC) de cráneo, y resonancia magnética (RM) de cráneo; en algunos casos se contó también con TC torácica o abdominal; información que también es reportada en el presente trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En todos los casos la serie esófago-gastro-duodenal fue realizada con el paciente en ayunas y bajo vigilancia fluoroscópica; se adquirieron imágenes representativas de la faringe (con énfasis en el mecanismo deglutorio), esófago, unión esofagogástrica, estómago, bulbo duodenal, arcada duodenal, yeyuno e íleon. Fueron utilizados aparatos de rayos X de las compañías Siemens® y Shimadzu®, película Lanex regular® de Kodak®, y como medio de contraste se empleó sulfato de bario diluido en agua al 50%.

Previo al inicio del estudio se adquirió una radiografía simple de abdomen, con la finalidad de confirmar o descartar la presencia de obstrucción intestinal; en caso de no existir dicha entidad, posteriormente se ofreció al paciente un pequeño trago de medio de contraste y, bajo control fluoroscópico, se vigiló someramente el mecanismo deglutorio, el paso de contraste de la hipofaringe al esófago, el tránsito esofágico y el arribo del bario a la cámara gástrica. En caso de existir incoordinación en la deglución, esta estrategia permite determinar la existencia de aspiración de bario hacia la vía aérea, y en caso de broncoaspiración se dio por terminado el estudio⁶⁷. Al no presentarse contraindicaciones se realizó el estudio e inicialmente se evaluó el mecanismo deglutorio, con especial énfasis en los movimientos de la lengua y la formación del bolo alimenticio, así como en la coordinación de los músculos velopalatinos y paso de contraste a través de la hipofaringe⁶⁸. Posteriormente fue evaluado el tránsito esofágico, así como la apertura y paso de bario a través de la unión esófago-gástrica; la valoración fue realizada en decúbito supino y bipedestación. Después se adquirieron imágenes de la cámara gástrica en oblicua anterior izquierda y oblicua posterior derecha; acto seguido se ministró aire y CO₂ en gránulos, con la finalidad de distender todos los segmentos de la cámara gástrica. Durante el paso de material de contraste hacia el duodeno se obtuvieron imágenes de la arcada duodenal; éste se continuó con tránsito intestinal hasta que el medio de contraste alcanzara el íleon terminal y la válvula ileocecal⁶⁷.

Se registró la presencia de disfunción de los músculos velopalatinos, dilatación gástrica e intestinal y estómago con morfología en *cascada*. Las definiciones operacionales son las siguientes: a) disfunción de músculos velopalatinos, coaptación inadecuada del

velo del paladar o paladar blando con la pared posterior de la faringe, hecho que permite regurgitación del bario hacia la nasofaringe⁶⁹; *b*) gastroparesia, dilatación de la cámara gástrica a expensas de aire o contenido alimentario a pesar de haberse cumplido cuando menos 8 horas de ayuno, en ausencia de alteraciones estructurales o efectos farmacológicos^{70, 71}; *c*) estómago en *cascada*, cavidad gástrica de dimensiones anómalas, cuya curvatura menor alcanza o rebasa la porción superior de la pelvis, en ausencia de contenido alimentario o retención de aire⁷²; y, *d*) dilatación de asas intestinales, diámetro transversal del yeyuno o íleon < 3 centímetros, espesor parietal < 3 milímetros y patrón mucoso normal en ausencia de alteraciones estructurales o desórdenes electrolíticos⁷³⁻⁷⁵.

La evaluación tomográfica del cráneo, tórax y abdomen fue realizada en tomógrafos Siemens® y Shimadzu® modelos Somatom Plus® y SCT 7000 TH® de tercera generación habilitados para hacer cortes helicoidales. A los pacientes, que se presentaron con un periodo de ayuno de al menos 6 horas, se les canalizó una vena periférica, a través de la cual se ministró material de contraste iodado (iotalamato de meglumina, Conray®), cuyo volumen osciló entre los 70 y 90 mL; la velocidad de infusión fue de 1.5 ml/segundo. Preliminarmente se obtuvo un topograma de la región a explorar y posteriormente se eligió el espesor de los cortes y el avance de la mesa, ambos expresados en milímetros. En el cráneo se realizaron cortes de 5X5 a nivel de la fosa posterior y de 10X10 en la región supratentorial; fueron adquiridas imágenes en fase simple y contrastada. En la exploración torácica se utilizaron cortes convencionales de 10X10 desde el opérculo torácico superior hasta el polo superior de ambos riñones; solamente se adquirieron imágenes contrastadas. La región abdominal fue también explorada mediante cortes convencionales con contraste oral y endovenoso; para el primero se ministraron al paciente tres tomas, de 600 mL cada una, de iotalamato de meglumina diluida al 3% en agua, cada 30 minutos; para el segundo se infundió iotalamato de meglumina sin diluir por vía endovenosa con un volumen total de entre 100 y 120 mL, y un caudal de 1.5 mL/seg. Posteriormente se realizó rastreo tomográfico que se extendía desde la base del tórax hasta la región perineal con cortes convencionales de 10X10. Se registró la presencia de atrofia cortical, subcortical y

cerebelosa; por otra parte, se buscó hipodensidad en la sustancia blanca, presencia de infartos y calcificaciones en la sustancia blanca o ganglios basales. Las definiciones operacionales fueron las siguientes: a) atrofia cortical, mayor prominencia de los surcos cerebrales que la esperada para el grupo etáreo del paciente en ausencia de enfermedades concomitantes⁷⁶; b) atrofia subcortical, prominencia de los ventrículos cerebrales en relación con el grupo etáreo del enfermo en ausencia de enfermedades concomitantes⁷⁶; c) hipodensidad de la sustancia blanca, marcada disminución de la densidad de la sustancia blanca que condiciona una interfase abrupta entre la corteza y la sustancia blanca propiamente dicha⁷⁷; d) infartos en fase subaguda (7-30 días) manifestados como áreas hipodensas menos aparentes sin efecto de masa y con ventriculomegalia *ex-vacuo*, así como realce periférico (perfusión de lujo) en la fase contrastada⁷⁸, mientras que en fase crónica (> 30 días) originan focos de encefalomalacia con densidad de LCR que siguen una topografía vascular⁷⁹; y e) calcificaciones en sustancia blanca o ganglios basales, imágenes hiperdensas bien delimitadas con coeficiente de atenuación ≥ 400 unidades Hounsfield (UH) localizadas en la sustancia blanca o ganglios basales⁸⁰.

La exploración craneal mediante resonancia magnética (RM) fue realizada en un magneto de 1.5 Tesla de la compañía Picker[®], modelo Edge[®]. Se realizaron cortes axiales en secuencias de Imágenes Ponderadas en T1 (IPT1) y T2 (IPT2), Densidad de Protones (DP) y Atenuación de Líquidos mediante Secuencia de Inversión Recuperación (FLAIR, por sus siglas en inglés); también se adquirieron cortes sagitales y coronales en IPT1 y coronales en IPT2. En esta modalidad se registraron los siguientes hallazgos: atrofia cortical y subcortical en cerebro y cerebelo; hiperintensidad en corteza, sustancia blanca y ganglios basales, así como infartos. Los hallazgos fueron definidos de la siguiente manera: a) atrofia cortical, mayor prominencia de los surcos cerebrales que la esperada para el grupo etáreo del paciente en ausencia de enfermedades concomitantes⁸¹; b) atrofia subcortical, mayor prominencia del sistema ventricular para el grupo etáreo del paciente en ausencia de enfermedades asociadas⁸²; c) atrofia cerebelosa, mayor prominencia de las folias cerebelosas, acompañadas de disminución del volumen cerebeloso y prominencia

del IV ventrículo⁸³; d) hiperintensidad cortical, señales hiperintensas con involucramiento exclusivo de la corteza en las secuencias IPT2 y FLAIR⁸⁴; e) hiperintensidad en sustancia blanca⁸⁵; f) hiperintensidad en ganglios basales, lesiones hiperintensas en los ganglios basales^{84, 86}; y, g) infartos subagudos manifestados por lesiones focales hipointensas en IPT1 e hiperintensas en IPT2⁷⁸, mientras que en la etapa crónica se registraron como lesiones en parche hiperintensas en IPT2 que ocasionalmente rodean zonas con encefalomalacia (gliosis), así como la presencia de degeneración Walleriana en los tractos corticoespinales⁷⁹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información demográfica, clínica y paraclínica que permitió establecer el diagnóstico y la subsecuente clasificación en los fenotipos clásicos correspondientes, fue obtenida de los expedientes clínicos del INCMNSZ. Los datos fueron capturados por el sustentante de esta tesis mediante la utilización del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*)⁸⁷.

Al no existir una hipótesis *a priori*, solamente es factible la realización de un análisis mediante estadística descriptiva, es decir, frecuencia absoluta y relativa; cuando sea pertinente se expresarán proporciones. Como medida de tendencia central se utilizó la mediana, mientras que para expresar el grado de dispersión de los datos se utilizaron los rangos intercuantiles, toda vez que el tamaño de la muestra es pequeño y su comportamiento dista mucho de una curva normal⁸⁸.

del IV ventrículo⁸³; d) hiperintensidad cortical, señales hiperintensas con involucramiento exclusivo de la corteza en las secuencias IPT2 y FLAIR⁸⁴; e) hiperintensidad en sustancia blanca⁸⁵; f) hiperintensidad en ganglios basales, lesiones hiperintensas en los ganglios basales^{84, 86}; y, g) infartos subagudos manifestados por lesiones focales hipointensas en IPT1 e hiperintensas en IPT2⁷⁸, mientras que en la etapa crónica se registraron como lesiones en parche hiperintensas en IPT2 que ocasionalmente rodean zonas con encefalomalacia (gliosis), así como la presencia de degeneración Walleriana en los tractos corticoespinales⁷⁹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información demográfica, clínica y paraclínica que permitió establecer el diagnóstico y la subsecuente clasificación en los fenotipos clásicos correspondientes, fue obtenida de los expedientes clínicos del INCMNSZ. Los datos fueron capturados por el sustentante de esta tesis mediante la utilización del paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*)⁸⁷.

Al no existir una hipótesis *a priori*, solamente es factible la realización de un análisis mediante estadística descriptiva, es decir, frecuencia absoluta y relativa; cuando sea pertinente se expresarán proporciones. Como medida de tendencia central se utilizó la mediana, mientras que para expresar el grado de dispersión de los datos se utilizaron los rangos intercuantiles, toda vez que el tamaño de la muestra es pequeño y su comportamiento dista mucho de una curva normal⁸⁸.

CAPÍTULO III

Si dices la verdad, no tendrás que acordarte de nada.

Mark Twain

RESULTADOS

En total fueron estudiados 23 pacientes, cuya distribución por género (M: masculino, F; femenino) de manera global y para cada uno de los grupos se muestra en la Tabla 1. Como se puede apreciar, no existe predominio por género y los fenotipos más comunes en el presente trabajo fueron el SKS y CPEO.

Tabla 1. Datos demográficos*

Variable	M n (%)	F n (%)	Total n (%)
CPEO	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (34.8)
SKS	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (34.8)
MNGIE	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (26.1)
MERRF	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (4.30)
Total	11 (47.8)	12 (52.2)	23 (100.0)

*: Debido al redondeo, los porcentajes pueden no totalizar 100

n: Frecuencia absoluta

%. Frecuencia relativa

Al momento de finalizar la recolección de datos, cinco pacientes (21.7%) habían fallecido; todos los pacientes pertenecían al fenotipo del Síndrome de MNGIE (Tabla 2). Llama la atención que en los cinco pacientes la causa de muerte fue la pseudoobstrucción intestinal (100.0%) y que tres de ellos cursaron además con sangrado del tubo digestivo bajo (60.0%); sin embargo, en ninguno de los casos pudo obtenerse diagnóstico etiológico antes de la muerte ni pudo realizarse necropsia. Tampoco fue posible identificar el sitio específico de sangrado, aun cuando los pacientes fueron sometidos a gastroscopia y colonoscopia, por lo que se sospecha que éste tuvo su origen en el intestino delgado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Pacientes finados al momento del cierre del estudio

Variable	M	F	Total
	n/T (%)	n/T (%)	n/T (%)
CPEO	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/8 (0.0%)
SKS	0/3 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/8 (0.0%)
MNGIE	3/4 (75.0%) †	2/2 (100.0%) †	5/6 (83.3%) †
MERRF	•	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Total	3/11 (27.3%)	2/12 (16.7%)	5/23 (21.7%)

n: Frecuencia absoluta

T: Tamaño muestral

‰: Frecuencia relativa

†: Las cifras porcentuales se obtuvieron en función de los resultados de cada grupo

El resumen de los hallazgos paraclínicos de los pacientes incluidos en el presente trabajo que sustentan el diagnóstico de citopatías mitocondriales, se muestra en la Tabla 3. El resto de la información que permite caracterizar los fenotipos clásicos ha sido ya publicada⁶¹. El análisis del mtDNA sólo pudo realizarse en 2 pacientes; el resultado fue positivo en ambos casos⁶⁵.

Tabla 3. Paraclínicos que sustentan el diagnóstico de los fenotipos clásicos de las citopatías mitocondriales.

Variable	CPK Mediana (RI)	DHL Mediana (RI)	Lactato Mediana (RI)	pH LCR Mediana (RI)	MTP LCR Mediana (RI)	Lactato LCR Mediana (RI)	Bx FRR n (%)
Valores de referencia	37–263 U/L	109–197 U/L	0.5–2.2 mmol/L	7.31–7.34	15–45mg/dL	1–2 mmol/L	Negativo
CPEO	207.5 (103.5–421.8)	164.0 (144.5–235.3)	2.40 (1.10–2.70)	7.790 (7.670–8.000)	46.0 (32.0–60.0)	2.2 (1.6–2.5)	8 (100)
SKS	148.5 (92.8–217.0)	203.0 (137.0–277.3)	2.75 (1.88–3.03)	8.000 (7.840–8.005)	67.0 (55.0–83.0)	3.1 (2.8–3.2)	8 (100)
MNGIE	99.5 (78.0–329.0)	180.0 (155.3–200.3)	3.70 (1.70–4.45)	7.830 (7.633–8.000)	67.0 (17.5–183.3)	2.2 (1.1–4.3)	6 (100)
MERRF	510.0 (*)	198.0 (*)	•	•	•	•	1 (100)
Total	167.0 (91.0–348.0)	178.0 (152.0–228.0)	2.70 (1.70–3.55)	7.855 (7.693–8.000)	56.5 (33.5–77.0)	2.5 (1.6–3.1)	23 (100)

n: Frecuencia absoluta

‰: Frecuencia relativa

RI: Rango intercuartilar

CPK, DHL, LCR y MTP: Ver abreviaturas

FRR: Biopsia de músculo estraído con fibras rojas rasgadas

(*) No es factible calcular el RI debido a que sólo hubo un paciente incluido

•: No hubo información disponible

En la Tabla 4 se muestran los hallazgos documentados en la SEGDTI de cada uno de los fenotipos diagnósticos, así como las citopatías mitocondriales de manera global. Los pacientes con citopatías mitocondriales incluidos en este trabajo presentan una frecuencia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

relativamente alta de disfunción de los músculos velopalatinos (Figura 1), siendo el SKS el fenotipo en el que esta anomalía se documentó con mayor frecuencia, seguido por los síndromes de MNGIE y CPEO. El estómago tuvo morfología en cascada en algunos de los pacientes (Figura 2), principalmente en aquellos con SKS y en menor frecuencia en los síndromes CPEO y MNGIE. Se detectó gastroparesia en cuatro pacientes con Síndrome de MNGIE y en uno con SKS (Figura 3). En lo que se refiere a dilatación de asas intestinales (Figuras 4a, 4b y 5), nuevamente el Síndrome de MNGIE tuvo la mayor frecuencia y el Síndrome CPEO registró un caso. El único paciente con Síndrome de MERRF en esta serie no presentó alteraciones en el estudio de SEGDTI.

Tabla 4. Hallazgos en la Serie esófago-gastro-duodenal y tránsito intestinal en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Pacientes	Disfunción	Estómago	Gastroparesia	Dilatación
	estudiados	músculos VP	en cascada		intestinal
	n/T (%)	n/T (%)	n/T (%)	n/T (%)	n/T (%)
CPEO	7/8 (87.50)	3/7 (42.86)	4/7 (57.14)	0/7 (0.00)	1/7 (14.29)
SKS	4/8 (50.00)	3/4 (75.00)	3/4 (75.00)	1/4 (25.00)	0/4 (0.00)
MNGIE	5/6 (83.33)	3/5 (60.00)	1/5 (20.00)	4/5 (80.00)	5/5 (100.00)
MERRF	1/1 (100.00)	0/1 (0.00)	0/1 (0.00)	0/1 (0.00)	0/1 (0.00)
Total	17/23 (73.91)	9/17 (52.94)	8/17 (47.05)	5/17 (29.41)	6/17 (35.30)

n: Frecuencia relativa
T: Tamaño muestral
%: Frecuencia relativa

Del total de pacientes incluidos, solamente en 11 fue posible realizar TC de cráneo; la Tabla 5 muestra los resultados obtenidos. El hallazgo más frecuente en las citopatías mitocondriales fue la hipodensidad de la sustancia blanca (Figura 6a y 6b), siendo los más afectados los síndromes CPEO y SKS, seguidos por el Síndrome MNGIE. En la segunda manifestación más frecuente en TC de cráneo, la atrofia cortical (Figura 7) y subcortical (Figura 8), y la calcificación de los ganglios basales (Figura 9) registraron la misma frecuencia. El escaso número de observaciones no permite hacer un análisis por



subgrupos. No fue posible realizar la TC de cráneo en el único paciente con Síndrome de MERRF.

Tabla 5. Hallazgos en TC de cráneo en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Pacientes estudiados n/T (%)	Atrofia cortical N/T (%)	Atrofia subcortical n/T (%)	Atrofia cerebelosa n/T (%)	Hipodensidad sustancia blanca n/T (%)	Infartos n/T (%)	Ca** SB n/T (%)	Ca** GB n/T (%)
CPEO	6/8 (75.00)	1/6 (16.67)	2/6 (33.33)	0/6 (0.00)	2/6 (33.33)	0/6 (0.00)	2/6 (33.33)	3/6 (50.00)
SKS	3/8 (37.50)	2/3 (66.67)	1/3 (33.33)	0/3 (0.00)	2/3 (66.67)	0/3 (0.00)	0/3 (0.00)	0/3 (0.00)
MNGIE	2/6 (33.33)	0/2 (0.00)	0/2 (0.00)	0/2 (0.00)	1/2 (50.00)	0/2 (0.00)	0/2 (0.00)	0/2 (0.00)
MERRF	0/1 (0.00)
Total	11/23 (47.83)	3/11 (27.27)	3/11 (27.27)	0/11 (0.00)	5/11 (45.45)	0/11 (0.00)	2/11 (18.18)	3/11 (27.27)

n: Frecuencia absoluta
T: Tamaño muestral
%: Frecuencia relativa
Ca**: Calcio
SB: Sustancia blanca
GB: Ganglios basales

El número de pacientes evaluados mediante RM de cráneo ascendió a 21 (91.30%) (Tabla 6). La alteración más común fue la hiperintensidad de la sustancia blanca (Figura 10a y 10b), siendo los más afectados los pacientes con SKS, seguidos por aquellos con CPEO y MNGIE. La segunda anomalía más frecuente fue la atrofia cortical (Figura 11, 12 y 13), ocupando el primer lugar el Síndrome CPEO, seguido por los de SKS y MNGIE. La tercera fue la atrofia cerebelosa (Figura 12), la que aun cuando no pudo identificarse mediante TC de cráneo, fue más frecuente en el SKS.

Tabla 6. Hallazgos en RM de cráneo en pacientes con citopatías mitocondriales

Variable	Pacientes estudiados n/T (%)	Atrofia cortical N/T (%)	Atrofia subcortical n/T (%)	Atrofia cerebelosa n/T (%)	Hiperintensidad SB n/T (%)	Hiperintensidad cortical n/T (%)	Hiperintensidad GB n/T (%)	Infartos n/T (%)
CPEO	7/8 (87.50)	7/7 (100.00)	2/7 (28.57)	3/7 (42.86)	6/7 (85.71)	1/7 (14.29)	1/7 (14.29)	2/7 (28.57)
SKS	7/8 (87.50)	6/7 (85.71)	1/7 (14.29)	6/7 (85.71)	7/7 (100.00)	1/7 (14.29)	0/7 (0.00)	0/7 (0.00)
MNGIE	6/6 (100.00)	4/6 (66.67)	0/6 (0.00)	4/6 (66.67)	5/6 (83.33)	0/6 (0.00)	2/6 (33.33)	0/6 (0.00)
MERRF	1/1 (100.00)	1/1 (100.00)	1/1 (100.00)	0/1 (0.00)	1/1 (100.00)	0/1 (0.00)	0/1 (0.00)	0/1 (0.00)
Total	21/23 (91.30)	18/21 (85.71)	4/21 (19.05)	13/21 (61.90)	19/21 (90.48)	2/21 (9.52)	3/21 (14.29)	2/21 (9.52)

n: Frecuencia absoluta
T: Tamaño muestral
%: Frecuencia relativa
GB: Ganglios basales

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Por razones distintas a las de este proyecto, en algunos pacientes se realizaron evaluaciones tomográficas de la región torácica y abdominal. Se examinó el tórax de 3 pacientes, dos de ellos portadores de Síndrome de MNGIE y uno de CPEO; en ninguno de éstos hubo sospecha de timoma ni se documentaron alteraciones de la misma. La evaluación tomográfica del abdomen fue realizada en dos enfermos, ambos con Síndrome de MNGIE, en los que se corroboraron los hallazgos arrojados por SEGDTI, es decir, gastroparesia y dilatación.

CAPÍTULO IV

Uno debe ser tan humilde como el polvo para descubrir la verdad.

Mahatma Gandhi

DISCUSIÓN

Salvo un reporte anecdótico de la asociación entre las citopatías mitocondriales y la disfunción velopalatina¹¹, no existe información en la literatura a este respecto, lo que constituye un aporte original de este trabajo. Por otra parte, aunque tampoco hemos encontrado información relativa a lo que hemos denominado *estómago en cascada*, consideramos que si bien esta anomalía no implica alteraciones fisiopatológicas definitivas, eventualmente podría ser un marcador de citopatías mitocondriales diferentes al Síndrome de MNGIE.

En nuestra serie, al igual que en otras ya reportadas, se detectó gastroparesia y dilatación intestinal como manifestaciones clínicas del Síndrome de MNGIE^{46, 89, 90}. Sin embargo, aunque ya ha sido publicada la afección intestinal asociada al síndrome de MELAS^{91, 92}, hasta donde tenemos conocimiento no se ha registrado la asociación entre gastroparesia y algunas de las variantes de citopatías mitocondriales. En este trabajo se identificó un paciente con todas las manifestaciones clínicas de SKS, así como con gastroparesia, además de otro con Síndrome CPEO y dilatación de asas intestinales. De acuerdo con lo revisado sobre este tema, ambas manifestaciones radiológicas podrían constituir hallazgos inéditos, aunque aun es necesaria su confirmación mediante el análisis del DNA y mtDNA.

En cuanto a la información obtenida a partir de la TC de cráneo, nuestro trabajo demostró que el hallazgo más frecuente fue la hipodensidad de la sustancia blanca o leucoencefalopatía (45.45%), seguido por atrofia cortical y de sustancia blanca, así como

calcificación de ganglios basales; esta información concuerda con lo reportado por otros autores^{77, 93, 94}. Las calcificaciones de los ganglios basales, asociación bien documentada con las citopatías mitocondriales^{93, 95-97}, es una manifestación poco frecuente en nuestra serie, pero semejante a la información reportada por Egger⁹⁴. En los pacientes aquí reportados no hay evidencia de pseudoinfartos reportados clásicamente en el Síndrome de MELAS^{91, 98, 99} y como asociación en los pacientes con Síndrome de MERRF¹⁰⁰, lo cual obedece a que detectamos solamente un paciente con el último fenotipo, en el que no se realizó el estudio tomográfico.

Los datos arrojados por la RM de cráneo demuestran que la leucoencefalopatía es la manifestación más común de manera global, así como para cada uno de los diferentes fenotipos; esta información concuerda con la reportada por la literatura^{29, 84, 101}. La atrofia cortical tiene un comportamiento semejante, aunque su frecuencia es menor y su presencia es inespecífica; esto es, no identifica a un fenotipo en particular^{29, 84, 102}. La atrofia cerebelosa tuvo una frecuencia mayor a la reportada por otros autores^{29, 84, 103} y a la esperada en función de los hallazgos tomográficos, aún con la limitación inherente a este procedimiento para evaluar la fosa posterior. Los infartos y pseudoinfartos son más frecuentes en los fenotipos MELAS y MERRF^{98, 100}; por tanto, desde nuestro punto de vista, los infartos lacunares documentados mediante MR en esta serie pueden tener un origen diferente al de la fisiopatología de las citopatías mitocondriales. La hiperintensidad de los ganglios basales es otro marcador inespecífico de las citopatías mitocondriales, cuya frecuencia en nuestra serie es muy baja y concuerda con lo reportado por otros autores^{29,}

CONCLUSIONES

El principal defecto de este trabajo atañe de igual manera a la arquitectura del diseño (es decir, diseño de casos), así como al tamaño muestral; con respecto a este último podemos decir que no sólo es pequeño para el análisis de un grupo propiamente dicho, sino también al tratar de diseccionar los diferentes subgrupos o fenotipos clásicos aquí reportados. Por otra parte hay que considerar que la aquí reportada constituye una muestra seleccionada de pacientes adultos, lo cual disminuye la posibilidad de observar variedades de citopatías mitocondriales cuyo curso es más grave, tales como los síndromes de Leigh y MELAS.

A pesar de las limitantes ya citadas, consideramos que la información de este trabajo nos permite identificar características comunes y específicas de ciertos fenotipos de las citopatías mitocondriales. Dentro de las características comunes tenemos: a) SEGDTI, disfunción de músculos velopalatinos y morfología gástrica en *cascada*; b) TC de cráneo, hipodensidad de sustancia blanca y atrofia cortico-subcortical; y c) RM de cráneo, leucoencefalopatía, atrofia cortical, subcortical y cerebelosa. Como ejemplo de las características particulares tenemos: a) SEGDTI, gastroparesia y dilatación de asas intestinales, como heraldo del Síndrome de MNGIE; y b) TC de cráneo, calcificaciones de ganglios basales como marcador de la CPEO. En la muestra aquí evaluada no detectamos la presencia de características particulares por RM de cráneo.

Aunado a lo anterior, hay que resaltar que la identificación de la disfunción de los músculos velopalatinos y la morfología gástrica en cascada constituyen las aportaciones originales de este trabajo; sin embargo, estos datos deberán ser corroborados por otros autores mediante el empleo de diseños experimentales más sólidos y con un mayor número de pacientes.

ANEXOS

Recurrimos a la televisión para apagar el cerebro, y a la computadora para encenderlo.

Steve Jobs

IMÁGENES



Figura 1. Radiografía lateral de cuello de paciente portador de citopatía mitocondrial, en la que se muestra regurgitación del material de contraste hacia la nasofaringe.

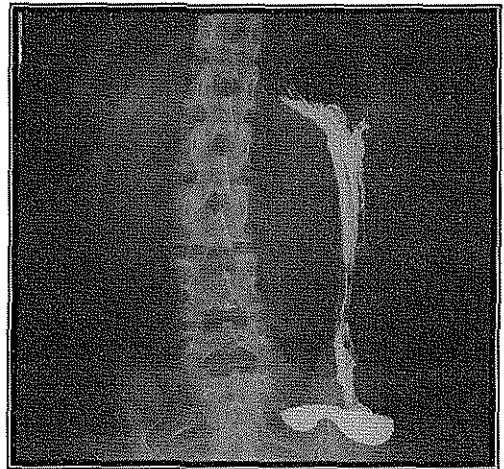


Figura 2. Radiografía obtenida durante una SEGDTI, en la que se aprecia estómago en cascada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

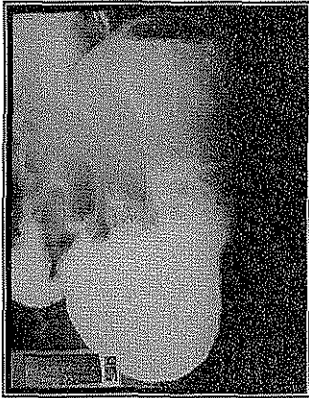


Figura 3. Radiografía de paciente con Síndrome MNGIE obtenida durante una SEGDTI, en la que puede apreciarse dilatación gástrica y abundante residuo alimentario, a pesar de 12 horas de ayuno.

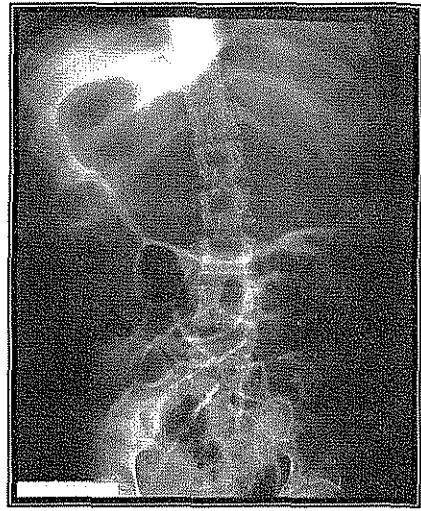


Figura 4a. Radiografía simple de abdomen en decúbito supino, preliminar al inicio de una SEGDTI en la que se puede apreciar gran dilatación gástrica e intestinal.



Figura 4b. SEGDTI de paciente con Síndrome MNGIE, obtenida a los 45 minutos de iniciado el estudio, en la que se observa gastroparesia y dilatación difusa de asas intestinales.

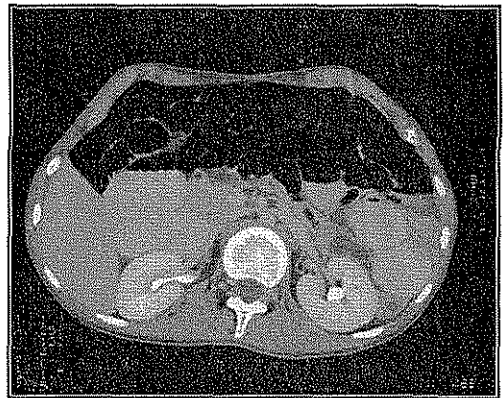


Figura 5. Tomografía abdominal de paciente con Síndrome MNGIE, en donde se identifica gran dilatación de asas intestinales producida por pseudoobstrucción intestinal crónica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

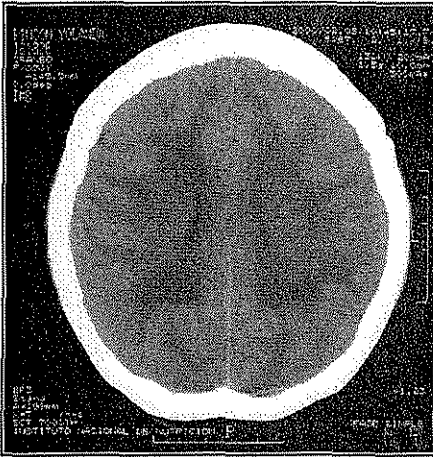


Figura 6a. Tomografía craneal sin contraste, corte axial a nivel del núcleo semioval en paciente portador de SKS, en la que resalta la marcada hipodensidad de la sustancia blanca.

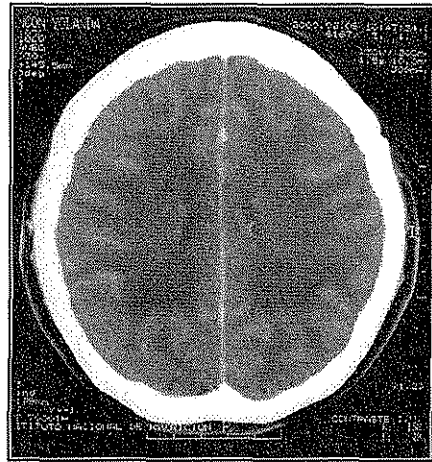


Figura 6b. Tomografía craneal contrastada, corte axial a nivel del núcleo semioval, en el mismo paciente (figura 6a), en la que continúa observándose la hipodensidad de la sustancia blanca; no hay evidencia de otras lesiones.

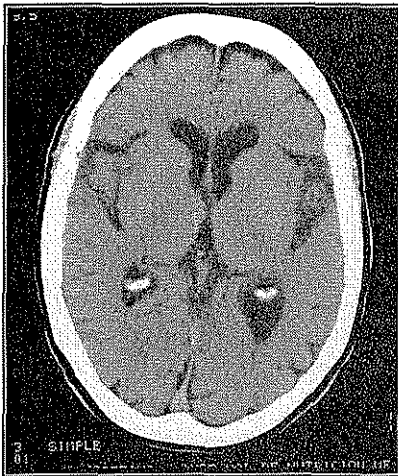


Figura 7. Tomografía craneal sin contraste, corte axial a nivel de los ganglios basales, en un paciente con SKS, se observa pérdida de volumen cortical manifestado por amplitud de los valles silvianos y prominencia de los surcos.

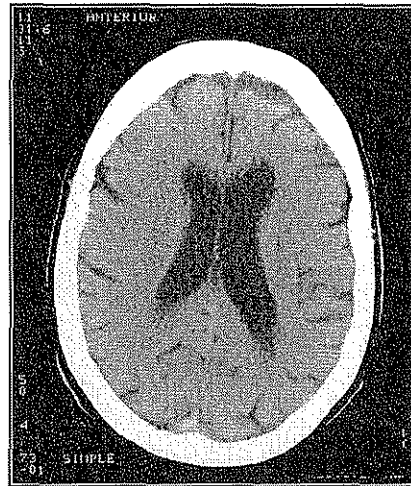


Figura 8. Tomografía craneal sin contraste, corte axial a nivel de los ventrículos laterales, en un paciente con SKS, se observa pérdida de volumen cortical manifestado por amplitud del sistema ventricular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

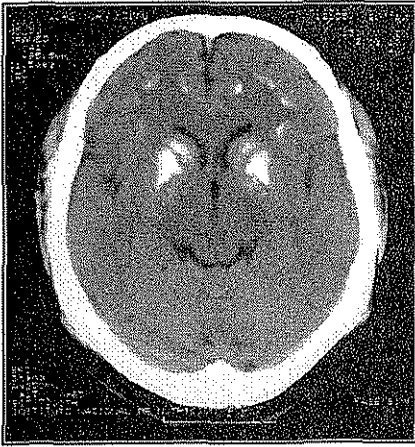


Figura 9. Tomografía craneal sin contraste, corte axial a nivel de los ganglios basales, en paciente con CPEO, en la que se observan calcificaciones en globus pallidus, brazo anterior y posterior de cápsula interna y sustancia blanca frontal.

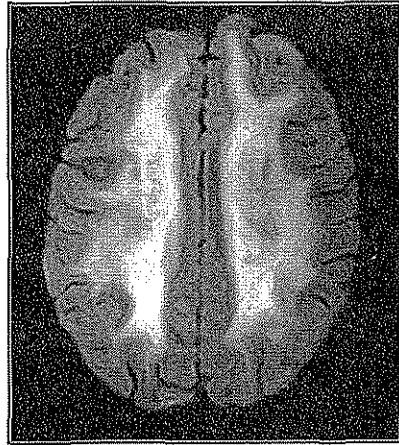


Figura 10a. Resonancia magnética de cráneo IPT2, sin gadolinio, corte axial a nivel de la corona radiada, en paciente con SKS, en la que se observa hiperintensidad difusa de la sustancia blanca (Leucoencefalopatía).

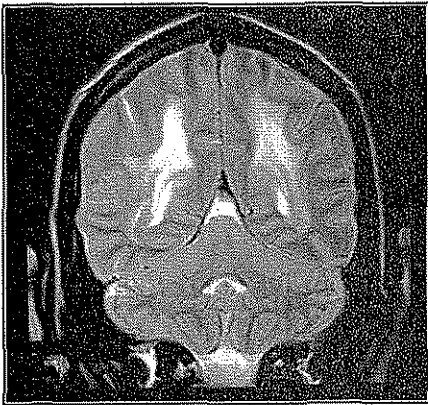


Figura 10b. Resonancia magnética de cráneo IPT2, corte coronal a nivel parieto-occipital, en paciente con Síndrome MNGIE, en la que se observa hiperintensidad difusa de la sustancia blanca (Leucoencefalopatía).

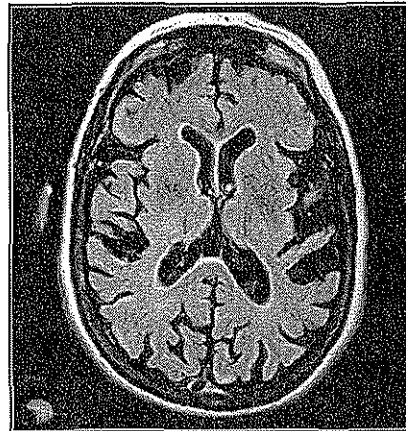


Figura 11. Resonancia magnética de cráneo, secuencia FLAIR, sin gadolinio, corte coronal a nivel de los ganglios basales, en paciente con SKS, en la que se observa atrofia córtica y subcortical manifestada por mayor prominencia de los surcos cerebrales y dilatación *ex-vacuo* de los ventrículos laterales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 12. Resonancia magnética de cráneo, IPT1, sin gadolinio, corte sagital a nivel de la línea media en paciente con SKS y ataxia severa, en la que se observa acentuada atrofia cortical y subcortical en cerebro y cerebelo.

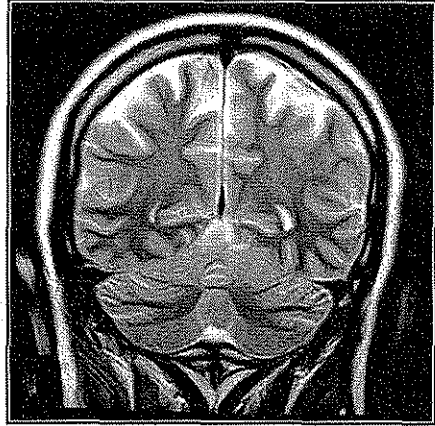


Figura 13. Resonancia magnética de cráneo, IPT2, sin gadolinio, corte coronal a nivel parieto-occipital en paciente con SKS, en la que se observa acentuada atrofia cortical y subcortical en cerebro, así como leucoencefalopatía.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABREVIATURAS

ATP: Trifosfato de adenosina

BH: Biometría hemática

Bx FRR: Biopsia de músculo estriado con fibras rojas rasgadas

CK: Creatinquinasa

COX: Citocromo c oxidasa

CPEO: Oftalmoplejía externa crónica progresiva

DHL: Deshidrogenasa láctica

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNA: DNA nuclear

DP: Densidad de protones

FLAIR: Atenuación de líquidos mediante secuencia de inversión recuperación.

GB: Ganglios basales

IMC: Índice de masa corporal

IPT1: Imagen ponderada en T1

IPT2: Imagen ponderada en T2

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LHON: Neuropatía óptica hederitaria de Leber

MELAS: Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios apoplejiformes

MERRF: Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas

MNGIE: Encefalopatía mitocondrial mio-neuro-gastrointestinal

mtDNA: Ácido desoxirribonucleico mitocondrial

mtDNA: DNA mitocondrial

NARP: Síndrome con neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria

nt: nucleótido

RM: Resonancia magnética

SB: Sustancia blanca

SEGDTI: Serie esófago-gastroduodenal y tránsito intestinal

SKS: Síndrome de Kearns-Sayre

SNC: Sistema nervioso central

T: Unidades Tesla. 1 Unidad Tesla = 10, 000 Gauss

TC: Tomografía computada

UH: Unidades Hounsfield

REFERENCIAS

1. Shapira Y, Harel S, Russell A. Mitochondrial encephalopathy: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Isr J Med Sci* 1977:161-4.
2. Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 1996:1283-88.
3. Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Semin Neurol* 1996:11-20.
4. Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome *b* gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999; 341:1037-44.
5. Griggs RC, Karpati G. Muscle pain, fatigue, and mitochondriopathies. *N Engl J Med* 1999; 341:1077-8.
6. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958:280-9.
7. Luft R, Ikkos D, Palmieri G. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962:1776-1804.
8. Holt IJ, Miller DH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988:717-9.
9. Wallace DC, Singh G, Lott MT. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988:1427-30.
10. Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, E Shon ea. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988:1339-46.
11. Barragán-Campos H, López-Benítez R, Barrera-Ramírez C, et al. Gamma clínica y radiológica de las citopatías mitocondriales. Cuernavaca, Mor.: Sociedad Mexicana de Neurorradiología Diagnóstica y Terapéutica, 2000.
12. Enríquez JA, Martínez-Azorín F, Garesse R, et al. Sistema genético mitocondrial humano. *Rev Neurol* 1998:S 21-6.
13. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995; 333:638-44.
14. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981:290:457-65.
15. Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992:628-32.
16. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J, Vega-Boada F, Estaño B. El otro genoma: El concepto clínico de las citopatías mitocondriales o enfermedades de la fosforilación oxidativa. *Rev Invest Clin* 1999; 51:121-34.

17. López de Munain A. Clasificación de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1998; 26:S9-14.
18. Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995:357-66.
19. DiMauro S. Mitochondrial encephalomyopathies: what next? *J Inherit Metab Dis* 1996:489-503.
20. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet* 1995:144-9.
21. Shanske S, DiMauro S. Mitochondrial myopathies: Biochemical aspects. *Curr Top Bioener* 1994:21-58.
22. Friedrich T, Steinmüller A, Weiss H. The proton pumping respiratory complex I of bacteria and mitochondria and its homologue in chloroplasts. *Letter. FEBS* 1995:107-11.
23. Ackrell B, Johnson M, Ginalsus R, Cecchini G. Structure and function of succinate dehydrogenase and fumarate reductase. In: Muller F, ed. *Biochemistry of flavoenzymes*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992:229-97.
24. Rubio J, Martín M, Hoyo Pd, Bustos Fd, Campos Y, Arenas J. Déficit de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. *Rev Neurol* 1998; 26:S15-S20.
25. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M, Eirís-Puñal J. Tratamiento de la enfermedades mitocondriales durante la infancia y la adolescencia. *Rev Neurol* 1998; 26:S92-8.
26. Pedrote A, Varela JM, Sánchez A, et al. Bloqueo atrioventricular en el Síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol* 1990:192-4.
27. Barrera-Ramírez CF, Barragan-Campos HM, Sanchez-Guerrero J. Mutations of the mitochondrial genome and its clinical expression in cardiology. *Gac Med Mex* 2000; 136:585-94.
28. Barrera-Ramírez CF. Afección cardíaca en Síndrome de Kearns-Sayre. *Facultad de Medicina. Mexico: UNAM*, 2000:100.
29. Wray SH, Provenzale JM, Johns DR, Thulborn KR. MR of the brain in mitochondrial myopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:1167-73.
30. Keightley JA, Hoffbuhr KC, Burton MD, et al. A microdeletion in cytochrome c oxidase (COX) subunit III associated with COX deficiency and recurrent myoglobinuria. *Nat Genet* 1996:410-6.
31. Drachman DA. Ophthalmoplegia-plus: The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch neurol* 1968:654.
32. Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, et al. Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol* 1977:37-54.
33. Moraes C, DiMauro S, Zeviani M, A AL, Shanske S, Miranda A. Mitochondrial DNA deletion in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989:1293-9.

34. Kosmorsky G, R JD. Neuro-ophthalmologic manifestations of mitochondrial DNA disorders: Chronic Progressive External Ophthalmoplegia, Kearns-Sayre Syndrome, and Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Neurol Clin* 1991:147-61.
35. Eymard B. Les myopathies mitochondriales. *Rev Prat (Paris)* 1988:1522-8.
36. Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988:236-40.
37. Lewy P, Leroy G, Haiat R, et al. Syndrome de Kearns-Sayre: Une indication rare d'implantation prophylactique de pacemaker. *Arch Mal Coeur* 1997:93-7.
38. Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (A neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979:1396-400.
39. Martínez JL, Bello L, Casariego JR, Mazón P, Vigil-Escalera P, Rodríguez A. Prolapso mitral en un paciente con Síndrome de Kearns-Sayre. *Rev Esp Cardiol* 1987:60-2.
40. Monségu J, Duboc D, Freychet L, et al. L'atteinte cardiaque au cours de certaines maladies musculaires. *Arch Mal Coeur* 1993:1421-6.
41. Nitsch J, Ziers S, Janssen KP, et al. Schrittmacherindikation bei Ophthalmoplegia plus und Kearns-Sayre-Syndrome. *Z Kardiol* 1990:60-5.
42. Polak PE, Zulstra F, Roelandt J. Indications for pacemaker implantation in the Kearns-Sayre syndrome. *Eur Heart* 1989:281-2.
43. DiMauro S, Moraes C. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993:1197-208.
44. Morris A, Leonard J, Brown G, et al. Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol* 1996:25-30.
45. Rahman S, Block R, Dahl H, et al. Leigh syndrome: Clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996:343-51.
46. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994:721-7.
47. Vladutiu GD. Metabolic myopathies: The molecular diagnosis of metabolic myopathies. *Neurol Clin* 2000; 18:53-104.
48. Zeviani M, Amati P, Savoia A. Mitochondrial myopathies. *Curr Opin Rheum* 1994:559-67.
49. Shoffner JM. Metabolic myopathies: Mitochondrial myopathy diagnosis. *Neurol Clin* 2000; 18:105-23.
50. Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, Nonaka I. Strongly succinate dehydrogenase-reactive vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes. *Ann Neurol* 1991:601-5.
51. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, et al. MELAS: Clinical and pathologic correlations with MRI, Xenon/CT and MR spectroscopy. *Neurology* 1996:223-7.



52. Guerrero A, Castro M, Martín-Estefanía C. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol* 1988;S 50-S 60.
53. Shoffner J, Lott M, Lezza A, et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fibers disease (MERRF) is associated with mitochondrial DNA tRNA (Lys) mutation. *Cell* 1990;93:1-7.
54. Zeviani M, Riranti V, Piantadosi C. Reviews in molecular medicine: Reviews in mitochondrial disorders. *Medicine* 1998; 77:59-72.
55. Brown M, Wallace D. The spectrum of mitochondrial DNA mutations in Leber hereditary optica neuropathy. *Clin Neurosci* 1994;138-45.
56. Houponen K, Vikki J, Aula P, Nikoskelainen E, Savontaus M. A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Am J Hum Genet* 1991;1147-53.
57. Johns D, Neufeld M, Park R. An ND6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;155:1-7.
58. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy: new genetic considerations. *Arch Neurol* 1993;540-8.
59. Sweeney M, Davis M, Lashwood A, Brockington M, Toscano A, Harding A. Evidence against a locus close to DXS7 determining visual loss in Italian and British families with Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Hum Genet* 1992;74:1-8.
60. Uziel G, Moroni I, Lamantea E, et al. Mitochondrial disease associated with the T8993G mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene: a clinical, biochemical and molecular study in six families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;16-22.
61. Barragan-Campos HM, Sanchez-Guerrero J, Estañol-Vidal B, et al. Características clínicas de las citopatías mitocondriales en pacientes mexicanos. Facultad de Medicina. México: UNAM, 2000:62.
62. Egger J, Lake BD, Wilson J. Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged-red fibers on muscle biopsy. *Arch Dis Child* 1981;74:1-52.
63. Engel W, Cunningham G. Rapid examination of muscle tissue: an improved trichrome stain method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;9:19-26.
64. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa S, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or syndrome? Light and electronmicroscopic studies of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci* 1980;117-33.
65. González-Halphen D, Vázquez-Acevedo M. Reporte de 2 pacientes con Síndrome de Kearns-Sayre. México, D. F., 2002.
66. Feinstein AR. Strategy of comparison in cause-effect research. In: Feinstein AR, ed. *Clinical epidemiology: The architecture of clinical research*. Vol. 215-36. Philadelphia: W B Saunders, 1985.
67. Margulis A, Halvorsen R, McIntyre J, et al. Abdomen y tubo digestivo: Técnicas de examen. In: Pedrosa C, Casanova-Gómez R, eds. *Diagnóstico por imagen: Tratado de radiología clínica*. Vol. II. Madrid: McGraw-Hill, 2000:1-39.



68. Mendelson RM. Tracto gastrointestinal. In: Pettersson H, ed. *Compendio general de radiología*. Vol. 2. Madrid: Instituto NICER, 1995:891-1027.
69. Jones B. Functional abnormalities of the pharinx. In: Gore R, Levine M, eds. *Textbook of gastrointestinal radiology*. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders, 2000:212-26.
70. Eisenberg R, Levine M. Miscellaneous abnormalities of the stomach and duodenum. In: Gore R, Levine M, eds. *Textbook of gastrointestinal radiology*. Vol. 1. Philadelphia: WB Saunders, 2000:659-81.
71. Hornbuckle K, Barnett JL. The diagnosis and work-up of the patient with gastroparesis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:117-24.
72. Kimura-Fujikami K, Stoopen-Rometi M. Estómago y duodeno. In: Pedrosa C, Casanova-Gómez R, eds. *Pedrosa: Diagnóstico por imagen: abdomen y tracto gastrointestinal*. Vol. 2. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000:443-80.
73. Verne GN, Sninsky CA. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis* 1995; 13:163-81.
74. Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut* 1997; 41:675-81.
75. Sainz-Ayala A, Dorado M, Martín-García J. Alteraciones agudas del tránsito intestinal: diarrea, obstrucción e íleo intestinal. In: Pedrosa C, Casanova-Gómez R, eds. *Pedrosa: Diagnóstico por imagen: abdomen y tracto gastrointestinal*. Vol. 2. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 2000:259-304.
76. Rao KCVG. Degenerative diseases and hydrocephalus. In: Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA, eds. *Cranial MRI and CT*. New York: McGraw-Hill, 1999:181-259.
77. Weigele JB, Zimmerman RA. White matter disease. In: Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA, eds. *Cranial MRI and CT*. New York: McGraw-Hill, 1999:599-634.
78. Wall S, Brandt-Zawadki M, Jeffrey R, Barnes B. High-frequency CT findings within 24 hours after cerebral infarction. *AJNR Am J Neuroradiol* 1981; 2:553-7.
79. Weingarten K. Computed tomography of cerebral infarction. *Neuroimaging Clin N Am* 1992; 2:409-19.
80. Rao KC. Anatomy. In: Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA, eds. *Cranial MRI and CT*. New York: McGraw-Hill, 1999:105-37.
81. Kobari M, Meyer J, Ichijo M. Leukokoriosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11:273-81.
82. Meguro K, Yamaguchi T, Hishinuma T. Periventricular hyperintensity on magnetic resonance imaging correlated with brain aging and atrophy. *Neuroradiology* 1993; 35:125-29.
83. Savoiaro M, Strada I, Girotti F, et al. Olivopontocerebellar atrophy: MR diagnosis and relationship to multisystem atrophy. *Radiology* 1990; 17:693-6.
84. Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19:369-77.

85. Kirkpatrick J, Hayman L. White matter lesions in MRI imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: possible pathologic basis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1987; 162:509-11.
86. de Lonlay-Debeney P, von Kleist-Retzow JC, Hertz-Pannier L, et al. Cerebral white matter disease in children may be caused by mitochondrial respiratory chain deficiency. *J Pediatr* 2000; 136:209-14.
87. SPSS for Macintosh. User's guide. In: Inc S, ed. *Regression models*. Chicago 2000: SPSS Inc, 2001:285-310.
88. Abramson JH. *Making sense of data*. New York: Oxford University Press, 1994:404.
89. Bardosi A, Creutzfeldt W, DiMauro S, et al. Myo-neuro-gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome c oxidase: a new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987:248-58.
90. Gómez GM, Mutchinick O, Vega-Boada F, et al. Encefalopatía mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE), XXI Congreso Nacional de Genética Humana y 1er. Encuentro Latinoamericano de Bioética y Genoma Humano, Manzanillo, Col., México, 1996.
91. Mori O, Yamazaki M, Ohaki Y, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS) with prominent degeneration of the intestinal wall and cactus-like cerebellar pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 100:712-7.
92. Santorelli FM, Villanova M, Malandrini A, et al. Chronic diarrhea associate with the A3243G mtDNA mutation. *Neurology* 2000; 54:266-7.
93. Seigel RS, Seeger JF, Gabrielsen TO, Allen RJ. Computed tomography in oculocraniosomatic disease (Kearns-Sayre syndrome). *Radiology* 1979; 130:159-64.
94. Egger J, Kendall BE. Computed tomography in mitochondrial cytopathy. *Neuroradiology* 1981; 22:73-8.
95. Fitzsimons RB. The mitochondrial myopathies: 9 case reports and a literature review. *Clin Exp Neurol* 1981; 17:185-210.
96. Sachs C, Sjoberg HE, Ericson K. Basal ganglia calcifications on CT: relation to hypoparathyroidism. *Neurology* 1982; 32:779-82.
97. Legido A, Zimmerman RA, Packer RJ, Bilaniuk LT, Siegel KR, D'Angio G. Significance of basal ganglia calcification on computed tomography in children. *Pediatr Neurosci* 1988; 14:64-70.
98. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2:125-35.
99. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Itoh J, Kusunoki Y, Cho K. Serial imaging in MELAS. *Neuroradiology* 1997; 39:427-30.
100. Fukuhara N. Strokeliike episodes in MERRF. *Ann Neurol* 1985; 18:368.
101. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:1119-37.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

102. Chu BC, Terae S, Takahashi C, et al. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology* 1999; 41:759-64.
103. Bertrand E, Fidzińska A, Schmidt-Sidor B, Mendel T. Mitochondrial encephalomyopathy of mixed MELAS type. *Folia Neuropathol* 1996; 34:193-8.
104. Marie SK, Carvalho AA, Fonseca LF, Carvalho MS, Reed UC, Scaff M. Kearns-Sayre syndrome "plus". Classical clinical findings and dystonia. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:1017-23.