

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE  
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"  
CIEGO DE ÁVILA

**Neurooftalmología de las enfermedades mitocondriales**  
**Neurophthalmology of mitochondrial diseases**

María Julia Pérez Marrero (1), Marbelis Meneses Pérez (2), Ulises Lima Rodríguez (3), Beatriz Landrián Iglesias (2).

**Resumen**

Se realiza una revisión del tema: neurooftalmología de las enfermedades mitocondriales con el objetivo de analizar las alteraciones neurooftalmológicas que con mayor frecuencia aparecen en estas entidades que no son más que la expresión de una mutación en el ADN mitocondrial, así como abordar el comportamiento genético de las mismas. Para ello nos auxiliamos de diversos trabajos publicados por doctores cubanos y extranjeros que ayudan a arribar a la conclusión que la neuropatía óptica debe ser considerada un marcador de la enfermedad mitocondrial, que debemos pensar en ella cuando estamos ante un paciente con retinopatía pigmentaria asociada a una enfermedad sistémica o neurológica indefinida y que una mutación puntual en el ADN mitocondrial será heredada de forma materna y defectos en el ADN nuclear, aun afectando éstos a la mitocondria, serán transmitidos por la clásica herencia Mendeliana.

**Palabras clave:** OFTALMOPLÉJIA, RETINITIS RETROQUIASMÁTICA

1. Especialista de 1er Grado en Oftalmología. Profesor Instructor.
2. Especialista de 2do Grado en Oftalmología. Profesor Asistente.
3. Especialista de 1er Grado en Genética. Profesor Asistente.

**Introducción**

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de alteraciones en las cuales la presentación clínica, la herencia, la histopatología, así como los estudios genéticos y bioquímicos sugieren una disfunción mitocondrial primaria (1).

Cada citoplasma celular contiene cientos de mitocondrias responsables de generar la mayoría de la energía necesitada para el crecimiento, función y mantenimiento de la célula. El sistema nervioso central es el más dependiente de la producción de energía mitocondrial, seguido por el sistema de conducción cardíaca, músculo esquelético, riñón e hígado. Más mitocondrias son encontradas en estas células con requerimientos particularmente elevados de energía (1-2). Es por ello que el ojo y la vía visual están frecuentemente involucrados en estos desórdenes (3). Los signos neurooftalmológicos aparecen prominentemente y pueden ser la presentación o la única manifestación de la enfermedad (4-5), por lo que nos motivamos a realizar una revisión del tema teniendo en cuenta publicaciones de conocedores de la materia como la Dra. en Ciencias Médicas Rosaralis Santiesteban Freixas y el Dr. Miguel Rodríguez Vázquez, así como de artículos originales registrados en revistas especializadas sobre el tema con el objetivo de analizar las alteraciones neurooftalmológicas que con mayor frecuencia aparecen en las enfermedades mitocondriales y abordar el comportamiento genético de las enfermedades mitocondriales.

**Desarrollo**

a) Conceptos básicos:

La mitocondria y por consiguiente el ADN mitocondrial constituyen la herencia materna. Durante la fecundación, el citoplasma de la esperma humana contiene pocas mitocondrias, pues éstas se concentran a nivel de la cola, brindándoles la energía necesaria para su motilidad y así llegar hasta el tercio interno de la trompa que es donde ocurre su unión con el óvulo, pero quien participa en ello es la cabeza, por tanto, es de la madre que se aportan la mayoría de las mitocondrias para el cigoto. Toda la descendencia, masculina y femenina, heredará el genotipo mitocondrial materno, pero solamente las hijas transmitirán este genotipo a la generación subsiguiente (6). Aun cuando las proteínas codificadas por el ADN mitocondrial son necesarias para la producción de energía mitocondrial normal, ellas no son suficientes. En realidad, la mayoría de las proteínas halladas en la mitocondria son codificadas por genes nucleares, sintetizadas en el citoplasma, y transportadas dentro de la mitocondria (6-7). Por tanto, existe una simbiosis: la célula es dependiente de la mitocondria para la producción de energía y la mitocondria depende de la célula para la mayoría de su estructura y proteínas enzimáticas necesarias para una adecuada función. El genoma nuclear también está involucrado en la regulación de la actividad mitocondrial, incluyendo la expresión y replicación del ADN materno (1,3,8).

Las enfermedades mitocondriales pudieran resultar de diferentes fuentes. La expresión de una mutación en el ADN mitocondrial pudiera depender de heteroplasmia, segregación replicativa y del efecto umbral en los tejidos implicados (3,6). Los defectos nucleares pudieran adversamente afectar determinadas vías metabólicas de la mitocondria, proteínas involucradas en el mantenimiento de la estructura mitocondrial o regulación nuclear de los genes mitocondriales (7). Las mutaciones nucleares pueden causar errores de transcripción, traducción o postraducción y así originar las alteraciones antes mencionadas. Defectos en cualquiera de los ADN materno o nuclear pueden resultar en anomalías en el sistema de fosforilación oxidativa, aunque la mayoría de las enfermedades de la fosforilación oxidativa reconocidas a la fecha son el resultado de anomalías en el ADN mitocondrial más que de defectos nucleares, aun cuando el núcleo codifica el 90 % de las proteínas mitocondriales. Una mutación puntual en el ADN mitocondrial sería heredada de forma materna y defectos en el ADN nuclear, aun afectando éstos a la mitocondria, serán transmitidos por la clásica herencia Mendeliana (1,3,8).

#### b) Clasificación:

Las enfermedades mitocondriales son difíciles de clasificar. Se han hecho intentos de agruparlas sobre la base de las características clínicas con el soporte de la evidencia morfológica de la alteración mitocondrial (ej. la presencia de fibra roja rasgada en la biopsia muscular) (9). Con el advenimiento de los análisis bioquímicos nuevas clasificaciones fueron propuestas basadas en el área afectada (ej. deficiencias enzimáticas específicas del metabolismo mitocondrial o reducción general en la función de una o más cadenas respiratorias complejas). La heterogeneidad clínica entre los pacientes con la misma anomalía bioquímica, así como el número de defectos metabólicos diferentes vistos entre pacientes con el mismo fenotipo clínico son llamativas (10). Otras clasificaciones se han basado en los análisis genéticos, los cuales aún son inconsistentes, pues el mismo perfil clínico puede resultar de defectos genéticos diferentes y menos comunmente, idénticos defectos genéticos resultar en diferentes fenotipos. A pesar de lo antes expuesto, parece haber mejor correlación entre el perfil clínico y los defectos genéticos que con los análisis bioquímicos (9-10).

En muchas de estas enfermedades el sistema nervioso central y por tanto el ojo figura de forma importante.

c) Las alteraciones neurooftalmológicas más comunes vistas en las enfermedades mitocondriales son:

1. Neuropatía óptica bilateral
2. Oftalmoplejía con ptosis
3. Retinopatía pigmentaria
4. Pérdida visual retroquiasmática (3).

### 1) Neuropatía Óptica Bilateral:

La disfunción del nervio óptico se caracteriza por palidez de la papila óptica, pérdida de la agudeza visual central bilateral, discromatopsia y defectos del campo visual central. La respuesta evocada visual es anormal y el electroretinograma estándar permanece normal (11).

La más común de estas alteraciones es la **Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL)**. Fue una de las primeras enfermedades etiológicamente asociadas a defectos específicos del ADN mitocondrial. La NOHL es expresada predominantemente en hombres, entre 80 y 90 % en la mayoría de las familias afectadas. El comienzo de la pérdida visual ocurre entre los 15 y 35 años (12), se caracteriza por ser indolora, central y ocurrir en un ojo de semanas a meses antes de ser implicado el segundo. La agudeza visual puede ir desde percepción de la luz hasta 20/20, pero en la mayoría de los pacientes la visión se deteriora hasta 20 /200 y peor. Se han reportado empeoramientos visuales transitorios con el aumento de la temperatura y el ejercicio (Fenómeno de Uhthoff) (12-13). La visión de colores se afecta temprana y severamente. El campo visual muestra un defecto central o cecocentral (12,14). Se sugiere que la función pupilar está preservada. Las alteraciones en el fondo de ojo pueden verse en los pacientes con NOHL y sus familiares maternos asintomáticos. Los hallazgos en el fondo serán atrofia óptica con daño de la capa de fibras nerviosas, especialmente en el haz papilomacular, puede verse una excavación no glaucomatosa del disco y atenuación arterial (figura 1)(11,13). Durante la fase aguda de pérdida de visión hay hiperemia de la cabeza del nervio óptico, dilatación y tortuosidad vascular, hemorragias, microangiopatía telangiectásica circumpapilar o edema de las fibras del nervio circumpapilar (pseudopapiledema), (figuras 2 y 3). La presencia de un fondo clásico puede suscitar dudas para el diagnóstico y la ausencia, aún en el período de la pérdida visual, no excluye el diagnóstico.

Típicamente sólo presentan manifestaciones neurooftalmológicas, aunque algunas familias tienen miembros con alteraciones en la conducción cardiaca, especialmente síndromes de preexcitación. También se reportan trastornos óseos y neurológicos menores, así como enfermedad clínicamente indistinguible de la Esclerosis Múltiple (11).

#### **Exámenes complementarios:**

La angiografía fluoresceínica en la NOHL no presenta fuga del colorante, contrario a lo que sucede en el verdadero edema de papila.

El electrocardiograma muestra alteraciones en la conducción cardiaca.

Las pruebas de visión de colores revelan defectos a priori de la pérdida visual, pero no son predictivos de quién sufrirá la enfermedad.

La respuesta evocada visual es anormal cuando hay pérdida visual.

El electroretinograma estandarizado a flash es normal.

El electroencefalograma, fluido cerebroespinal, tomografía computarizada de cerebro y resonancia magnética nuclear no son importantes.

En muestras de músculo y sangre de estos pacientes se ha demostrado deficiencias en la función de cadenas respiratorias complejas (11,13).

Las familias con NOHL siguen un patrón de herencia materna y la enfermedad se ha asociado a mutaciones puntuales del ADN mitocondrial (16). La mutación en la posición 11778 se ha encontrado en un 40 a 90 % de estas familias (cambio de código por sustitución de adenina por guanina). Otras mutaciones propuestas como causa de NOHL son en la posición 3460 (8 a 15%) y en la posición 14484 (10 a 15%) (17-20). La mayoría de éstas ocurren en otras sub-unidades de la misma cadena respiratoria (21). Se conocen como "mutaciones primarias" porque juegan un rol patogénico primario en la NOHL(16-17,21).

Otras alteraciones mitocondriales conocidas por la clínica, bioquímica o genética pueden mostrar atrofia óptica como una manifestación secundaria de su fenotipo enfermo. Ej.: Epilepsia mioclónica y fibra rojo rasgada (MERRF) (22-25), Encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodio de apoplejía (MELAS) (26), Oftalmoplejía crónica progresiva externa (CPEO) y el Síndrome de Leigh (27-28).

La neuropatía óptica debe ser considerada un marcador de la enfermedad mitocondrial (3).

## **2) Oftalmoplejía Crónica Externa Progresiva:**

Se designa así a un grupo de hallazgos clínicos caracterizados por una inmovilidad ocular bilateral lentamente progresiva y usualmente simétrica, por lo que los pacientes tienden a no quejarse de diplopía (4-5). La CPEO puede ocurrir en cualquier tiempo desde la infancia hasta la edad adulta y es de comienzo insidioso. La ptosis y la debilidad del orbicular son frecuentes. Después de muchos años los músculos se tornan fibrosos y la prueba de la ducción forzada puede ser positiva. La ptosis generalmente precede la alteración de la motilidad. No hay respuesta a la estimulación calórica, (figura 4). Quedan excluidas otras causas de alteraciones de la motilidad ocular como: parálisis múltiples de los nervios craneales, alteraciones de la unión neuromuscular, miositis orbitaria y orbitopatía distiroidea (29).

La Oftalmoplejía crónica externa progresiva puede ser la manifestación primaria de una enfermedad(5). Este es el caso de las enfermedades mitocondriales. Alternativamente, puede ser un hallazgo no específico en pacientes con conocidas alteraciones distróficas o degenerativas del sistema nervioso, incluyendo degeneraciones espinocerebelosas, Enfermedad de Refsum, abetalipoproteinemia, miopatías hereditarias, neuropatías y otras deficiencias(30).

La oftalmoplejía y la ptosis pueden aparecer aisladas o asociadas con otras alteraciones neurológicas o sistémicas (4-5). Los hallazgos neurológicos más comunes incluyen: miopatía facial, bulbar y de miembros, sordera, ataxia, espasticidad, neuropatía periférica, neuropatía y miopatía gastrointestinal, disfunción vestibular, demencia, encefalopatía, coma y calcificaciones de los ganglios basales (31). Las alteraciones oculares asociadas son: edema y opacidades corneales, cataratas, atrofia óptica y retinopatía pigmentaria (4-5,31). Las manifestaciones sistémicas pueden incluir: cardíacas, endocrinas u óseas, como, por ejemplo: alteraciones en la conducción cardíaca, diabetes mellitus, retraso en la maduración sexual, hipogonadismo, hipomagnesemia, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo y baja estatura.

El **Síndrome de Kearns-Sayre** (Sd. De K – S) es un subtipo de la CPEO en el cual las alteraciones neurológicas y sistémicas figuran de manera importante (32).

Criterios clínicos diagnósticos: comienzo antes de los 20 años, CPEO, degeneración pigmentaria de la retina y al menos una de los siguientes signos: alteraciones en la conducción cardíaca (33), aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (más de 100mg/dl) o disfunción cerebelosa (32). La histología del cerebro muestra cambios espongiiformes (31-34) y la neuroimagen, alteraciones que se corresponden con estos cambios, así como calcificaciones de los ganglios de la base. Tempranamente en estos casos se ve en los músculos extraoculares y de los miembros la fibra rojo rasgada, (figuras 5-7),(31).

Los análisis del ADN mitocondrial en el músculo esquelético de algunos pacientes con CPEO revelan un reordenamiento en los segmentos de éste en forma de deleciones y duplicaciones, en el Síndrome de Kearns-Sayre se ve en un 90% de los casos (35). Sin embargo, en algunos miembros de familias con reordenamiento en el ADN mitocondrial se ha demostrado herencia autonómica dominante y recesiva, lo que implica una alteración en el ADN nuclear (34,36).

La CPEO puede ser una manifestación de MELAS, donde se ha hallado una mutación en el ADN mitocondrial en la posición 3243 (37). También puede ser parte del Síndrome de Encefalomiopatía Neurogastrointestinal Mitocondrial (MNGIE), que es una alteración autonómica recesiva definida clínicamente por dismotilidad gastrointestinal, caquexia, ptosis, oftalmoparesia, neuropatía periférica y leucoencefalopatía (38). Los pacientes usualmente mueren en la adultez temprana. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen nuclear en la codificación de la fosforilasa timidina, localizada en el cromosoma 13.32-qter (5.37).

## **3) Retinopatía Pigmentaria:**

Los pacientes con enfermedades mitocondriales pueden presentar cambios pigmentarios en la retina

(39). Estos hallazgos se caracterizan por “retinitis pigmentosa atípica” diferente del clásico patrón en espícula ósea que se ve en la retinitis pigmentosa. La apariencia más común es la de retinopatía en sal y pimienta (figura 8), notándose solamente un polvo de pigmento fino o acúmulo punteado de hiperpigmentación más notable en la periferia (visible por oftalmoscopia indirecta con pupila dilatada) (10), puede haber implicación de la mácula y es común la atenuación de los vasos (39). El patrón menos común incluye verdaderas espículas óseas y atrofia del epitelio pigmentario y de la coriocapilar. Estos signos se hacen más evidentes con la edad. Histológicamente hay degeneración del epitelio pigmentario de la retina y en algunos casos alteraciones de conos y bastones (40). La Retinopatía Pigmentaria es uno de los criterios diagnósticos mayores del Síndrome de KearnsSayre y puede verse en la CPEO, en familiares no afectados de pacientes con enfermedad mitocondrial o en pacientes con enfermedad mitocondrial que no tengan CPEO incluyendo pacientes con MELAS (41).

#### **Exámenes complementarios:**

La pérdida visual ocurre en el 50% de los casos y es moderada.

La angiografía fluoresceínica y el electroretinograma pueden confirmar cambios sutiles.

Los defectos genéticos notados en pacientes con Retinopatía Pigmentaria incluyen mutaciones puntuales y reordenamientos del ADN mitocondrial (6).

En pacientes con mutación 3243, típica de MELAS, se ha reportado distrofia macular, bilateral y simétrica, pigmentada y de pequeño tamaño, además de presentar amplias zonas de atrofia del epitelio pigmentario de la retina y de la coriocapilar alrededor del disco óptico (29). En la mayoría de los casos estas lesiones pueden ser asintomáticas, con una visión de 20/25 o mejor. Estos hallazgos también pueden encontrarse en el Síndrome de Diabetes por herencia materna y sordera (MIDD) (42).

La Retinopatía Pigmentaria se ve en familias que presentan mutación puntual del ADN mitocondrial en la posición 8993 en el gen ATP-asa 6 (6). Esta mutación fue inicialmente descrita en una línea materna con retinopatía pigmentaria, retardo en el desarrollo, ataxia, convulsiones, demencia, debilidad muscular neurogénica proximal y neuropatía sensorial, que fue denominado como **Síndrome de NARP**. Esta misma mutación ha sido asociada a pacientes con **Síndrome de Leigh**, que no es más que una encefalopatía de la infancia con retardo psicomotor, hipotonía, acidosis láctica, cambios espongiiformes en el tallo cerebral y en los ganglios basales e hipoventilación respiratoria central. También pueden presentar nistagmo, trastornos de la motilidad ocular supranuclear y atrofia óptica (2,43-45).

La presencia de una Retinopatía Pigmentaria en pacientes con enfermedad sistémica o neurológica indefinida debe hacer sospechar una enfermedad mitocondrial (1,3).

#### **4) Pérdida Visual Retroquiasmática:**

Algunos pacientes con enfermedad mitocondrial tienen una pérdida de visión no atribuible al nervio óptico o a la retina, es decir, la alteración es secundaria a una disrupción en la vía visual retroquiasmática (28). Estas lesiones pudieran resultar en hemianopsias homónimas o ceguera cortical con idéntica agudeza visual en ambos ojos. Los reflejos pupilares están conservados y el fondo de ojo aparece normal. El electroretinograma se presenta sin alteraciones, pero el potencial evocado visual puede ser anormal (1,3).

La enfermedad mitocondrial más asociada a pérdida visual retroquiasmática es MELAS. El comienzo es generalmente antes de los 15 años, caracterizada por ataques recurrentes de cefalea, vómitos, convulsiones focales o generalizadas, que duran de horas a días (41). La pérdida de conciencia es frecuente. Defectos neurológicos focales transitorios pueden incluir hemiplejía, hemianopsia y ceguera cortical. El pronóstico de la recuperación de estos episodios es mejor que para los pacientes con infarto cerebrovascular (3,46). Sin embargo, hay evidencias que sugieren que el deterioro neurológico progresivo y mental puede estar relacionado con el número de ataques. Las alteraciones psiquiátricas pueden preceder o acompañar a estos episodios. La pérdida auditiva, debilidad muscular y corta estatura son notables en estos pacientes y sus familiares maternos (37). Aún cuando no hay un

Síndrome de MELAS típico no es infrecuente que los pacientes presenten CPEO, retinopatía pigmentaria o atrofia óptica (1,3).

#### **Exámenes complementarios:**

Hay elevación del nivel de lactato en sangre y en el líquido cefalorraquídeo, en este último las proteínas están anormalmente elevadas.

La tomografía computarizada puede mostrar calcificaciones de los ganglios basales y áreas de baja densidad en la corteza cerebral (41).

La fibra roja rasgada está presente en la biopsia de músculo en un 90% de los pacientes.

El MELAS ocurre usualmente por herencia materna, ya sea esporádica o familiar. Aproximadamente el 90% de los casos presentan una mutación en la posición 3243 en el gen que codifica para un ARN de transferencia (37,41).

#### **Conclusiones:**

1. Se debe considerar como un marcador de la enfermedad mitocondrial a la neuropatía óptica.
2. Se debe sospechar una enfermedad mitocondrial cuando estamos en presencia de un paciente con una Retinopatía Pigmentaria asociada a una enfermedad sistémica o neurológica indefinida.
3. Una mutación puntual en el ADN mitocondrial será heredada de forma materna y defectos en el ADN nuclear, aun afectando éstos a la mitocondria, serán transmitidos por la clásica herencia Mendeliana.

#### **Abstract**

There has been done a revision of the topic: Neurophthalmology of mitochondrial disease with the purpose to analyze the neurophthalmological alterations that appear with more frequency in these entities that are the expression a mutation in mitochondrial DNA, as well as to tackle the genetic behaviour of it. To do this we consulted different published papers of Cuban and foreign doctors that help us to arrive to the conclusion that optic neuropathy should be consider as a of mitochondrial disease, that we have to think about it when having a patient with pigmentary retinopathy associated to a indefinite systemic or neurological disease and that because of a punctual mutation in the mitochondrial DNA will be inherited maternally and defects in the nuclear DNA, even affecting it to the mitochondrion, will be transmitted by classic Mendelian heredity.

#### **Referencias Bibliográficas:**

1. Ruano-Calderón L. Para entender las mitocondriopatías. Arch Neurocién Méx. 2002; 7 (4):192-96.
2. Gropman AL. Diagnosis and treatment of childhood mitochondrial diseases. Curr Neurol Neurosci Rep. 2001, (1):185-194.
3. Zeviani M, Klopstock T. Mitochondrial disorders. Curr Opin Neurol. 2001;(14):553-560.
4. Kosmorsky G, Johns DR. Neuro-ophthalmologic manifestations of mitochondrial DNA disorders: chronic progressive external ophthalmoplejia, Kearns-Sayre syndrome, and Leber's hereditary optic neuropathy. Neurol Clin. 1991; 9: 147-161.
5. Cumming WJK. Neuromuscular disease in the eye. In: Rosen ES, Eustace P, Thompson HS, editors. Neuro-Ophthalmology. Londres: Mosby. 1998; p.1-29.
6. Montoya J, Playán A, Solano A, Alcaine MJ, López-Perez MJ, Perez-Martos A. Enfermedades del ADN mitocondrial. Rev Neurol. 2000; 31: 324-328.
7. Shoubridge EA. Nuclear genetic defects of oxidative phosphorylation. Hum Mol Genet. 2001;10 (20): 2277-2284.
8. Zeviani M, Servidei S, Gellera C, Bertini E, DiMauro S, DiDonato S. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. Nature. 1989; 339: 309-311.

9. Izaguirre LB, Gonzalvo FJ, Playán Y. Clinical and DNA mitochondrial study in Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmic Res.* 1997; 29 (suppl 1): 71.
10. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Ann Rev Biochem.* 1992; 61:1175-1212.
11. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy. *Ophthalmol Clin.* 1993; 4: 431-447.
12. Mashima Y, Hijda Y, Oguchy Y. Lack of differences among mitochondrial DNA in family members with Leber's hereditary optic neuropathy and differing visual outcomes. *J Neurophthalmol.* 1995; 15: 15-19.
13. Man PY, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet.* 2002 Mar; 39(3): 162-169.
14. Riordan-Eva P, Sanders M, Govan G, Sweeney M, Da Costa J, Harding A. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain.* 1995, 118: 319-337.
15. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 1988; 242: 1427-1430.
16. Brown MD, Torroni A, Reckord CL, Wallace DC. Phylogenetic analysis of Leber's hereditary optic neuropathic mitochondrial DNA's indicates multiple independent occurrences of the common mutations. *Hum Mut.* 1995; 6: 311-325.
17. Torroni A, Petrozi M, D'Urbano. Haplotype and phylogenetic analyses suggest that one Europeanspecific mtDNA background plays a role in the expression of Leber hereditary optic neuropathy by increasing the penetrance of the primary mutations 11778 and 14484. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 1107-1121.
18. Newman NJ, Lott M, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthal.* 1991; 111: 750-762.
19. Brown MD, Sun F, Wallace DC. Clustering of caucasian Leber hereditary optic neuropathy patients containing the 11778 or 14484 mutations on a mtDNA lineage. *Am J Hum Genet.* 1997; 60: 381-387.
20. Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 493-495.
21. Huoponen K, Lamminen T, Juronen V, Aula P, Nikoskelainen E, Savontaus M. The spectrum of mitochondrial DNA mutations in families with Leber hereditary optic neuroretinopathy. *Hum Genet.* 1993; 92: 379-384.
22. De Recondo J, De Recondo AM. Les myopathies métaboliques. In: De Recondo J, De Recondo AM. *Pathologie du muscle strié de la biologie cellulaire a la thérapie.* Paris: Flammarion MédecineSciences; 2001. p. 15-21.
23. Shoffner JM, Lott MT, Wallace DC. Merrf: A model disease for understanding the principles of mitochondrial genetics. *Rev Neurol.* 1991, 147: 431-435.
24. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged red fibres disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA mutation. *Cell.* 1990; 61: 931-937.
25. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM. Molecular pathology of MELAS and MERRF-The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain.* 1997; 120: 1713-1727.
26. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new DNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1097: 238-240.
27. Moraes CT, Ciacci F, Silvestri G. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord.* 1993, 3: 43-50.
28. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med.* 1995; 333(10): 638-644.
29. Van Coster R, De Meirleir L. Mitochondrial cytopathies and neuromuscular disorders. *Acta Neurol Belg.* 2000;100: 156-161.

30. Fang W, Huang C, Lee C, Cheng S, Pang C, Wei Y. Ophthalmologic manifestations in MELAS syndrome. *Arch Neurol.* 1993; 50:977-980.
31. Poulton J, Morten KJ, Marchington D. Duplications of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Muscle Nerve.* 1995; suppl 3: 154-158.
32. Brockington M, Alsanjari N, Sweeney MG. Kearns-Sayre syndrome associated with mitochondrial DNA deletion or duplication: a molecular genetic and pathological study. *J Neurol Sci.* 1995; 131: 78-87.
33. Hernández A, Rabinal F, Brito C, Honrubia F. Síndrome de Kearns-Sayre. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 1986; 50: 407-410.
34. Consalvo D, Villegas F, Villa AM, Kohler G, Molina H, Benchuga E, Chamoles N, Sanz OP, Sica RE. Insuficiencia cardíaca grave en el síndrome de Kearns-Sayre. *Medicina (B Aires).* 1997; 57(1): 67-71.
35. Johns DR, Smith KH. Neuro-Ophthalmology of Mitochondrial DNA Diseases. In: Tusa RJ, Newman SA. *Neuro-Ophthalmological Disorders. Diagnostic, Work-Up and Management.* New York: Marcel Dekker; 1995. p. 513-525.
36. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1293-1299.
37. Gonzalvo FJ, Playán A, Izaguirre L, Alcaine MJ, Fernández FJ, Honrubia FM, Montoya J. Estudio clínico y del ADN mitocondrial en el síndrome de Kearns-Sayre. *St Ophthal.* 1999; 18(2):151-155.
38. Moraes C, Ciacci F, Silvestri G. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord.* 1993; 3: 43-50.
39. Drachman DA. Ophthalmoplegia Plus. The neurodegenerative disorders associated with progressive external ophthalmoplegia. *Arch Neurol.* 1968; 18: 654-6.
40. Zeviani M, Klopstock T. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14: 553-560.
41. Farrel MA, Kennedy S. Ophthalmic Neuropathology. In: Rosen ES, Eustace P, Thompson HS, eds. *Neuro Ophthalmology.* Londres: Mosby; 1998. p.1-15.
42. Manfredi G, Schon EA, Moraes CT, Bonilla E, Berry GT, Sladky JT et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscular Disord.* 1995; 5: 391-398.
43. Pardo J, Prieto JM. Enfermedades mitocondriales en Neurología. *Medicine.* 1994; 6: 2295-2305.
44. Mallo L, Castañón B, Herrero B, Robles F, Goded R. Síndrome de Leigh con déficit de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. *An Pediatr.* 2005; 62(2):161-165.
45. Absalon MJ, Harding CO, Fain DR, Li L, Mack KJ. Leigh syndrome in an infant resulting from mitochondrial DNA depletion. *Pediatr Neurol.* 2001; 24: 3-60.
46. Filiano JJ, Goldenthal MJ, Mamourian AC, Hall CC, Marin-Garcia J. Mitochondrial DNA depletion in Leigh syndrome. *Pediatr Neurol.* 2002; 26: 239-242.
47. Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Campos Y, Arenas J, Eirís-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales. *Rev Neurol.* 2000; 31: 263-282.

## ANEXOS

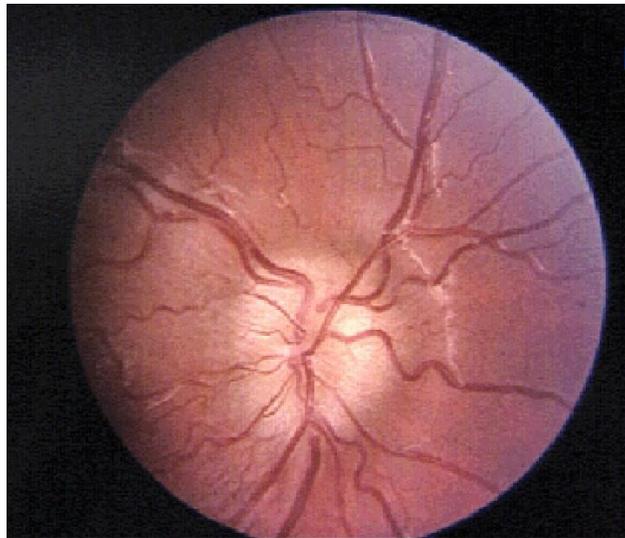
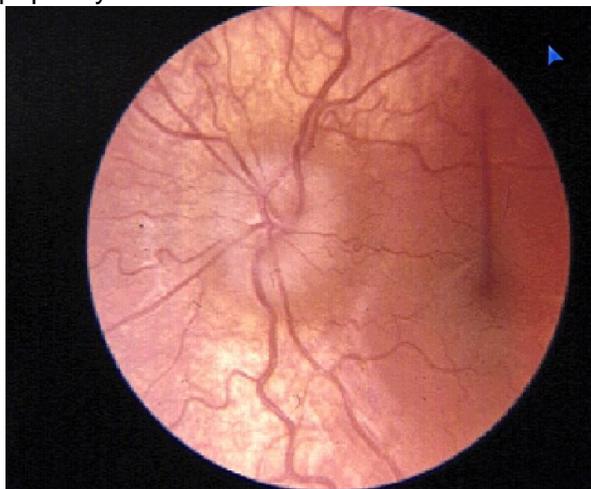


Figura 1. Nótese la palidez papilar y la atenuación de los vasos atravesando el disco.



Figuras 2 y 3. Observe la tortuosidad vascular y el pseudopapiledema.



4. Paciente con blefaroptosis y oftalmoplejía bilaterales



Figura 5. Paciente de 15 años con Síndrome de Kearns – Sayre.

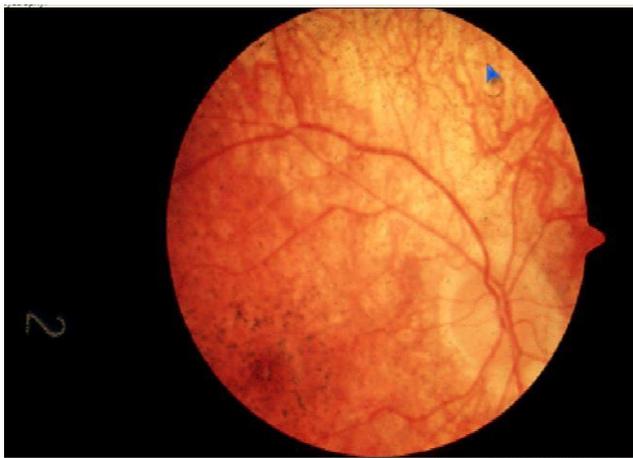


Figura 6. Distrofia retiniana en un paciente con el Sd. de K – S.



Figura 7. FO que muestra un moteado de pigmento en la retina.

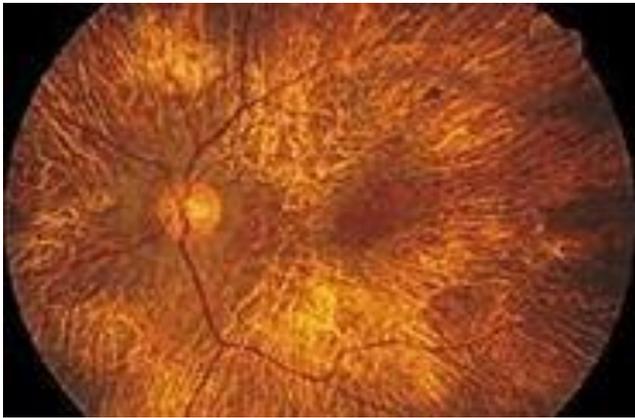


Figura 8. Retinopatía en sal y pimienta.