

58 pacientes con AGT. Pacientes y métodos. Las variables recogidas se compararán con las registradas en dos grupos control: uno compuesto por individuos sanos y otro por pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT). Resultados. La edad media de los pacientes con AGT fue de 66,01 años. Entre los factores de riesgo vascular destacan la hipertensión arterial (58,62%), dislipemia (15,51%) y migraña (8,62%). En tres pacientes el electroencefalograma mostraba débil interferencia frontotemporal bilateral. Se practicó una tomografía computarizada cerebral a todos los pacientes que en 23 casos fue patológica, siendo el hallazgo más frecuente el multinfarto lacunar. En relación con los pacientes con AIT, éstos son mayores (66,01 frente a 72,94), fuman más (1,72% frente a 12,06%) y es más frecuente el ictus previo (8,62 frente a 31,03%). En los pacientes con AGT destaca el antecedente migrañoso (8,62 frente a 1,72%). No encontramos diferencias en lo referente a dislipemia, fibrilación auricular, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica. Sin embargo, la prevalencia de factores de riesgo vascular fue significativamente más alta en los pacientes con AGT respecto a los controles sanos. Conclusión. Sugerimos que la etiopatogenia de la AGT probablemente sea un fenómeno isquémico transitorio desencadenado o no tras una crisis migrañosa. [REV NEUROL 2000; 30: 1113-7] [<http://www.revneurologia.com/3012/i121113.pdf>]

Palabras clave. Amnesia global transitoria. Etiopatogenia. Migraña.

entes com AGT. Doentes e métodos. As variáveis recolhidas são comparáveis com as registadas em dois grupos de controlo: um composto por indivíduos saudáveis e outro por doentes com acidente isquémico transitório (AIT). Resultados. A idade média dos doentes com AGT foi de 66,01 anos. Entre os factores de risco vascular destacam-se a hipertensão arterial (58,2%), a dislipidemia (15,51%) e a hemicrania (8,62%). Em três doentes o EEG apresentava fraca interferência frontotemporal bilateral. Efectuou-se uma TC crânio-encefálica a todos os doentes, esta apresentou alterações em 23 casos, sendo o achado mais frequente o multinfarto lacunar. Em relação aos doentes com AIT, verificou-se que são em maior número (66,01% versus 72,94%), fumam mais (1,72% versus 12,06%) e é mais frequente o ictus prévio (8,62% versus 31,03%). Nos doentes com AGT destaca-se o antecedente da hemicrania (8,62% versus 1,72%). Não encontramos diferenças no que diz respeito à dislipidemia, fibrilhação auricular, hipertensão arterial ou cardiopatia isquémica. Contudo, a prevalência de factores de risco vascular foi significativamente mais alta nos doentes com AGT em relação aos controlos saudáveis. Conclusão. Concluimos que a etiopatogénese da AGT seja, provavelmente, um fenómeno isquémico transitório desencadeado ou não, subsequentemente a uma crise de hemicrania. [REV NEUROL 2000; 30: 1113-7] [<http://www.revneurologia.com/3012/i121113.pdf>]

Palavras chave. Amnésia global transitória. Etiopatogénese. Hemicrania.

Caracterización de la neuropatía en las enfermedades mitocondriales

J. Colomer^a, C. Iturriaga^a, M. Bestué^a, R. Artuch^b,
P. Briones^c, J. Montoya^d, M.^aA. Vilaseca^b, M. Pineda^a

CHARACTERIZATION OF THE NEUROPATHY IN MITOCHONDRIAL DISORDERS

Summary. Introduction. The existence of neuropathy has been described in mitochondrial disorders such as MELAS, MERRF, Leigh's syndrome, the Kearns-Sayre syndrome, myoneurogastro-intestinal encephalopathy and progressive external ophthalmoplegia and constitutes a basic component of the NARP (neuropathy, ataxia and retinosis pigmentosa). However, the general prevalence of the neuropathy and its characteristics within the mitochondrial encephalopathies is not well understood. Objectives. To characterize the neuropathy and try to establish a genotype-phenotype correlation. Patients and methods. Within study guidelines, we made a retrospective study of 27 patients, diagnosed as having mitochondrial disease, who had had neurophysiological studies (EMG-ENG). In those in whom neuropathy had been found we analysed the clinical, neurophysiological and genetic characteristics. Results. Neuropathy was present in 37% of the patients who had an average age of 13 years, ranging from 1 to 25 years. Syndromic diagnoses were: 7 encephalomyopathies, one MELAS, one MERRF and one NARP. Four of the patients were classified genetically. In all but two of the patients the neuropathy was asymptomatic. The biochemical alterations seen were: deficit of Complex I in 3 patients, of complex III in 3 patients, of complex IV in 2 and of pyruvate dehydrogenase in one patient. The type of neuropathy found was varied, with predominance of axonal-type motor neuropathy but no correlation with either biochemical defects or genetic diagnosis. Conclusions. Neuropathy is a common finding in mitochondrial disorders and probably is under-diagnosed. The axonal form predominates. We have not been able to establish correlations between phenotypes and genotypes. [REV NEUROL 2000; 30: 1117-21] [<http://www.revneurologia.com/3012/i121117.pdf>]

Key words. Axonal neuropathy. Mitochondrial encephalopathy. Mitochondrial encephalomyopathy. Mitochondrial myopathy. Neuropathy. Sensomotor neuropathy.

INTRODUCCIÓN

Una característica común de las enfermedades mitocondriales es la heterogeneidad clínica y afectación multisistémica en relación con la alteración del ADN nuclear o mitocondrial (ADNmt) y la diferente expresión del ADNmt mutado en los distintos

tejidos. La especial predilección por el sistema nervioso, el músculo esquelético y cardíaco se atribuye a que éstos son tejidos estables compuestos por células postmitóticas diferenciadas que no realizan un *turnover* fisiológico y dependen de la energía proporcionada por las mitocondrias [1].

Recibido: 21.02.00. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.03.00.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu. ^c Institut de Bioquímica Clínica. Barcelona. ^d Facultad de Veterinaria. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dr. Jaume Colomer. Servei de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona. Fax: +34 93203 3959. E-mail: colomer@hsjdbcn.org

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Enfermedades mitocondriales con neuropatía asociada.

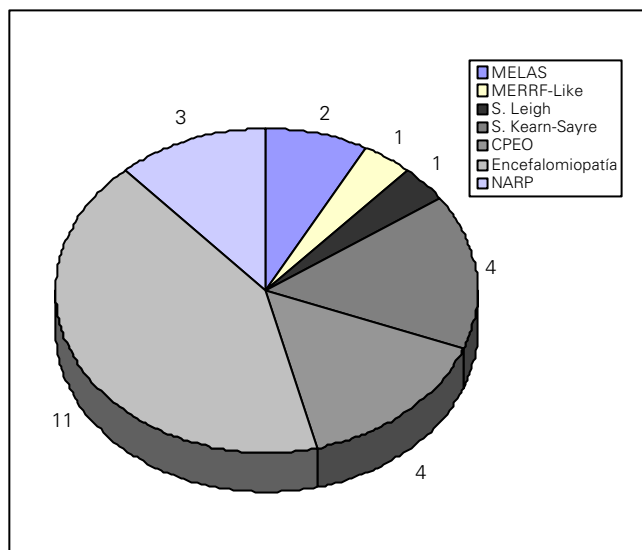
Diagnóstico	Presencia de neuropatía
Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a infartos (MELAS)	+/-
Epilepsia mioclónica con fibras rojas desestructuradas (MERRF)	+/-
Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO)	+/-
Neuropatía con ataxia y retinitis pigmentaria (NARP)	+
Síndrome de Leigh	+/-
Enfermedad mioneurogastrointestinal y encefalopatía (MNGIE)	+/-

+: constante; +/-: no constante

En los últimos años, se han descrito varios cuadros dentro de este grupo de enfermedades que se han configurado como entidades clínicas bien definidas tales como la encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a infartos (MELAS, del inglés *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episodes*), la epilepsia mioclónica con fibras rojas desestructuradas (MERRF, del inglés *Myoclonus Epilepsy with Ragged-Red Fibres*), el síndrome de Leigh, la oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, del inglés *Chronic Progressive External Ophthalmoplegia*), el síndrome de Kearns-Sayre y la neuropatía con ataxia y retinitis pigmentaria (NARP, del inglés *Neuropathy, Ataxia and Retinitis Pigmentosa*), entre otras [2,3]. Asimismo, se ha observado que puede producirse la afectación de muchos más órganos de los que habitualmente se expresan clínicamente y entre ellos se encuentra el sistema nervioso periférico.

Desde que fue descrita por primera vez en 1968 por Drachman [4] y durante el decenio de los 80, se consideraba que la afectación del sistema nervioso periférico era una manifestación infrecuente en las citopatías mitocondriales [2]. Así, se describieron varios casos de pacientes con MERRF y neuropatía asintomática o bien con pérdida moderada de la sensibilidad propioceptiva. En estos pacientes se objetivaba un leve descenso de las velocidades de conducción y/o se describían hallazgos neurógenos en el electromiograma (EMG) [5-8]. También se describieron casos de neuropatía asociada a MELAS [9,10] y a los síndromes de Kearns-Sayre [5,11-14] y Leigh [15]. En esta época, Yiannikas et al [5] realizan un estudio para determinar la presencia de neuropatía en una serie de 20 pacientes afectados de enfermedad mitocondrial y la detectan hasta en un 50% de los mismos. Desde principios de 1990, algunos autores comienzan a indicar que la neuropatía no es un hallazgo esporádico, sino que puede aparecer con frecuencia en algunas entidades tales como el síndrome de Kearns-Sayre, MERRF, MELAS y en otras miopatías mitocondriales [16].

El mecanismo de afectación del nervio periférico en las enfermedades mitocondriales todavía no está aclarado. Algunos autores habían descrito la existencia de mitocondrias agrandadas con inclusiones paracristalinas en biopsias de nervio [5,17], que posteriormente fueron observadas por Schroeder et al [18] en otras neuropatías no relacionadas con enfermedades mitocondriales, y evidenciaron como rasgo más característico de estas últimas la presencia de mitocondrias de mayor tamaño con distorsión de las crestas. También se observó en ese estudio un

**Figura.** Diagnóstico sindrómico de las enfermedades mitocondriales.

aumento en el número de mitocondrias en células musculares lisas de arteriolas epineurales y del endotelio capilar; asimismo, en un estudio posterior [19] se confirmó un incremento significativamente estadístico en el número de mitocondrias en capilares de nervio sural de pacientes con enfermedad mitocondrial. Se han descrito algunos casos en los que se ha asociado la presencia de una mutación en el ADNmt en nervio con la existencia de neuropatía [20-22], aunque otros autores no han podido probar esta asociación [23,24]. Estos hallazgos hacen suponer que la mutación del ADNmt a nivel del nervio periférico puede tener un papel importante en la patogénesis de la polineuropatía añadiéndose a la disfunción mitocondrial un posible mecanismo vascular.

En la tabla I se muestran las enfermedades mitocondriales en las que hasta la actualidad se ha descrito la presencia de neuropatía [5-18,20,25-41]. Recientemente, se ha referido la asociación de neuropatía autonómica con enfermedad mitocondrial [32], y existe un caso publicado de neuropatía hereditaria sensitivomotora en un paciente con LHON, aunque podría tratarse únicamente de una asociación causal [18]. En cualquier caso, son escasos los trabajos que definen las características habituales de la neuropatía, así como su incidencia en las citopatías mitocondriales [5,11,15,18,20]. El objetivo de nuestro estudio es caracterizar la neuropatía, establecer el grado de incidencia y las diversas correlaciones en un grupo heterogéneo de enfermedades mitocondriales.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos una valoración retrospectiva dentro de un protocolo de estudio de enfermedades mitocondriales en el que se efectuaba a todos los pacientes un estudio analítico, bioquímico, genético, renal, oftalmológico, cardíaco y neurofisiológico (estudio de velocidades de conducción y EMG). Los estudios neurográficos se realizaron en todos los enfermos mediante las técnicas estándar [42,43]. En todos los casos se exploraron los nervios peroneos y surales; en caso de estar afectados, se incluía la exploración del nervio mediano y/o cubital en su vertiente sensitiva y motora. Los estudios electromiográficos con electrodo de aguja se practicaron igualmente en todos los pacientes con independencia de la normalidad previa del estudio neurográfico. Se exploraron como mínimo dos músculos distales (tibial anterior y pedio). Se excluyeron otras cau-

Tabla II. Relación de datos clínicos, bioquímicos, neurofisiológicos y genéticos.

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico sindrómico	Genética (músculo)	Bioquímica	EMG/ENG
1	V	1 †	Encefalopatía	10134 del (47%)	Def. complejo III	Sensitivo axonal
2	M	17	Encefalopatía	(-)	Def. complejo I	Sensitivo axonal
3	M	21	Encefalopatía	(-)	Def. complejo III	Sensitivomotor axonal
4	M	14	Encefalopatía	(-)	Def. complejo IV	Sensitivomotor desmielinización axonal secundaria
5	M	18	Encefalopatía	(-)	Def. complejo III	Motor axonal
6	V	22	Encefalopatía	(-)	Def. complejo IV	Motor desmielinizante
7	M	16	Encefalopatía	113 mut. exón 4	Def. PDH (E3)	Motor axonal
8	V	16 †	MELAS	3243 mut.	Def. complejo I	Motor axonal
9	V	7 †	MERRF-like	(-)	Def. complejo I	Motor desmielinizante axonal secundaria
10	V	12	NARP	T-G 8993 mut.	Def. complejo V	Sensitivomotor axonal
11	M	7	NARP	T-G 8993 mut.	Normal	Sin neuropatía
12	M	10	NARP	T-G 8993 mut.	Normal	Sin neuropatía

†: fallecido; M: mujer, V: varón; Def.: déficit; (-): no se encuentra mutación; mut.: mutación; PDH: piruvato deshidrogenasa.

sas de neuropatía periférica tales como neuropatía hereditaria sensitivo-motora, síndrome de Guillain-Barré, alcoholismo, diabetes y deficiencias nutricionales.

Analizamos y catalogamos aquellos pacientes en los que encontramos neuropatía en relación con los patrones neurofisiológicos obtenidos y clásicamente aceptados, y evaluamos en ellos sus características clínicas, bioquímicas y genéticas.

RESULTADOS

En total se estudiaron 27 pacientes con diagnóstico de enfermedad mitocondrial, 13 varones y 14 mujeres, con una edad media de 12 años y un intervalo de entre 1-25 años. La distribución sindrómica de los mismos se muestra en la figura.

Del total de pacientes evaluados encontramos alteraciones neurofisiológicas en 12 casos; en dos de ellos (un paciente con síndrome de Kearns-Sayre y otro con síndrome de MELAS), los hallazgos electromiográficos eran de características miógenas.

La neuropatía se evidenció en 10 pacientes (37%), seis mujeres y cuatro varones, con una edad media de 13 años e intervalo entre 1-25 años. La distribución sindrómica de los mismos fue la siguiente: siete pacientes presentaban encefalomiopatía, un paciente padecía síndrome de MELAS, mientras que de los dos restantes, uno correspondía a síndrome de MERRF y el otro sufría NARP (Figura).

La neuropatía fue totalmente asintomática en todos los pacientes excepto en dos, por lo que el diagnóstico de neuropatía se realizó al practicar los estudios electromiográficos y neurográficos dentro del protocolo de estudio. De los dos enfermos sintomáticos, uno de ellos debutó ya en el primer año de su vida con retraso mental, alteraciones en la marcha y episodios de acidosis láctica. A la edad de 3 años apareció un pie cavo y la neuropatía detectada fue motora y de carácter axonal; la alteración bioquímica fue un déficit del complejo III. El otro caso presentó un cuadro distónico grave, aumento de las cifras de ácido láctico, con estudio genético negativo para el síndrome de Leigh. En la biopsia muscular se observaron depósitos subsarcolémicos de material oxidativo y un déficit del complejo I en los estudios bioquímicos. A la edad de 18 meses este

paciente presentó ataxia y la neuropatía observada era exclusivamente sensitiva.

De los restantes pacientes, dos presentaron formas motoras axonales, que correspondían a déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH) y a déficit del complejo I, respectivamente. Otros dos enfermos presentaron formas también motoras pero de carácter desmielinizante, uno de ellos con déficit del complejo IV y el otro con déficit de complejo I.

Los dos casos restantes con déficit de complejo III y IV presentaron neuropatías mixtas (sensitivomotoras), pero de carácter axonal uno y desmielinizante el otro.

En el momento de la exploración, sólo uno de los pacientes sindrómica y genéticamente catalogados como NARP presentó neuropatía en la exploración electromiográfica.

En seis enfermos no se encontraron alteraciones en el ADNmt. En el paciente con MELAS se halló la mutación 3243. Se objetivaron dos mutaciones más: la 10.134 en un porcentaje del 47% en sangre periférica en un paciente con encefalopatía, y la mutación 113 (E3) en un caso con déficit de PDH. En todos los pacientes afectados de síndrome NARP se identificó la mutación T-G 8993 (Tabla II).

Los hallazgos bioquímicos quedan expuestos también en la tabla II. Destacamos la negatividad de alteración bioquímica en dos pacientes catalogados clínicamente y genéticamente como NARP.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestra serie apoyan los hallazgos comunicados por otros autores acerca de que la neuropatía es una afectación frecuente en las enfermedades mitocondriales; en nuestra serie se presentó en un 37%. Las series publicadas previamente establecían una prevalencia variable entre un 20 y un 50% [5,38,44]. Esta variabilidad podría en parte atribuirse a diferencias muestrales con relación a los fenotipos seleccionados. La serie en la que se encontró mayor prevalencia correspondía a una muestra homogénea de pacientes afectados específicamente de miopatía mitocondrial [5]. Nuestra serie, al igual que la de otros autores [38,44], presentaba un espectro sindrómico más heterogéneo e incluía también encefalomiopatías. En cualquier caso, debemos destacar que la presentación fue asintomática en la mayoría de nuestros pacientes (80%) y que la exploración clínica no mostró signos sugestivos de afectación del sistema nervioso periférico excepto en dos de ellos (pies cavos y ataxia, respectivamente). En otras series publicadas se ha objetivado un mayor porcentaje de afectación clínica que varía entre un 25% [5] y más de un 80% en la serie de Chu et al [20], en la cual se encontraron signos de debilidad muscular distal en 6 de 7 pacientes. El elevado porcentaje de enfermos asintomáticos en nuestra serie podría atribuirse al hecho de ser una serie de pacientes pediátricos y a la existencia de un mayor porcentaje de cuadros clínicos con encefalomiopatía, retraso mental y signos de afectación asociada del sistema nervioso central, tales como espasticidad y exaltación de reflejos osteotendinosos, que dificultaban enormemente la exploración y pudieron enmascarar signos latentes de afectación periférica. Así pues, nuestros datos hacen suponer que la neuropatía clínica podría estar infradiagnosticada en este grupo de enfermedades y puede pasar desapercibida.

cibida dentro del contexto general de la enfermedad, a no ser que se realicen estudios neurofisiológicos protocolizados en todo paciente con sospecha de enfermedad mitocondrial.

En nuestra serie, al igual que en otras publicadas previamente [16,20,38,44], la neuropatía de tipo axonal fue la más frecuente (70%), predominaron las formas motoras (50% motoras puras, 30% sensitivo motoras y 20% sensitivas puras) y se halló una mayor gravedad en las formas sensitivas. Si bien la neuropatía axonal puede ser detectada con la exploración neurográfica valorando la caída de los potenciales evocados, en deservaciones crónicas y discretas, la pérdida axonal puede no traducirse por una caída del potencial. En estos casos, la presencia de signos de deservación objetivados con la exploración electromiográfica de detección confirmará la pérdida axonal. La práctica del estudio electromiográfico de detección sería, pues, mandatorio para detectar signos mínimos de neuropatía axonal.

De los tres pacientes con NARP confirmados genéticamente, únicamente uno de ellos presentaba en el momento del estudio neuropatía sensitivo motora axonal. Los otros dos casos son dos hermanas de 7 y 10 años, cuyas exploraciones electromiográficas actuales no evidencian signos de neuropatía; probablemente, la neuropatía se manifieste en el curso evolutivo de la enfermedad. En estas dos pacientes, el estudio bioquímico de la cadena respiratoria en músculo no objetivó ninguna alteración del complejo V, probablemente debido a que no pudo ser realizada la determinación en tejido fresco, pues para ello se requerían unas condiciones óptimas de la muestra; en cualquier caso,

el diagnóstico viene reafirmado por el hallazgo de la mutación específica.

Aunque el reducido tamaño de nuestra muestra no permite establecer correlaciones con significación estadística, no hemos encontrado ninguna relación entre el tipo de neuropatía, el defecto bioquímico y la alteración genética; hasta el momento, no se ha establecido en ninguna de las series publicadas, pues probablemente se requieran muestras más largas y homogéneas para poder establecer correlaciones genotipo-fenotipo.

En conclusión, los datos obtenidos confirman el hecho de que la neuropatía periférica es una afectación frecuente y posiblemente infradiagnosticada dentro de las enfermedades mitocondriales, ya que su presentación puede ser subclínica o bien quedar enmascarada dentro del contexto de la enfermedad. El tipo de neuropatía más frecuente es la axonal y existe una gran variabilidad en el tipo y grado de afectación no relacionada en un principio con parámetros bioquímicos o genéticos. Estos datos sugieren que sería necesario incluir la práctica de un estudio electromiográfico completo en el protocolo de estudio de todo paciente con enfermedad mitocondrial independientemente de la presencia o no de signos clínicos de neuropatía, ya que su confirmación constituirá un valioso dato a favor de un proceso con afectación multisistémica. No cabe duda que se requieren estudios con series más amplias de pacientes con estudios patológicos, bioquímicos y genéticos para establecer la patogenia exacta de la neuropatía dentro de la complejidad de las enfermedades mitocondriales.

BIBLIOGRAFÍA

- Schröder JM. Neuropathy associated with mitochondrial disorders. *Brain Pathol* 1993; 3: 177-90.
- DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, De Vivo D. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985; 17: 521-38.
- Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986; 109: 915-38.
- Drachman DA. Ophthalmoplegia plus. The neurodegenerative disorders associated with external progressive ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 1968; 18: 654-74.
- Yiannikas C, McLleod JG, Pollard JD, Baverstock J. Peripheral neuropathy associated with mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1986; 20: 249-57.
- Fitzsimons RB, Clifton-Bligh P, Wolfenden WH. Mitochondrial myopathy and lactic acidemia with myoclonic epilepsy, ataxia and hypothalamic infertility: a variant of Ramsay-Hunt syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 79-82.
- Morgan-Hughes JA, Hayes DJ, Clark JB, Londonn DN, Swash M, Stark RJ, et al. Mitochondrial encephalomyopathies. Biochemical studies in two cases revealing defects in the respiratory chain. *Brain* 1982; 195: 553-82.
- Sasaki H, Kuzuhara S, Kanazawa Y, Nakanishi T, Ogata T. Myoclonus, cerebellar disorder. Neuropathy, mitochondrial myopathy and ACTH deficiency. *Neurology* 1983; 33: 1288-93.
- Goda S, Ishimoto S, Ohnishi A, Goto Y, Kuroiwa Y. Mitochondrial encephalomyopathy: a case with MELAS. *Clin Neurol* 1985; 25: 216-26.
- Yamamoto M, Sato T, Anno M, Ujike H, Takemoto M. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes with recurrent abdominal symptoms and coenzyme Q10 administration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1475-81.
- Peyronnard JM, Charron L, Bellavance A, Marchand L. Neuropathy and mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1980; 7: 262-8.
- Bastiaesen LAK, Josten EMG, DeRoos JMA, Hommes OR, Stadhouders AM, Jasper HH, et al. Ophthalmoplegia plus: a real nosological entity. *Acta Neurol Scand* 1978; 58: 9-34.
- Croft PB, Cutting JC, Jewesbury ECD, Blackwood W, Mair WGP. Ocular myopathy with neuropathic complications. *Acta Neurol Scand* 1977; 55: 169-97.
- Genignamani F, Juvarrá G, Marbini A, Calzetti S, Balagaglia MH, Govoni E. Polyneuropathy in progressive external ophthalmoplegia. *Eur Neurol* 1982; 21: 181-8.
- Goebel HH, Bardosi A, Friede RL, Kohlschütter A, Albani M, Siemes H. Sural nerves biopsy studies in Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy. *Muscle Nerve* 1986; 9: 165-73.
- Mizusawa H, Ohkoshi N, Watanabe M, Kanazawa I. Peripheral neuropathy of mitochondrial myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147: 501-7.
- Pezeshkpour G, Krarup C, Buchthal F, DiMauro S, Bresolin N, McBurney J. Peripheral neuropathy in mitochondrial disease. *J Neurol Sci* 1987; 77: 285-304.
- Schroder JM, Sommer C. Mitochondrial abnormalities in human sural nerves: fine structural evaluation of cases with mitochondrial myopathy, hereditary and non-hereditary neuropathies, and review of the literature. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 471-82.
- Molnar M, Neudecker S, Schroder JM. Increase of mitochondria in vasa nervorum of cases with mitochondrial myopathy, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophthalmoplegia and MELAS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995; 21: 432-9.
- Chu CC, Huang CC, Fang W, Pang CY, Wei YH. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 1997; 37: 110-5.
- Rusanen H, Mauamaa K, Tolonen V, Romes AM, Myllyla R, Hassinen IE. Demyelinating polyneuropathy in a patient with the tRNA-leu (UUR) mutation at base pair 3243 of the mitochondrial DNA. *Neurology* 1995; 45: 1188-93.
- Love S, Nicoll JAR, Kinrade E. Sequencing and quantitative assessment of mutant and wild-type mtDNA in paraffin sections from cases of MELAS. *J Pathol* 1993; 170: 9-14.
- Huang CC, Chu CC, Pang CY, Wei YH. Tissue mosaicism in the skeletal muscle and sural nerve biopsies in the MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 125-9.
- Shiraiwa N, Ishii A, Iwamoto H, et al. Content of mutant mitochondrial DNA and organ dysfunction in a patient with a MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *J Neurol Sci* 1993; 50: 977-80.
- Erro E, Gómez Moreno I, Gómez Romero L, López A. Síndrome de MELAS con neuropatía periférica. *Neurología* 1995; 10: 117.
- Hara H, Wakayama Y, Kouno Y, Yamada H, Tanaka M, Ozawa T. Acute peripheral neuropathy, rhabdomyolysis, and severe lactic acidosis associated with 3243 A to G mitochondrial DNA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1545-6.
- Verma A, Moraes C, Shebert RT, Bradley WG. A MERRF/PEO

- overlap syndrome associated with the mitochondrial DNA 3243 mutation. *Neurology* 1996; 46: 1334-6.
28. Huang CC, Chu CC, Pang CY, Wei YH. Tissue mosaicism in the skeletal muscle and sural nerve biopsies in the MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 125-9.
 29. Naumann M, Kiefer R, Toyka KV, Sommer C, Seibel P, Reichmann H. Mitochondrial dysfunction with myoclonus epilepsy and ragge-red fibers point mutation in nerve, muscle, and adipose tissue of a patient with multiple symmetric lipomatosis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 833-9.
 30. Fang W. Polyneuropathy in the mtDNA base pair 3243 point mutation. *Neurology* 1996; 46: 11494-6.
 31. Seitz RJ, Langes K, Frenzel H, Kluitmann G, Wechsler W. Congenital Leigh's disease: panencephalomyelopathy and peripheral neuropathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 64: 167-71.
 32. Zelnik N, Axelrod FB, Leshinsky E, Griebel ML, Kolodny EH. Mitochondrial encephalomyopathies presenting with features of autonomic and visceral dysfunction. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 251-4.
 33. Vu TH, Siacco M, Tanji K, Nichter C, Bonilla E, Chatkupt S, et al. Clinical manifestations of mitochondrial DNA depletion. *Neurology* 1998; 50: 1783-90.
 34. Santorelli FM, Tanji K, Shanske S, DiMauro S. Heterogeneous clinical presentation of the mtDNA NARP/T8993G mutation. *Neurology* 1997; 49: 270-3.
 35. Van Domburg PH, Gabreëls-Festen AA, Gabreëls-Festen FJM, De Coo R, Ruitenbeek W, Wesseling P, et al. Mitochondrial cytopathy presenting as hereditary sensory neuropathy with progressive external ophthalmoplegia, ataxia, and fatal myoclonic epileptic status. *Brain* 1996; 119: 997-1010.
 36. Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kunel RW, Johns DR. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 1997; 49: 239-45.
 37. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M.ªI, Eiris-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales de comienzo en la infancia y adolescencia. *Rev Neurol* 1998; 26 (Supl 1): S61-71.
 38. Thomas PK. Other inherited neuropathies. In Dick PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF, eds. *Peripheral neuropathy*. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 1984. p. 1194-218.
 39. Atsumi T, Yamamura Y, Sato T, Ikuta F. Hirano bodies in the axon of peripheral nerves in a case with progressive external ophthalmoplegia with multisystemic involvement. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980; 49: 95-100.
 40. Mitsumoto H, Aprille JR, Wray SH, Nemni R, Bradley WG. Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO): clinical, morphological and biochemical studies. *Neurology* 1983; 33: 452-61.
 41. Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, Defendini R, Pavlakis SG, De Vito CD, et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 125-35.
 42. Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. *Peripheral neuropathy*. Vol. I-II. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 1984.
 43. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and neuromuscular disorders. Clinical-electrophysiologic correlations*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998.
 44. Eymard B, Penicaud A, Leger JM, Romero N, Marsac C, Fardeau M, et al. Peripheral nerve in mitochondrial disease: clinical and electrophysiological data. A study of 28 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147: 508-12.

CARACTERIZACIÓN DE LA NEUROPATÍA EN LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Resumen. Introducción. La existencia de neuropatía en las enfermedades mitocondriales ha sido descrita en distintos síndromes tales como el MELAS, el MERRF, el síndrome de Leigh, el síndrome de Kearns-Sayre, la encefalopatía mioneurogastrointestinal y la oftalmoplejía externa progresiva, siendo un componente fundamental del NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria). Sin embargo, la prevalencia general de la neuropatía y sus características dentro de las encefalopatías mitocondriales no es bien conocida. Objetivos. Caracterizar la neuropatía e intentar establecer una correlación genotipo-fenotipo. Pacientes y métodos. Se estudiaron retrospectivamente, dentro de un protocolo de estudio, 27 pacientes con diagnóstico de enfermedad mitocondrial a quienes se realizó estudios neurofisiológicos (EMG-ENG). En aquellos en los que se encontró neuropatía se analizaron las características clínicas, neurofisiológicas y genéticas. Resultados. Presentaron neuropatía un 37% de los pacientes, con una edad media de 13 años e intervalo entre 1 y 25 años. El diagnóstico sindrómico fue de siete encefalomiopatías, un MELAS, un MERRF y un NARP. Cuatro de los pacientes fueron catalogados genéticamente. En todos los pacientes excepto en dos la neuropatía fue asintomática. Las alteraciones bioquímicas observadas fueron: déficit del complejo I en tres pacientes, del complejo III en tres pacientes, déficit del complejo IV en dos y déficit de la piruvato deshidrogenasa en un paciente. El tipo de neuropatía encontrado fue diverso con predominio de la neuropatía motora de carácter axonal y sin encontrar correlaciones con el defecto bioquímico o diagnóstico genético. Conclusiones. La neuropatía es un hallazgo frecuente en las enfermedades mitocondriales y probablemente está infradiagnosticada. La forma axonal es la predominante. No hemos podido establecer correlaciones entre fenotipo y genotipo. [REV NEUROL 2000; 30: 1117-21] [<http://www.revneurolog.com/3012/i121117.pdf>]

Palabras clave. Encefalomiopatía mitocondrial. Encefalopatía mitocondrial. Miopatía mitocondrial. Neuropatía. Neuropatía axonal. Neuropatía sensitivomotora.

CARACTERIZAÇÃO DA NEUROPATIA NAS DOENÇAS MITOCONDRIAIS

Resumo. Introdução. A existência de neuropatia nas doenças mitocondriais tem sido descrita em síndromas distintas, tais como o MELAS, o MERRF, a síndrome de Leigh, a síndrome de Kearns-Sayre, a encefalopatía mioneurogastrointestinal (EMNGI) e a oftalmoplegia externa progressiva, sendo um componente fundamental da NARP (neuropatia, ataxia e retinite pigmentada). Contudo, a prevalência geral da neuropatia e as suas características nas encefalopatias mitocondriais não está esclarecida. Objetivos. Caracterizar a neuropatia e tentar estabelecer uma correlação genotipo/fenotipo. Doentes e métodos. Foram estudados retrospectivamente, dentro de um protocolo de estudo, 27 doentes com diagnóstico de doença mitocondrial, nos quais se realizaram exames neurofisiológicos (EMG-ENG). Naqueles em que se encontrou neuropatia, analisaram-se as características clínicas, neurofisiológicas e genéticas. Resultados. 37% dos doentes, com uma idade média de 13 anos e com intervalo entre 1 e 25 anos, apresentaram neuropatia. O diagnóstico sindrómico foi de 7 encefalomiopatis, um MELAS, um MERRF e um NARP. Quatro dos doentes foram catalogados geneticamente. Em todos os doentes, excepto em dois, a neuropatia foi assintomática. As alterações bioquímicas observadas foram: défice do complexo I em 3 doentes, do complexo III em 3 doentes, défice do complexo IV em 2 doentes e défice do piruvato desidrogenase em um doente. O tipo de neuropatia encontrado foi variada, com predominio da neuropatia motora de carácter axonal, sem correlação com a alteração bioquímica ou diagnóstico genético. Conclusões. A neuropatia é um achado frequente nas doenças mitocondriais e provavelmente está subdiagnosticada. A forma axonal é a predominante. Não nos foi possível estabelecer uma correlação entre fenotipo e genotipo. [REV NEUROL 2000; 30: 1117-21] [<http://www.revneurolog.com/3012/i121117.pdf>]

Palavras chave. Encefalomiopatia mitocondrial. Encefalopatía mitocondrial. Miopatia mitocondrial. Neuropatia. Neuropatia axonal. Neuropatia sensitivomotora.