

Mutación de ADN mitocondrial A3243G y expresión fenotípica heterogénea

Carlos
Harrison-Gómez,¹
Ashley
Harrison-Ragle,²
Alejandro
Macías-Hernández,¹
Verónica
Guerrero-Sánchez³

RESUMEN

Introducción: las mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) se asocian a múltiples manifestaciones clínicas que afectan diferentes sistemas corporales. El diagnóstico puede establecerse en bases clínicas, hallazgos histopatológicos, anomalías bioquímicas de la cadena respiratoria o estudio del ADNmt.

Caso clínico: paciente con afección multisistémica, de sistema neurológico, cardiovascular y endocrino. Se estableció el diagnóstico clínico de síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios apopléjiformes). Se aisló ADN de sangre periférica y en el Laboratorio de Neurogenética Molecular del Departamento de Neurología de la Universidad de Columbia en Nueva York, se amplificó ADN mitocondrial mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), y mediante enzimas de restricción se hizo análisis de polimorfismos de ADNmt. Se encontró la mutación puntual de un nucleótido de adenina (A) por guanina (G) en la posición 3243 del ADNmt.

Conclusiones: las mutaciones del ADNmt suelen ser diagnosticadas con poca frecuencia, no obstante su relativa alta prevalencia en poblaciones específicas. Se hace una revisión sobre las mutaciones del mismo y expresión clínica asociada.

SUMMARY

Background: mitochondrial DNA (DNAmt) mutations are associated with several clinical manifestations affecting different systems. They are usually under diagnosed even the relatively high prevalence in certain populations. The diagnosis can be established on clinical data, histopathologic studies and biochemical abnormalities in the respiratory chain, or the finding of the specific causal mutation in the DNAmt.

Clinical case: we describe a patient and her family history, affecting neurologic, cardiovascular and endocrine systems. We established the diagnosis of MELAS syndrome (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) with the collaboration of the Laboratory of Molecular Neurogenetics of the Department of Neurology of Columbia University in New York, NY, USA to whom we sent peripheral blood DNA. The DNA was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and subjected to restriction fragment length polymorphism analysis. The study was positive for the point mutation adenine (A) for guanine (G) on the position 3243 of DNAmt. We make a brief clinical description. We also review DNAmt, related mutations and clinical expressions of the disease. We also highlighted the prevalence of DNAmt mutations in certain clinical situations.

¹Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. Hospital Ángeles León

²Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato

³Hospital Ángeles León

Guanajuato, México

Comunicación con:
Carlos Harrison-Gómez.
Tel: (477) 788 5691.
Fax: (477) 788 5600, extensión 3911.
Correo electrónico:
charrison@prodigy.net.mx

Recibido: 7 de junio de 2007

Aceptado: 27 de agosto de 2008

Introducción

Las enfermedades mitocondriales son anomalías en el metabolismo energético que se han relacionado a alteraciones del ácido desoxiribonucleico de la mitocondria (ADNmt). Han pasado más de cuatro décadas desde que Luft en 1962 describiera las anomalías mitocondriales y del metabolismo energético,¹ y Gottfried Schatz de la Universidad de Basilea, Suiza, descubriera en 1963 el

ADNmt.² Durante años no hubo avance significativo en esta área; fue hasta la última década del siglo pasado cuando se describió la existencia de la delección y mutación del ADNmt que conduce a expresión clínica y fenotípica variada, comúnmente con manifestación multisistémica.³⁻⁵

El ADNmt es una molécula circular compuesta por 16 569 pares de bases (pb) y contiene la información de 37 genes: 13 polipéptidos de la cadena respiratoria, dos moléculas de ácido ribonucleico

Palabras clave
síndrome MELAS
ADN mitocondrial
enfermedades
mitocondriales

Key words
MELAS syndrome
DNA, mitochondrial
mitochondrial diseases

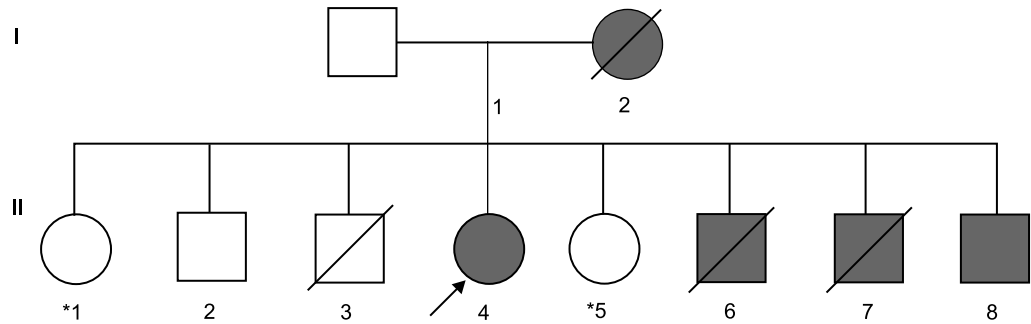


Figura 1. Árbol genealógico de la familia portadora de la mutación A3423G del ADN mitocondrial

- I Diabetes mellitus, talla baja, hirsutismo
- II-1 *Portadora asintomática de mutación (en orina). Fenotipo normal
- II-2 Fenotipo normal
- II-3 Falleció por insuficiencia hepática aguda
- II-4 Mutación detectada en sangre periférica-probando
- II-5 *Portadora asintomática de mutación (en orina). Fenotipo normal
- II-6 Miocardiopatía de Wolf-Parkinson-White, hirsutismo, talla baja, ceguera, hipoacusia, regresión psicomotriz
- II-7 Hirsutismo, talla baja, migraña, lesión cerebral pseudoinfarto, regresión psicomotriz
- II-8 Hipoacusia, hirsutismo

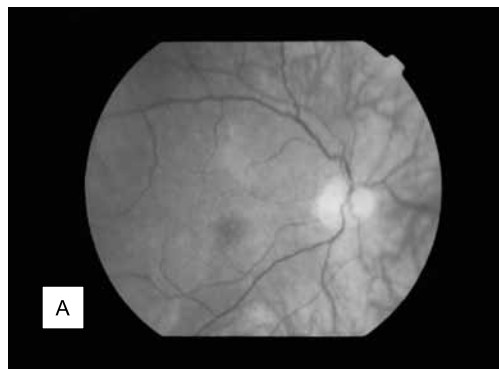


Figura 2. Fluorangiografía retiniana. A) Papila pálida +/++. Hipocromía perineural (por atrofia en epitelio pigmentario y atrofia coroidea) y fovea hiperocrómica. B) Vasculatura poco visible por gran hipocromía. Acumulación de epitelio pigmentario de retina, principalmente en la mácula

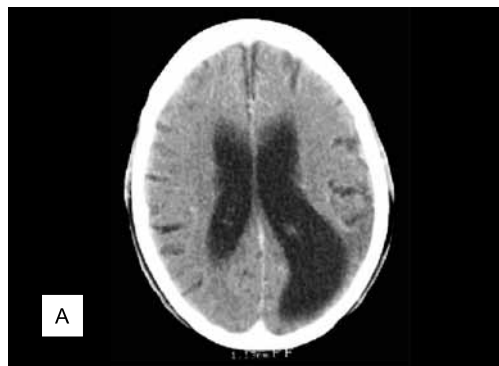


Figura 3. Tomografías computarizadas efectuadas en 1999. A) Ventriculomegalia de mayor dimensión occipital izquierda con remanente de corteza muy adelgazada e hipodensa. B) Tomografía contrastada donde se ven zonas de pérdida de tejido neuronal con hipervascularización en la periferia que incluso se extiende hacia el interior de la zona de encefalomalacia

ribosómico (RNAr) y 22 moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (RNAt). El gen MTTL1 del ADNmt codifica para RNAt Leu (UUR). Se han descrito 16 mutaciones puntuales y una delección de cuatro pares de bases (pb) para este gen MTTL1. La mutación más frecuente del gen MTTL1 que codifica para RNAt Leu (UUR) es la mutación puntual adenina (A) por guanina (G) en la posición 3243 (A3243G), responsable de 80 % de los casos de síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios apoplejiformes).⁵⁻⁹

La presentación clínica de las enfermedades del ADNmt es muy variable y tiene un aspecto pleiotrópico. En un mismo grupo familiar con la misma mutación puede encontrarse una amplia variabilidad clínica o expresión fenotípica diferente, incluyendo manifestaciones típicas de síndrome MELAS, así como muchas otras manifestaciones no-MELAS.¹⁰⁻¹²

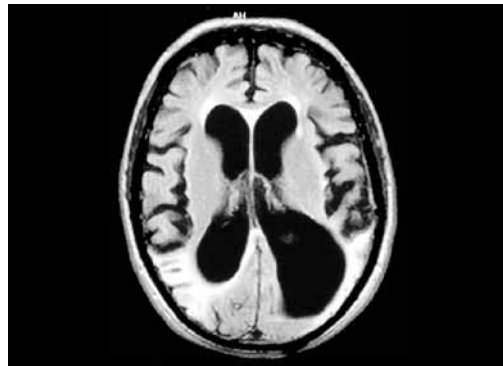


Figura 4. Resonancia magnética (secuencia FLAIR) realizada en 2006. Se observa mayor ventriculomegalia comparada con la tomografía de 1999, destacándose además de atrofia cortical, hiperintensidad de señal en corteza occipital bilateral



Describimos una paciente portadora de enfermedad mitocondrial en quien se estableció diagnóstico de síndrome MELAS; en su árbol genealógico (figura 1), puede observarse que la expresión clínica fue diversa y que hubo varios integrantes con manifestaciones no-MELAS. En tres miembros de la familia se documentó la mutación A3243G del ADNmt.

Caso clínico

Mujer de 50 años (II-4) quien en su infancia tardía y adolescencia tuvo retardo de crecimiento e hirsutismo, alcanzó una talla de 1.45 m y peso de 40 kg. Desde su juventud presentó episodios de migraña y pérdida progresiva de agudeza visual y auditiva. Logró terminar carrera universitaria y llevar una vida social activa. A los 35 años de edad se le diagnosticó diabetes mellitus insulino dependiente. Después de los 40 años comenzó con regresión psicomotriz, signos de focalización neurológica (hemiparesia derecha), convulsiones, alteración en la marcha, disnea de esfuerzo, edema de miembros inferiores, plétora yugular y hepatomegalia; en estudios de laboratorio se observó elevación leve y progresiva de azoados siendo las cifras más recientes una urea de 150 mg/dL y creatinina sérica de 6 mg/dL.

En el curso de su vida se le realizaron múltiples estudios de laboratorio y gabinete: una fluorangiografía retiniana reveló retinosis pigmentaria (figura 2); una tomografía de cráneo evidenció zonas de encefalomalacia, hiperascularización, ventriculomegalia y adelgazamiento de corteza cerebral (figura 3); por resonancia magnética de cráneo se observaron lesiones similares a infarto cerebral de predominio en región temporooccipital (figura 4); en la espectroscopia por resonancia magnética se identificó

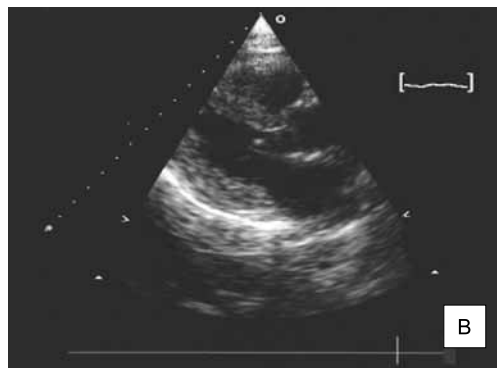


Figura 5. A) Cardiomegalia moderada e infiltrado alveolo intersticial con redistribución de flujo. B) Ecocardiograma bidimensional con engrosamiento de pared de ventrículo izquierdo con textura ecogénica "granular"

**Carlos
Harrison-Gómez et al.
Mutación de ADN
mitocondrial A3243G**

incremento de lactatos; en la radiografía de tórax, cardiomegalia y congestión pulmonar; y en el ecocardiograma, miocardio engrosado y función contráctil ligeramente deprimida, interpretada en el pasado como miocardiopatía infiltrativa (figura 5). El ultrasonido carotídeo no mostró evidencia de enfermedad vascular.

Historia familiar

El padre de la paciente padeció neumopatía obstructiva crónica y falleció por cáncer de próstata a los 74 años (I-1). La madre (I-2) tenía hirsutismo, talla baja y diabetes mellitus; falleció a los 63 años por insuficiencia renal. Un hermano con fenotipo normal (II-3) falleció a los 23 años por insuficiencia hepática aguda de etiología nunca esclarecida. Un hermano (II-6) murió a los 43 años, tenía hirsutismo, talla baja, hipoacusia, ceguera parcial, regresión psicomotriz, historia de síncope, arritmias supraventriculares, síndrome de Wolf-Parkinson-White y miocardiopatía infiltrativa (figura 6). Un hermano (II-7) falleció a los 46 años; tenía hirsutismo, talla baja, migraña, lesión cerebral apoplejiforme, regresión psicomotriz, pérdida de agudeza visual y auditiva, así como paresia vesical. Al momento de este informe, la paciente tenía un hermano vivo de 56 años con hipoacusia e hirsutismo (II-8); un hermano varón de 47 años (II-2) y dos hermanas de 42 y 51 años (II-*1, II-*5) son sanos y con fenotipo normal.

Diagnóstico

Los últimos 40 años esta familia ha recurrido a estudios diagnósticos en múltiples centros hospitalarios, estableciéndose solo diagnósticos sindrómicos. Recientemente apareció publicado el informe de un

caso clínico con manifestaciones parecidas a las de la paciente aquí descrita.¹³ Se trata de una paciente de 61 años con lesión cerebral apoplejiforme; después de múltiples estudios en un hospital de la ciudad de Boston, se envió una muestra para análisis de ADNmt a la Universidad de Columbia de Nueva York; el diagnóstico final fue síndrome MELAS. Orientados por este caso clínico, remitimos muestra de sangre para análisis de ADN de nuestra paciente al Laboratorio de Neurogenética Molecular del Departamento de Neurología de la Universidad de Columbia (laboratorio con licencia de *Clinical Laboratory Improvements Amendments of 1988* [CLIA] de Estados Unidos para la realización de pruebas clínicas de alta complejidad). El examen consiste en analizar un fragmento de 306 pb de nucleótidos del ADNmt que contiene el sitio más común de la mutación y se amplifica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El fragmento después es digerido con la enzima de restricción diagnóstica, HaeIII, y sujeto a análisis de polimorfismos en el segmento del fragmento sometido al proceso de restricción (RFLP). El patrón normal es el de fragmentos 169, 37 y 32 pb. En presencia de la mutación, el fragmento 169 pb es digerido en fragmentos 97 y 72 pb.

Mediante PCR/RFLP (amplificación mediante PCR, digestión con enzimas de restricción diagnóstica y análisis de polimorfismos) de ADNmt se detectó la mutación A por G en la posición 3243 del ADNmt. La proporción de genomas mutantes en sangre de la paciente se estimó en 10 % aproximadamente. El informe fue positivo para mutación A3243G.

Después de haber establecido el diagnóstico de síndrome MELAS por mutación A3243G del ADNmt en la paciente, se procesó en el mismo laboratorio

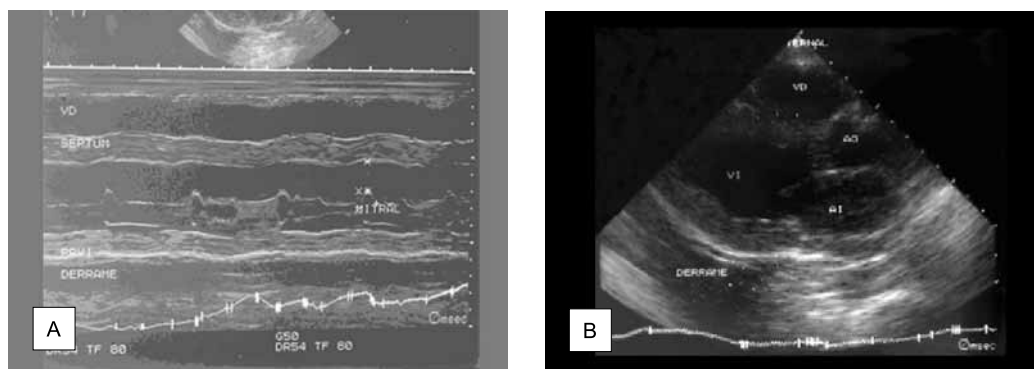


Figura 6. Ecocardiograma M y bidimensional de un hermano (II-6) que falleció a los 43 años. Muestra engrosamiento de pared de ventrículo izquierdo, disfunción contráctil y derrame pericárdico (estudio realizado en 1989, cinco años antes de su fallecimiento)

sedimento urinario en dos de las hermanas con fenotipo normal (II-1, II-5), y se encontró también la mutación A3243G.

Discusión y revisión

En la literatura mexicana encontramos descripción de casos clínicos de enfermedad mitocondrial^{14,15} y artículos de revisión general sobre el tema de patología del ADNmt.¹⁶⁻¹⁹ En varios de los casos descritos se llegó al diagnóstico con base en criterios clínicos o histopatológicos informados en la literatura; desconocemos si se realizaron pruebas de genética molecular documentando la mutación causal específica.

En tres miembros estudiados de la familia referida se realizó la prueba de genética molecular y se documentó la mutación A3243G del ADNmt, la más común en los pacientes portadores de MELAS (ocurre hasta en 80 % de los casos). Como está bien descrito en la literatura, destaca la amplia variabilidad que puede tener la expresión fenotípica de la mutación de un nucleótido en el ADNmt, con un espectro de presentación que va desde un fenotipo normal, no obstante ser portador de la mutación (dos hermanas de 41 y 50 años con la mutación documentada en orina), hasta afección multisistémica que tienen manifestaciones típicas de MELAS asociadas a otras manifestaciones no-MELAS.

Uno de los aspectos más relevantes de la genética mitocondrial es la marcada variabilidad clínica asociada a mutaciones del ADNmt. Esto está claramente demostrado para el gen MTTL1, donde sustitución de bases en pb 3243, 3252, 3271 y 3291 dan lugar a MELAS, pero la mutación en pb 3243 también puede resultar en diabetes mellitus heredada vía materna e hipoacusia. La mutación A3243G del gen MTTL1 también se puede asociar a enfermedades como oftalmoplejía externa progresiva y miocardiopatía. Las mutaciones moderadamente severas del RNAt son por lo general el resultado de mutaciones recientes; los pacientes suelen tener heteroplasmia (coexiste en la misma mitocondria ADN mutado con ADN normal) y exhiben un amplio rango de manifestaciones clínicas, dependiendo esto del porcentaje de ADNmt mutado en relación al normal.²⁰

En la paciente que describimos se observan las características lesiones neurológicas apoplejiformes descritas en estudios previos,²¹ con afección predominante parietooccipital, atrofia cerebral, encefalomalacia y dilatación ventricular. De las manifestaciones no-MELAS tenemos algunas relativamente características como la diabetes mellitus,¹⁰ la sordera¹¹ y la retinopatía pigmentosa,⁸ además de otras manifes-

taciones menos comunes, como la miocardiopatía.^{6,12,17}

Al respecto, cabe señalar que la miocardiopatía del síndrome MELAS se ha descrito característicamente como hipertrófica y menos comúnmente dilatada. En la paciente que describimos y uno de sus hermanos, observamos engrosamiento miocárdico con disfunción contráctil y una textura ecogénica que sugería miocardiopatía infiltrativa; en la paciente ha habido manifestaciones de insuficiencia cardíaca y en su hermano la afección fue severa y condujo a la muerte a los 43 años de edad.

El ADNmt se hereda por vía materna y la madre transmite su genoma mitocondrial a todos sus hijos, pero solo sus hijas serán capaces de pasarlo a la siguiente generación. Si tomamos en consideración que la transmisión de la mutación del ADNmt es únicamente por herencia materna, y que prácticamente todos los hijos de una madre afectada pudieran portar en proporciones variables el ADNmt normal y el ADNmt mutado, creemos que los ocho hermanos miembros de esta familia tuvieron (los que ya fallecieron) o portan (los que aún viven) el gen con la mutación A3243G; de hecho, se ha documentado la mutación en tres de tres (3/3) miembros estudiados (dos con fenotipo normal y una con el síndrome MELAS).

Un miembro de la familia falleció a los 23 años (en 1985) por insuficiencia hepática aguda de etiología no definida; si asumimos que fue portador de la mutación A3243G, existe la posibilidad de que su hepatopatía aguda pudiera estar relacionada con la misma mutación, o al menos fue un factor contribuyente a la disfunción hepática por metabolismo energético anormal y deficiencia en la biosíntesis de ATP por afección de alguna subunidad de los complejos proteicos multiméricos de la cadena respiratoria en la membrana mitocondrial interna. En la actualidad se conoce que 13 de las subunidades de dichos complejos proteicos multiméricos de la cadena respiratoria son codificados por el ADNmt (siete genes del complejo I: MTND1, MTND2, MTND3, MTND4L, MTND4, MTND5, MTND6; un gene del complejo III: MTCYB; tres genes del complejo IV: MTCO1, MTCO2, MTCO3; y dos genes del complejo V: MTATP6, MTATP8).¹² Análisis bioquímicos de la cadena respiratoria habitualmente muestran anomalías, sobre todo en los complejos I y en ocasiones en el complejo IV de la cadena respiratoria. Otras subunidades de dichos complejos multiméricos son importadas del citoplasma y codificadas por ADN nuclear. Existen algunos factores que explican la variabilidad en la expresión fenotípica de la herencia mitocondrial:

**Carlos
Harrison-Gómez et al.
Mutación de ADN
mitocondrial A3243G**

- *Heteroplasmia*, que está en relación con la abundancia relativa del gen mutado dentro del ADNmt. Tomando en consideración que en cada célula existen cientos o miles de mitocondrias, y que cada mitocondria tiene aproximadamente cinco genomas de ADNmt, algunos genomas dentro de una misma mitocondria y dentro de una misma célula tendrán la mutación y otros no.
- *Distribución tisular*, es decir, algunos tejidos tienen una mayor carga de ADNmt mutado, todo esto dentro del mismo individuo afectado y, por lo tanto, los sistemas orgánicos afectados y disfuncionales pueden variar.
- *Efecto umbral*, concepto que tiene que ver con el hecho de que algunos tejidos que tienen metabolismo muy activo serán más susceptibles a sufrir el impedimento del metabolismo oxidativo.

La mutación del ADNmt suele encontrarse en prácticamente todos los tejidos y se puede detectar en leucocitos de sangre periférica de los pacientes con MELAS típico. Sin embargo, en ocasiones por la presencia de heteroplasmia, la abundancia relativa del ADNmt con la mutación puede ser escasa y no detectada en leucocitos de sangre periférica de los individuos poco sintomáticos o con fenotipo normal. En estos casos se puede identificar mediante estudio de otros tejidos. Se ha observado que el escrutinio del sedimento urinario es particularmente útil para detectar la mutación en estos casos,²² como ocurrió en las dos hermanas con fenotipo normal.

Es importante señalar que conforme a estudios epidemiológicos en países escandinavos, la existencia de mutaciones de ADNmt no es tan infrecuente como pudiera pensarse, y se ha encontrado una prevalencia de 16.3/100 mil en población adulta²³ cuando se estudia a los pacientes con base en su historia familiar y criterios clínicos bien definidos. La mutación del ADNmt se ha encontrado en 1.4 % de pacientes diabéticos, heredada vía materna.⁷

Desafortunadamente no existen medidas terapéuticas específicas para estas entidades y el tratamiento está encaminado a las manifestaciones clínicas. Se han utilizado en forma indiscriminada vitaminas, cofactores y depuradores de radicales libres de oxígeno con la idea de atenuar el daño a la cadena respiratoria. Existen informes de la utilidad en algunos casos de coenzima Q y carnitina; se ha descrito mejoría de ictus de crisis convulsivas o manifestaciones neurológicas con larginina como precursor de óxido nítrico, asociado a otros fármacos anticonvulsivantes. En el futuro probablemente se manipulará el ADNmt o nuclear, con importación del citoplasma a la mitocondria de productos nucleares.

Agradecimientos

Por su apoyo para el diagnóstico, a los doctores Salvatore DiMauro y Sara Shanske, del Laboratorio de Bioquímica Molecular del Centro H. Houston Merrit para Enfermedades Neuromusculares y Mitocondriales, Departamento de Neurología del Centro Médico, Universidad de Columbia en Nueva York. A la doctora Beatriz González Yebra, de la Universidad de Guanajuato, por su ayuda para aislar el ADN sanguíneo.

Referencias

1. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. 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;41:1776-1804.
2. Schatz G. The isolation of possible mitochondrial precursor structures from aerobically grown baker's yeast. *Biochem Biophys Res Commun* 1963;12:448-451.
3. Holt IJ, Morgan-Hughes JA, Harding AE. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;331(6158):717-719.
4. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242(4884):1427-1430.
5. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA-Leu (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348(6302):651-653.
6. Gene Reviews. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes [MELAS]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=melas>
7. The Report of the Committee on the Human Mitochondrial genome. Disponible en <http://www.mitomap.org>
8. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain disease. *N Engl J Med* 2003;348(26):2656-2668.
9. Scaglia F. MELAS syndrome. Disponible en <http://www.emedicine.com/PED/topic1406.htm>
10. Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Tobe K, Sakuta R, Suzuki Y, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330(14):962-968.
11. Willems P.J. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000;342(15):1101-1109.

12. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies an American Heart Association Scientific Statement. *Circulation* 2006;113(14):1807-1816.
13. Dickerson BC, Holtzman D, Grant PE, Tian Di. Case 36-2005. A 61 year old woman with seizure, disturbed gait, and altered mental status. *N Engl J Med* 2005;53(21):2271-2280.
14. Calderón-Garcidueñas AL, Pérez-Loria O, Sagástegui JA, Fariás-García R. Oftalmoplegía progresiva externa secundaria a miopatía mitocondrias. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2000;136(3):267-271.
15. Tapia-Pérez JH, Rodríguez-Leyva I, Oros-Ovalle C. Síndrome de sobreposición MELAS/MERRF: informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroci* 2003;4(5):360-365.
16. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J, García-Ramos G, Vega Boada F, Estanol B. The other genome: the clinical concept of mitochondrial cytopathies or disorders of oxidative phosphorylation. *Rev Invest Clin* 1999; 51(2):121-134.
17. Barrera-Ramírez CF, Barragán-Campos HM, Sánchez-Guerrero J. Mutations of the mitochondrial genome and its clinical expresión in cardiology. *Gac Med Mex* 2000;136(6):585-594.
18. Solano A, Playán A, López-Pérez MJ, Montoya J. Genetic disease of the mitochondrial DNA in humans. *Salud Publica Mex* 2001;43(2):151-161.
19. García-Ramos G, Téllez-Zenteno JF. Contributions of genetics to neurology. *Rev Invest Clin* 2003;55 (2):207-215.
20. Johns DR. Seminars in medicine of the Beth Istael Hosptial, Boston. Mitochondrial DNA and disease. *N Engl J Med* 1995;333(10):638-644.
21. Barragán-Campos HM, Vallée JN, Lo D, Barrera-Ramírez CF, Argote-Greene M, Sánchez-Guerrero J, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol* 2005;62(5):737-742.
22. Shankse S, Pancrudo J, Kaufmann P, Engelstad K, Jhung S, Lu J, et al. Varying loads of the mitochondrial DNA A3243G mutation in different tissues: implications for diagnoses. *Am J Med Genet A* 2004; 130A(2):134-137.
23. Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S, Remes AM, Salmela PI, Kärpä M, et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in adult population. *Am J Human Genet* 1998;63(2):447-454.

**Carlos
Harrison-Gómez et al.
Mutación de ADN
mitocondrial A3243G**