

Síndrome de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) familiar en tres pacientes con padres consanguíneos

Ávila Ornelas José,* Sandoval Carrillo Cecilia,† Cruz José Alfonso,§
Partida Medina Luis,‡ Sandoval Carrillo Bárbara Gabriela,|| Estañol Bruno||

* Facultad de Medicina Universidad Juárez del Estado de Durango, Unidad Gómez Palacio. †Servicio de Neurociencias del Centro de Investigación Biomédica, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente; Guadalajara Jalisco. ‡ Servicio de Neurología, §Departamento de Neurología y Psiquiatría Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, (BE).

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2010; 11(6): 493-499

INTRODUCCIÓN

Las citopatías mitocondriales (CPM) son debidas a mutaciones ya sea esporádicas o hereditarias en el ADN mitocondrial o nuclear (mitocondriopatías primarias) o debido a factores exógenos (mitocondriopatías secundarias). Las CPM usualmente muestran un curso crónico, progresivo con afección multiorgánica y edad de inicio variable desde el nacimiento a la adultez tardía.¹ Aunque algunas proteínas con funciones enzimáticas, de señalización o transporte, pueden ser afectadas en las CPM, lo más frecuente es que la actividad de las proteínas del complejo de la cadena

respiratoria sea primaria o secundariamente afectada, llevando a utilización inadecuada de oxígeno y una producción alterada de energía.¹

La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE, por sus siglas en inglés: *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*) es una enfermedad autosómica recesiva asociada con múltiples delecciones y deplecciones del ADN mitocondrial.^{2,3} En 1994 el concepto de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial fue propuesto por Hirano y desde entonces ha sido utilizado.² Se ha demostrado que el síndrome de MNGIE resulta de mutaciones en el gen codificado en el ADNnc para la timidina-fosforilasa

RESUMEN

Introducción: La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGI, por sus siglas en inglés) es una enfermedad poco frecuente con afectación simultánea del ADN nuclear (ADNnc) y el ADN mitocondrial (DNAm). Se caracteriza por oftalmoplejía progresiva externa, neuropatía periférica, afección a la sustancia blanca cerebral, del tracto gastrointestinal y muerte prematura por caquexia. Se han reportado siete familias de MNGIE familiar con treinta y dos pacientes afectados, ya sean hermanos o primos en primer grado. La consanguinidad ha sido reportada en dos familias. **Pacientes y métodos:** Describimos a una familia con tres hermanas afectadas, mientras que un hermano varón no tuvo la enfermedad. Los pacientes tenían el antecedente de ser hijas de padres consanguíneos (primos hermanos). Se realizó revisión en PubMed de la información de 1966 hasta septiembre del 2009 referente al síndrome de MNGIE con las palabras en inglés: "Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) and/or "oculogastrointestinal muscular dystrophy (OGIMD). **Resultados:** Se reportan las características clínicas y resultados de IMR del cerebro, los estudios neurofisiológicos y de biopsias musculares obtenidos en dos de las tres hermanas afectadas. La hermana mayor falleció prematuramente a los 23 años de edad. Las tres pacientes iniciaron su enferme-

Familial mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) syndrome in three siblings of consanguineous parents

ABSTRACT

Introduction: The mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) is a rare disorder with simultaneous damage of the nuclear DNA (ncDNA) and mitochondrial DNA (mtDNA). It is clinically characterized by progressive ophthalmoplegia, peripheral neuropathy, leukoencephalopathy, gastrointestinal damage and premature death. Seven families with the MNGIE syndrome have been reported with thirty two patients affected either siblings or first cousins. Consanguinity has been reported once in the previous medical literature in two affected families. **Patients and methods:** We describe the clinical characteristics of a family with three sisters affected. One male brother did not have the disease. The siblings had consanguineous parents (first cousins). We made a search in Medline and PubMed up to September 2009 under the title of "Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) and "oculogastrointestinal muscular dystrophy"(OGIMD). **Results:** We describe the clinical findings, the features of the MRI of the brain, the nerve conduction velocities and muscle biopsies

dad en la niñez con trastornos gastrointestinales y deterioro progresivo de su estado nutricional, posteriormente se agregó oftalmoparesia, fatiga y debilidad muscular proximal. La IRM cerebral mostró leucoencefalopatía extensa y las velocidades de conducción nerviosa periférica estaban disminuidas. La biopsia muscular mostró fibras rojas rasgadas. Los hallazgos clínicos característicos, el curso de la enfermedad, la IRM, la biopsia muscular y la velocidad de conducción confirmaron el diagnóstico de síndrome de MNGIE. **Conclusiones:** Existen siete reportes de hermanos que padecieron el síndrome de MNGIE y un solo reporte de consanguinidad en dos familias diferentes. En la familia descrita por nosotros un hermano varón no sufrió la enfermedad; ello sugiere que la enfermedad es transmitida en forma autosómica recesiva o dominante y hace improbable la transmisión materna de un ADNmt mutado. No se encontró antecedentes de la enfermedad en cuatro generaciones previas de los padres. Este estudio también muestra cómo la alteración del ADNnc puede condicionar cambios muy importantes en el ADNmt, los cuales parecen ser la causa directa de los síntomas, y ejemplifica las complejas relaciones entre ambos tipos de ADN.

Palabras clave: ADN nuclear, ADN mitocondrial, encefalomielopatía gastrointestinal mitocondrial (síndrome de MNGIE), MNGIE familiar, México.

of two of the affected siblings. The eldest sister died prematurely at age twenty three. The disease began in late childhood with gastrointestinal disorders; progressive deterioration of their nutritional state, ophthalmoplegia, fatigue and proximal muscle weakness. The brain MRI showed severe leuкоencephalopathy, the nerve conduction velocities were slow and the muscle biopsy demonstrated ragged red fibers. The clinical findings, course of the disease and laboratory findings were characteristic of MNGIE. **Conclusions:** There are seven reports of familial MNGIE and one isolated report of consanguinity in two different families. In the family described in this article one male sibling did not have the disease. This is suggestive of autosomic dominant or recessive form of inheritance and is against transmission of a mutated mitochondrial DNA by the mother. We did not find a family history of the disease in four previous generations. This report also shows that the mutation of the ncDNA can condition very important changes in the mtDNA, which seem to be the direct cause of the symptoms, and illustrates the complex relations between the two types of DNA.

Key words: Nuclear DNA, mitochondrial DNA, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, familial MNGIE, Mexico.

(TF), la cual juega un papel importante en el metabolismo de los nucleosídos a través de regular la disponibilidad de la timidina para la síntesis de ADN.^{3,4} En la encefalopatía mitocondrial, las estructuras del sistema nervioso central son afectadas de acuerdo con diversos patrones de distribución y severidad. Las lesiones más características incluyen pérdida neuronal, cambios vasculonecroticos, gliosis, desmielinización y degeneración espongiforme, pudiéndose afectar, tanto la sustancia gris como la sustancia blanca.⁵

Presentamos el caso de dos hermanas de una familia con tres miembros clínicamente afectados y un hermano sano, originarias del estado de Jalisco en el Occidente de México, hijas de padres sanos consanguíneos (primos en primer grado). La hermana mayor, también afectada, ya había muerto cuando se estudiaron las dos hermanas más pequeñas. La hermana mayor falleció a la edad de 23 años. Un hermano varón no está afectado por la enfermedad.

REPORTE DE CASOS

Caso 1

Mujer de 25 años de edad que inició su cuadro clínico a los siete años de edad con dolor en epigas-

trio intenso acompañado de náuseas y vómitos de contenido gástrico y cuadros diarreicos, durante un año casi diariamente, haciéndose posteriormente menos frecuentes. A los 11 años se le diagnosticó estrabismo siendo intervenida quirúrgicamente en dos ocasiones para su corrección. A los 12 años presenta pérdida de peso y disminuyó su ingesta alimenticia, requiriendo múltiples hospitalizaciones por síndrome de mala absorción y desnutrición, así como hipertrigliceridemia por deficiencia de lipoproteína lipasa, diagnosticada a los 17 años.

A los 21 años se le diagnostica bloqueo incompleto de rama derecha del haz de His así como síntope neurocardiogénico, variedad vasopresora (VASIS III) siendo manejada con sertralina con adecuada respuesta. En esa época se le encontró gastromegalía, estómago hipotónico y datos de gastritis. A los 24 años se realiza tránsito intestinal cronometrado que reporta trastorno motor de esófago y vaciamiento gástrico lento. Se encontró con ptosis moderada bilateral y oftalmoplejía bilateral sin datos de retinitis pigmentosa y continuó presentando cuadros de pseudobstrucción intestinal.

Se realiza IRM de encéfalo que mostró leuкоencefalopatía simétrica en la corona radiada y cuerpos semiovales y con lesiones desmielinizantes en tallo

cerebral, puente y bulbo (Figura 1). El perfil tiroideo fue normal.

A los 25 años de edad estaba caquética, con peso de 29.1 kg, IMC de 11.4 con ptosis y oftalmoplejía horizontal y vertical bilateral, evidencia de hipotrofia muscular generalizada e hipotonía y arreflexia, con marcha polineuropática.

Resultados de laboratorio: Se encontró determinación de ácido láctico elevado en sangre de 2.3 mmol/l, perfil nutricional con proteína totales 5.5 g/dL, albúmina de 2.8 g/dL, globulinas de 2.7 g/dL, relación albumina/globulina 1.0, TP 12.5 seg. TPT 40.3 seg. Hemoglobina 11.9 g/dL y hematocrito de 33.8%.

Estudios para clínicos realizados:

- **Electromiografía:** Mostró datos compatibles con polineuropatía mixta del tipo desmielinizante y degeneración axonal que afecta las cuatro extremidades de predominio pélvico. Electrodo de aguja muestra patrón neuropático.
- **Endoscopia:** Hiato holgado, candidiasis esofágica, estómago hipotónico con gastritis crónica, neuropatía visceral con pérdida del tono del píloro y duodeno dilatado.
- **Biopsia gástrica:** Presencia de mucosa antro pilórica con datos de gastritis crónica leve.
- **Tránsito intestinal:** Evidencia de trastornos motores a nivel de esófago, ptosis de estómago e

intestino delgado con retardo de vaciamiento gástrico.

- **Ecocardiograma transtorácico:** Prolapso de la valva anterior de la válvula mitral y tricúspide. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y ventrículo izquierdo normales.
- **Biopsia de músculo:** Con estudio de microscopía electrónica y tinción tricrómica de Gomori que mostró fibras musculares rasgadas (Figura 2). En la biopsia de mitocondrias el cociente de fluorescencias del dipirenilpropano fue de 0.426 y 0.438 (por duplicado). Lo que indica que las membranas tienen una fluididad disminuida. Lo que es una indicación de que hay una alteración en las membranas. Se cuantificó la actividad de ATPasa en la misma muestra y los valores obtenidos fueron de 5.2 nmol/min.mg proteína y 8.3 nmol/min.mg proteína (por duplicado). Esta actividad ATPasa está dentro de los valores normales de actividad, por lo que la actividad ATPasa no tiene una alteración aparente.

Finalmente, se realizó análisis molecular por el Servicio de Neurociencias y estudio de resto de familiares, que permitió confirmar el diagnóstico de síndrome de encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial, al cumplir con criterios clínicos, de laboratorio y gabinete descritos por Hirano:

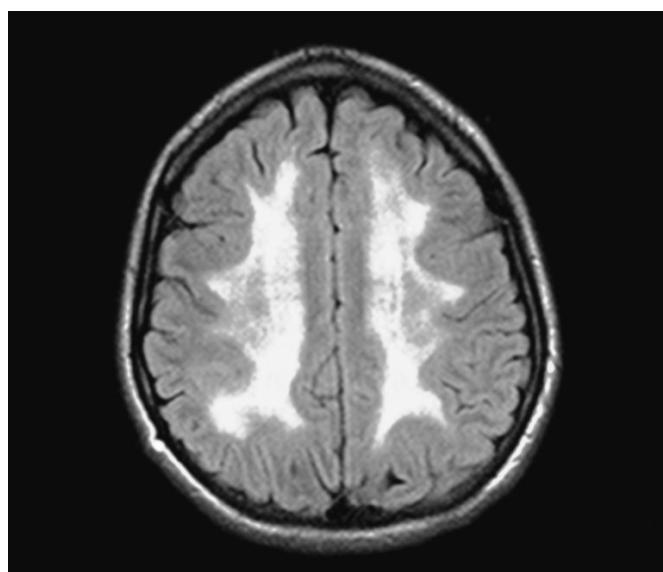


Figura 1. Caso 1. IRM en secuencia de FLAIR que muestra hiperintensidad en centro semiovado y peri-ventricular simétrica bilateral compatible con leucoencefalopatía.

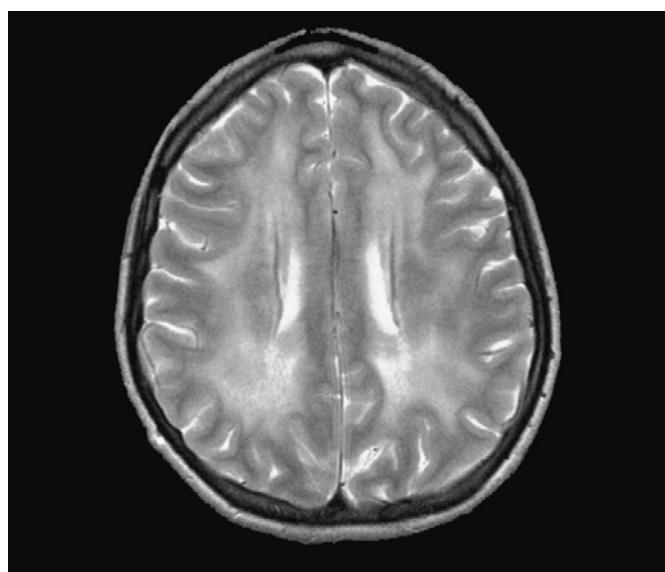


Figura 2. Caso 2. IRM en secuencia de T2 que muestra leucoencefalopatía simétrica en cuerpo semiovado y periventricular.

1. Patrón sugestivo de afección autosómica recesiva (no se descarta transmisión autonómica dominante).
2. Alteraciones graves de la motilidad intestinal.
3. Caquexia y desnutrición grave.
4. Oftalmoplejía y ptosis bilateral.
5. Neuropatía periférica.
6. Leucoencefalopatía.
7. Estudios paraclínicos descritos.

Caso 2

Mujer de 19 años de edad quien inició con síndrome de mala absorción intestinal desde los siete años de edad. Fue manejada de forma sintomática y requirió múltiples hospitalizaciones por deshidratación. Perdió 6 kg en los últimos dos años, llegando a pesar 24 Kg. Notó hipoacusia bilateral desde los 12 años. Cursó con una gesta a los 15 años de edad, con producto obtenido por parto pretérmino, con bajo peso al nacer (1,410 g). Padeció tuberculosis pulmonar a los 16 años, recibiendo tratamiento antifímico por

un año. Además presentaba taquicardias recurrentes que ameritaron hospitalización.

A los 17 años desarrolla ptosis palpebral bilateral de predominio derecho. Cursó con alteración de la mirada vertical y horizontal, así como hipotrofia importante de todos los grupos musculares. Asimismo, se agregaron alteraciones sensitivas de las cuatro extremidades. Manejada con nutrición parenteral desde los 18 años de edad.

Estudios paraclínicos:

- **Ultrasonografía abdominal:** Evidencia de ascitis y leve infiltración grasa hepática en relación a esteatosis hepática leve, con hepatomegalia de origen a determinar.
- **Tomografía computada de abdomen:** Mostró niveles hidro-aéreos, edema inter-asa sin dilatación importante de éstas. Endoscopia alta con trastornos de la motilidad esofágica y gástrica, estómago retenciónista, sin sangrado.

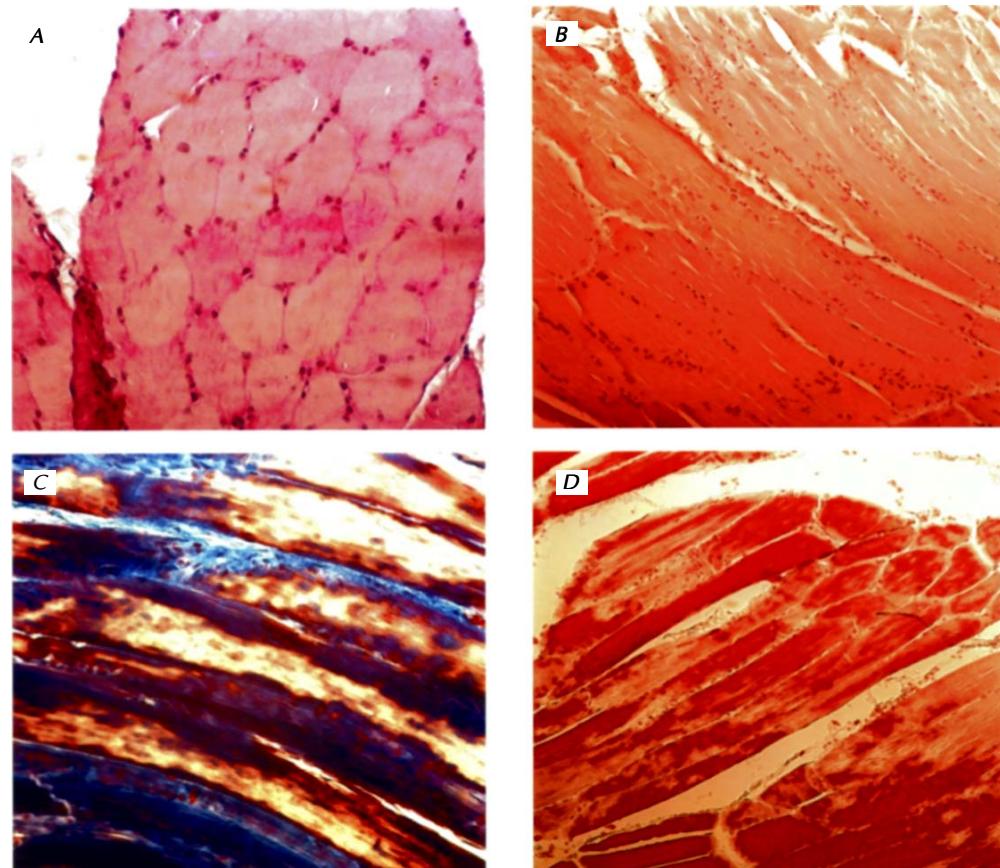


Fig 3. Caso 1. A. Biopsia muscular que muestra una laminilla teñida con hematoxilina y eosina, en donde se observan datos de regeneración muscular con abundantes núcleos y fibras de diferentes grosor. En algunas áreas se observan acumulaciones intracitoplasmáticas de un material amarillo eosinófilo. B. Laminilla teñida con tricrómico de Gomori, en donde se observan con claridad acumulaciones citoplasmáticas abundantes de color rojo intenso (Fibras rojas rasgadas) en parches, con predominio subsarcolemal. C. Tinción con ácido periódico de Schiff (PAS), muestra acumulaciones PAS positivas intracitoplasmáticas lineales, que revelan el daño a la fibra muscular, secundario a la deficiencia de actividad mitocondrial normal. D. Tinción con tricrómico de Masson, muestra una fibrosis incrementada entre los haces de las fibras musculares, probablemente secundaria a la regeneración constante. Además es evidente la acumulación en parches y grumos de un material azul de localización subsarcolemal que corresponde al mismo material que se tiñe en la tinción de Gomori (mitocondrias).

- **Audiometría:** Reporta hipoacusia media-severa sensorial en oído derecho, hipoacusia media en oído izquierdo.
- **Imagen de resonancia magnética de encéfalo:** Presencia de afección de la sustancia blanca periventricular simétrica (Figura 3).

A los 19 años de edad se interna por sangrado de tubo digestivo bajo y se agregó al cuadro, neumonía tardía (Grupo II de la ATS). Desarrolla anasarca e insuficiencia respiratoria, anemia severa; cuadro que la llevó a insuficiencia respiratoria progresiva y muerte.

DISCUSIÓN

Las mitocondriopatías o citopatías mitocondriales fueron inicialmente descritas por Kearns Sayre en 1958 y más tarde por Ernster en 1959 y Luft en 1962. En 1963 se detectó el defecto en el ADN mitocondrial. En 1974 se confirmó que el ADN mitocondrial codifica para componentes de la cadena respiratoria. En 1980 quedó claro el patrón de transmisión por vía materna del ADN mitocondrial.¹ En 1984 se estableció que los componentes de la cadena respiratoria no codificados en el ADN mitocondrial son codificados en el ADN nuclear.¹ Las primeras mutaciones del ADN mitocondrial fueron reportadas en 1988. En 1992 se detectó la primera mutación del ADN nuclear que llevó a una alteración secundaria del DNA mitocondrial.¹ Hoy en día se conocen más de 100 mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial y más de 20 mutaciones del ADN nuclear que causan mitocondriopatías primarias o secundarias.¹

En relación con el MNGIE, existen 85 reportes de casos previos en la literatura, de los cuales 50 fueron descritos como reportes de casos o series pequeñas de casos;⁶⁻²⁵ treinta y cinco fueron reportados recientemente como un análisis de un centro aislado.⁶ Existen varios reportes de MNGIE familiar que suman 32 pacientes que pertenecen a 19 familias; 25 pacientes tuvieron un hermano, hermana o primo afectados; el estudio de estas familias es compatible con una transmisión autosómica recesiva y sugiere fuertemente una patología del genoma nuclear. Hay siete casos de consanguinidad en dos familias diferentes.²⁴

Algunos de los casos familiares los mencionamos a continuación: Dos hermanos mexicanos, afectados homocigotos para la mutación Leu 133 Pro (en el gen ECGF1) de una familia indígena.²⁵ Tres hermanos suizos afectados, dos de ellos gemelos monoci-

gotos. Se examinaron a los seis miembros de la familia.²⁶ Familia española con MNGIE, se describen dos hermanos afectados.²⁷ Reporte de tres judíos ashkenazi, hermanos, con dismotilidad intestinal, vejiga neurogénica y manifestaciones autonómicas, pero ninguna en sistema nervioso central, con análisis de ADN mitocondrial que reportó duplicación y múltiples delecciones, respectivamente.²⁸ Tres hermanos griegos afectados, dos de ellos gemelos monocigotos nacidos de padres no consanguíneos.²⁹ Dos hermanos franceses (hombre y mujer) con una mitocondriopatía considerada esporádica.²⁴

A diferencia de lo reportado previamente donde la edad media de presentación es a los 18.5 años, la edad de presentación de nuestras pacientes fue de siete años y, de acuerdo con lo observado en estudios previos, el cuadro inicial y dominante fue gástrico-intestinal, el mismo que llevó a la muerte a ambos casos, secundario a desnutrición crónica y las complicaciones que de ella se desprendieron, tales como infecciones respiratorias, gástrico-intestinales y urinarias. Muy pocos casos de MNGIE familiar han sido reportados; la mayoría de los casos han sido esporádicos. El interés de estos pacientes es que la enfermedad afectó a tres mujeres de los cuatro hermanos y un hermano varón no tuvo la enfermedad. Esto sugiere una posible herencia autosómica dominante, aunque no puede descartarse una herencia autosómica recesiva en que ambos padres tengan el gen recesivo. Por otro lado se han reportado también muy pocos casos de padres consanguíneos. Esta circunstancia arguye en favor de que la alteración del ADNnc sea primaria y la alteración del ADNmt secundaria. Como se ha discutido, el síndrome de MNGIE ha sido reportado en numerosos países. Nuestros pacientes eran de origen hispánico con poca o ninguna sangre indígena. Sin embargo, hay un reporte de una familia mexicana indígena con la enfermedad.²⁵

Las CPM representan un reto diagnóstico debido a la amplia gama de variedades de presentación y curso clínicos. Las principales manifestaciones clínicas en las CPM corresponden al sistema nervioso periférico (miopatía, polineuropatía, acidosis láctica), el encéfalo (leucoencefalopatía, calcificaciones, episodios tipo stroke, atrofia con demencia, epilepsia, signos de motoneurona superior, ataxia, manifestaciones extrapiramidales, etc.), alteraciones endocrinas, cardiovasculares, oculares, auditivas, gástrico-intestinales, renales y de la médula ósea.

El MNGIE es un síndrome clínico reconocido, causado por mutaciones en la timidina fosforilasa del ADN nuclear. El diagnóstico se confirma midiendo su

actividad o los niveles plasmáticos de timidina y deoxiuridina. La identificación de los defectos en la TF en MNGIE, han expandido nuestro entendimiento de las complejas interacciones entre el ADN nuclear y el ADN mitocondrial. La forma en que el ADN nuclear influye sobre el ADN mitocondrial, es a través de dos procesos: los productos génicos nucleares funcionan directamente sobre la replicación del ADN mitocondrial, tales como los genes *POLG*, *POLG2*, *TWINKLE*, o genes nucleares cuyos productos aportan a la mitocondria trifosfato de deoxinucleósido necesario para la replicación del ADN, tales como los genes: *TK2*, *DGUOK*, *TP*, *SUCLA2*, *ANT1* y posiblemente el nuevo gen *MPV17*.²⁴

La TF es un homodímero que juega un papel en la homeostasis de los nucleótidos celulares. Normalmente la TF cataliza la fosforólisis reversible de timidina + fosfato a timina y 2-deoxi D ribosa 1- fosfato.³⁰ Bajo condiciones fisiológicas, la reacción siguiente de conversión de timidina y deoxiuridina a timina y uracilo, es importante en el catabolismo de estos nucleótidos de pirimidina. En los pacientes con MNGIE, las alteraciones en el metabolismo de la timidina y deoxiuridina, parecen afectar al trifosfato de deoxinucleósido en la mitocondria más gravemente que en el núcleo. Una posible razón para la vulnerabilidad de la mitocondria es el metabolismo independiente y separado del trifosfato de deoxinucleósido (TFdN) dentro de estos organelos.^{31,32}

Bogenhagen y Clayton mostraron que el metabolismo de los nucleótidos difiere en la mitocondria comparado con el núcleo, basado en la observación de que la replicación del ADNmt en células L de ratones resiste la inhibición por el metotrexate o 5 fluorodeoxiuridina. Ambos fármacos bloquean la síntesis *de novo* de timidina inhibiendo la actividad de sintetasa de timidilato al convertir monofosfato de deoxiuridina a timidilato.³² En resumen, los nucleótidos de trifosfato mitocondriales se expanden en respuesta a estos antimetabolitos.³³ Por lo tanto, la mitocondria parece ser más dependiente de la vía de timidina que de la vía sintética *de novo*. Una cinasa específica de timidina mitocondrial (TK2), convierte la timidina a monofosfato de deoxitimidina.^{31,33} La fosforilación de estos nucleótidos de pirimidina probablemente contribuye a las alteraciones del TFdN mitocondrial. Debido a que TK2 es expresado constitutivamente en contraste al TK1 del citosol, el cual está sobre-regulado durante la división celular,³⁴ el TFdN mitocondrial puede ser más susceptible a las perturbaciones del incremento de timidina y deoxiuridina. El TFdN desequilibrado puede llevar a deple-

ción y múltiples delecciones del ADNmt en pacientes con MNGIE.

El metabolismo anormal de nucleótidos mitocondriales se ha implicado en otros padecimientos. Las mutaciones de TK2 son responsables de una forma miopática de depleción de ADN mitocondrial,³⁵ mientras que las mutaciones de cinasa de deoxiguanosina mitocondrial (KdG) causan depleción del ADN mitocondrial hepatocerebral.³⁶ Mutaciones en el translocador en el adenin-nucleótido mitocondrial (ANT1) y Twinkle, una proteína mitocondrial similar al bacteriófago T7 primasa/helicasa, ocasiona oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante con múltiples delecciones del ADN mitocondrial.^{37,38} Los defectos de los nucleótidos mitocondriales y del metabolismo de nucleótidos, comprenden un grupo recientemente reconocido de afección en humanos.

Todos los pacientes con sospecha clínica de MNGIE, deben ser evaluados con niveles séricos de lactato y piruvato, IRM de encéfalo, estudios de neuroconducción, biopsia de músculo y nervio (analizados preferentemente por microscopía electrónica), manometría esofágica, muestras de sangre para determinar delecciones mitocondriales o defectos específicos enzimáticos.

Desde el punto de vista teórico, la reducción de los niveles circulantes de timidina y deoxiuridina en pacientes con MNGIE podría ser terapéutica. La comprensión creciente de las bases fisiopatológicas de las CPM, pueden facilitar el abordaje diagnóstico y abrir perspectivas para el futuro tanto para posibles terapias como para la comprensión fisiopatológica de la compleja relación entre el ADN nuclear y el ADN mitocondrial.

REFERENCIAS

1. Finsterer J. Mitochondriopathies. Eur J Neurol 2004; 11: 163-86.
2. Hirano M, Silvestri G, Blake DM, Lombes A, Minetti C, Bonilla E, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. Neurology 1994; 44: 721-7.
3. Nishino I, Spinazzola A, Hirano A. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE. A human mitochondrial disorder. Science 1999; 283: 689-92.
4. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. Neuromuscul Disord 2001; 11: 7-10.
5. Filosto M, Tomelleri G, Tonin P, Scarpelli M, Vattemi G, Rizzuto N, et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. Biosci Rep 2007; 27: 23-30.
6. Okamura K, Santa T, Nagae K, Omae T. Congenital oculoskeletal myopathy with abnormal muscle and liver mitochondria. J Neurol Sci 1976; 27: 79-91.
7. Papadimitriou A, Comi GP, Hadjigeorgiou GM, Bordoni A, et al. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. Neurology 1998; 51: 1086-92.

8. Mueller LA, Camilleri M, Emslie Smith M. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: manometric and diagnostic features. *Gastroenterol* 1999; 116: 959-63.
9. Collier TG, Applegarth DA, Calne DB. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1996; 40: 545.
10. Lowsky R, Davidson, Wolman S, Jeejeebhoy KN, Hegele RA. Familial visceral myopathy associated with a mitochondrial myopathy. *Gut* 1993; 34: 279-83.
11. Uncini A, Servidei S, Silvestri G, Manfredi G, et al. Ophthalmoplegia, demyelinating neuropathy, leukoencephalopathy, myopathy, and gastrointestinal dysfunction with multiple deletions of mitochondrial DNA: a mitochondrial multisystem disorder in search of a name. *Muscle Nerve* 1994; 17: 667-74.
12. Cave D, Compton C. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1990; 322: 829-41.
13. Simon LT, Horoupiant DS, Dorffman LJ, Marks M, Herrick MK, Wasserstein P, et al. Polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy, and intestinal pseudo obstruction: POLIP syndrome. *Ann Neurol* 1990; 28: 349-60.
14. Threlkeld AB, Miller NR, Gormik KC, Griffin JW, Kunci RW, Johns DR, et al. Ophthalmic involvement in myoneurogastrointestinal encephalopathy syndrome. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 322-8.
15. Ionasescu V. Oculogastrointestinal muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1983; 15: 103-12.
16. Steiner I, Steinberg A, Argov Z, Faber J, et al. Familial progressive neuronal disease and chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. *Neurology* 1987; 37: 1046-50.
17. Bardosi A, Creutzfeld W, DiMauro S, Felgenhauer K, et al. Myoneurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome c oxidase: a new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol* 1987; 74: 248-58.
18. Li V, Hostein J, Romero NB, Marsac C. Chronic intestinal pseudoobstruction with myopathy and ophthalmoplegia: a muscular biochemical study of a mitochondrial disorder. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 456-63.
19. Cervera R, Bruix J, Bayes A, Blesa R. Chronic intestinal pseudoobstruction and ophthalmoplegia in a patient with mitochondrial myopathy. *Gut* 1988; 29: 544-7.
20. Faber J, Fich A, Steinberg A, Steiner I, et al. Familial intestinal pseudoobstruction dominated by a progressive neurologic disease at a young age. *Gastroenterol* 1987; 92: 786-90.
21. Carrozzo R, Hirano M, Fromenty B, Casali C, Santorelli FM, Bonillas E. Multiple mtDNA deletion features in autosomal dominant and recessive diseases suggest distinct pathogenesis. *Neurology* 1998; 50: 99-106.
22. Hamano H, Ohta T, Takekawa Y, Kouda K, Shinohara Y. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy presenting with protein losing gastroenteropathy and serum copper deficiency: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37: 917-22.
23. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792-800.
24. Debouverie M, Wagner M, Ducrocq X, Grignon Y, Mousson B, Weber M. MNGIE syndrome in 2 siblings. *Rev Neurol* 1997; 153: 547-53.
25. Monroy N, Macías-Kauffer LR, Mutchinick OM. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in two Mexican brothers harboring a novel mutation in the ECGF1 gene. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 245-50.
26. Schüpbach WM, Vadday KM, Schaller A, Brekenfeld C, Kappeler L, Benoist JF, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy in three siblings: clinical, genetic and neuroradiological features. *J Neurol* 2007; 254: 146-53.
27. Gamez J, Ferreiro C, Accarino ML, Guarner L, Tadesse S, Martí RA, et al. Phenotypic variability in a Spanish family with MNGIE. *Neurology* 2002; 59: 455-7.
28. Hafet LT, Lev D, Barash V, Gutman A, Bujanover Y, Lerman-Sagie T. Familial mitochondrial intestinal pseudo-obstruction and neurogenic bladder. *J Child Neurol* 2000; 15: 386-9.
29. Papadimitriou A, Comi GP, Hadjigeorgiou GM, Bordoni A, Sciacco M, Napoli L, et al. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology* 1998; 51: 1086-92.
30. Brown NS, Bicknell R. Thymidine phosphorylase, 2-deoxy D ribose and angiogenesis. *Biochem J* 1998; 334: 1-8.
31. Bestwick RK, Mathews CK. Unusual compartment of precursors for nuclear and mitochondrial DNA in mouse L cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 9305-8.
32. Bogenhagen D, Clayton DA. Thymidylate nucleotide supply for mitochondrial DNA synthesis in mouse L cells. *J Biol Chem* 1976; 249: 2938-44.
33. Bestwick RK, Moffett GL, Mathews CK. Selective expansion of mitochondrial nucleoside triphosphate pools in antimetabolite treated HeLa cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 9300-4.
34. Johanson M, Karlsson A. Cloning of the cDNA and chromosomal localization of the gene for human thymidine kinase 2. *J Biol Chem* 1997; 13: 8454-8.
35. Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 342-4.
36. Mandel H, Szargel R, Labay V, et al. The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 2001; 29: 337-41.
37. Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, et al. Role of adenine nucleotide translocator in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289: 782-5.
38. Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4 like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 2001; 28: 223-31.



Correspondencia: Dra. Cecilia Sandoval Carrillo
Av. José San Martín 1560, Poniente, Col. Arenal, C.P. 27167,
Torreón, Coahuila, México.
Tel.: 55 2397-4883
Correo electrónico: medinterna_1@hotmail.com