

Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

Nombre:

Erick Alexander Hernández López

Materia:

Neurología

Tema:

Resumen ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Dr. José Luis Gordillo Guillen

Lugar y fecha

Comitán de Domínguez Chiapas a 08/10/2020.

Enfermedades Mitocondriales

→ Enfermedades de la fosforilación oxidativa.
Enfermedades secundarias a un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial (enfermedades OXPHOS), en estas existen un fallo en la síntesis de ATP.

Síntomas/requerimiento energético.

- Músculo
- Glándulas endocrinas
- Corazón
- Médula Ósea.

- Riñón

- Cerebro

• 90% de la energía necesaria proviene de la mitocondria.

3000 genes implicados en la mitocondria y 1500 en el metabolismo oxidativo.

El 3% de los genes intervienen en la síntesis de ATP.

El 95% intervienen en otros procesos celulares que van cambiando con el crecimiento y desarrollo, y adaptación al medio.

La función mitocondrial es una función compleja que requiere la integridad de 2 genomas; Genoma mitocondrial y el Genoma nuclear. Todo lo que comemos pues se transforma a través de distintos pasos en las vías metabólicas y de ahí se genera energía bien sobre todo de los carbohidratos y de las grasas, entonces la cadena respiratoria que está formada por distintos complejos multienzimáticos donde tiene lugar una transferencia de electrones y de protones.

estas tienen que estar bien interactuadas entre unos complejos y al mismo tiempo regulada entre los dos genomas que aportó de nuevo a la ciencia y al desarrollo de estas enfermedades. Pues la herencia mitocondrial del óvulo materno proviene casi el 99% de la madre.

Una mutación → Puede tener distinta afectación clínica
m. 3243A>G-MTH1: MELAS, migrañas, complicadas, diabetes, sordera, síndrome nefrótico, miopatía, CPEO, miocardiopatía, sordera, pseudoobstrucción intestinal.

Diferentes genes / mutaciones misma afectación clínica
O. Leigh, LHON, CPEO etc.

Fenotipos asociados a POLG1

- Enfermedad de Alpers-Huttenlocher
- Hepatoencefalomiopatías infantiles
- Epilepsia mioclónica, ataxia sensitiva Miopatía
- Ataxia neuropática
- Oftalmoplejias progresivas a. recessiv
- Oftalmoplejias progresivas a. dominante (adPEO)
- Fallo hepático secundario a antiiepépticos (Valprato)

Enfermedad genética: Herencia.

- Recessiva ——— Padres sanos (portadores)
- ligada al cromosoma X — madre sana (hombres afectados)
- Dominantes ——— Uno de los padres tiene síntomas.

- Mitochondrial ——— Familiares maternos, hermanos variable.

Enfermedad no genética: alteración de la función mitocondrial debido a otras causas.

Síntomas clínicos en enfermedades mitocondriales.

- Puede afectar a cualquier órgano.
- Cada órgano puede tener distintas manifestaciones clínicas.
- Se puede presentar a cualquier edad.

Enfermedades Mitocondriales puede ocasionar:

- Síndromes clínicos mitocondriales típicos.
- Enfermedades mitocondriales heterogéneas.
- Enfermedades comunes, diabetes, parkinson, insuficiencia cardíaca.
- Envejecimiento.
- Factores externos aminoglucosidos, estatinas, Zidovudina etc.

Agrupaciones sindrómicas especiales correlaciones
Fenotipo/genotipo y herencia.

Cuadro Clínico	Gen	Herencia
Encefalopatías Síndrome de Leigh	ADNmt ADNn (NDU, SURF1 COX 15, BCS1L)	Materna AR
Síndrome de Alpers	POLG1	AR
MELAS	A3243G y Mutación en ARNt - MTTL1	Materna
MERF	A8344G y Mutación ARNt - MTTK	Materna.
Síndrome de Pearson/ Kearns Sayre	Delecciones ADNmt	Esporádicas
Neuropatía óptica de Leber (LHON)	ADNmt (ND5)	Materna.

Síndrome de Alpers.

Inicio precoz y curso progresivo, hay formas tardías.

Encefalopatía epiléptica

Convulsiones de difícil control + Detenoreo neurológico

Hepatopatía. Toxicidad valproato.

Músculo CK y depleción ADN mt variable.

Hígado: Implicados en la CK/depleción

GEN: POLG.

Herencia Autosómica recesiva.

MELAS: Encefalopatía mitocondrial + acidosis láctica + episodios similares a accidentes cerebrovasculares.

Episodios neurológicos deficitarios / migrañas complicadas

Afectación extraneurológica variable

Sospecha Chirano et al

- Accidentes vasculares Cerebral en < 40 años

- Encefalopatía (epilepsia y/o demencia)

- Acidosis láctica y/o RRF.

Diagnóstico Seguro:

- Desarrollo psicomotor precoz normal

- Cefaleas recurrentes

- Vómitos recurrentes

Herencia Materna: gen MTTL1 (A3243G) más frecuente.

MERF (Epilepsia mioclónica con fibra roja rasgado)

Epilepsia mioclónica, demencia y ataxia
Fibras RRF en biopsia muscular.

Otras Alteraciones clínicas

- Encefalopatía
- Miopatía
- Síndrome neurosensorial
- Atrofia óptica
- Polineuropatía
- Cardiomiopatía
- Lipomas múltiples.

Herencia Materna. Mutaciones del ADNmt
(CMTTK) (A8344G)

Síndrome de Kearns Sayre.

Inicio en menores de 20 años

Oftalmoplejía progresiva

Retinitis pigmentaria

Bloqueo cardíaco

Síndrome cerebeloso.

Aumento de proteínas en trastornos endocrinológicos

Deleciones en ADNmt

Esporádicas

Síndrome de Pearson

Anemia macrocitaria o sideroblástica transfusión dependiente (CMD: Vacuolización de precursores y sideroblastos) asociada a insuficiencia pancreática (con/sin leucopenia o trombopenia).

Afectación multiorgánica y acidosis láctica, miopatía, fallo de crecimiento.

Evolución: Fatal, Cambios fenotípicos (SKS, SL)

Herencia: esporádico. Deleciones o duplicaciones del ADN mt

Síndrome hepatocerebral

Niños pequeños: encefalopatía con afectación hepática y acidosis láctica.

Herencia Recesiva: Debida a múltiples genes nucleares

Depleción ADNmt (DGK, MPV17, POLG1, C10ORF)

Defectos de síntesis de proteínas mitocondriales:

EFG1, MPR16, SCO1 y otros.

Síndromes cerebro-renales.

Herencia Recesiva.

Debida a múltiples genes nucleares

BCS1L

COX10

CoQ2

EDEMA - (E (THE1)

Encefalopatía tipo S Leigh

Petequias

Acrocirosis Ortostáticas

Diarrea recurrente

~~Aciduria~~ Aciduria etilmalónica.

Miocardopatías Mitocondriales

Miocardopatías: Hipertrofica o dilatada (ADN mt, ADNn), asociadas encefalopatías, miopatías o multiorgánicas

Ø. Barth asociada a neutropenia (G. 4.5)

Ø. Dengue asociadas a cataratas y miopatía (ANT1)

Cardio-encefalo-miopatía infantil (NDUFS2, NDUFB2, SCO2, COX10, COX15)

Alteración de la conducción cardíaca / arritmias (deleciones ADN mt)