

# **ENFERMEDADES MITOCONDRIALES**

Neurología  
Romina Coronado Arguello  
6° B



1



2



## Actualización

## Epilepsia y Enfermedades Mitocondriales

Juan Moya

Centro de Epilepsia Infantil, Servicio de Neurología y Psiquiatría, Hospital Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile.

## ABSTRACT

*Mitochondrial diseases represent an heterogeneous group of pathologies, which are related to a failure in energy production. These diseases display phenotypic and genotypic variability, and there is a major impairment in organs with high metabolic requirements. Neurological manifestations, including epilepsy, are frequent. There are multiple epileptogenic mechanisms derived from mitochondrial dysfunction that may account for the high prevalence of epilepsy in these patients; oxidative stress is one of the main factors involved. Epilepsy may exhibit diverse features, various seizure types, electroencephalographic anomalies and changes in neuroimaging. Seizure assessment is challenging, and episodes tend to be resistant to pharmacotherapy. Some therapeutic options, such as ketogenic diet, could be useful in a percentage of cases. A further knowledge of the physiopathology of epilepsy in mitochondrial disease is required, in order to develop novel therapies leading to a better prognosis.*

**Keywords:** Epilepsy, mitochondrial disease, oxida-

principales factores involucrados. La clínica de la epilepsia suele ser variada, con diversos tipos de crisis, variadas alteraciones electroencefalográficas y cambios en la neuroimagen. El manejo de las crisis es complejo, pues los episodios tienden a ser refractarios al tratamiento farmacológico. Algunas alternativas terapéuticas, como la dieta cetogénica, podrían ser de utilidad en un porcentaje de los casos. Se requiere un mayor conocimiento de la fisiopatología de la epilepsia en mitocondriopatías, a fin de desarrollar nuevas terapias que permitan mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Epilepsia, enfermedades mitocondriales, estrés oxidativo, síndrome de Leigh, síndrome de Alpers, MERRF, MELAS.

## INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las enfermedades mitocondriales constituyen un variado abanico de condiciones, derivadas de la alteración en procesos celulares de producción de energía (llevados a cabo en la mitocondria). Esto

## Síndrome de Alpers-Huttenlocher

/ Aportaciones

## Definición de la enfermedad

Es una cerebrohepatopatía y una forma grave y poco frecuente del síndrome de depleción del ADN mitocondrial (ADNmt) caracterizada por la tríada de regresión progresiva del desarrollo, crisis epilépticas intratables e insuficiencia hepática.

## ORPHA:726

Nivel de clasificación: Trastorno

Sinónimos:

Degeneración neuronal progresiva de la infancia con enfermedad hepática

Polidistrofia esclerosante progresiva de Alpers

Síndrome de Alpers

Prevalencia: <1/1 000 000

Herencia: Autosómico recesivo

Edad de inicio o aparición: Infancia, Adolescencia, La edad adulta

CIE-10: G31.8

OMIM: [203700](#)

UMLS: C0205710

MeSH: D002549

GARD: [5783](#)

MedDRA: 10062943

## Definición de la enfermedad

El síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) es una encefalomiopatía mitocondrial caracterizada por crisis mioclónicas.

### ORPHA:551

[Nivel de clasificación: Trastorno](#)

*Sinónimos:*

Epilepsia mioclónica asociada con fibras rojas rasgadas

Síndrome de Fukuhara

*Prevalencia:* Desconocido

*Herencia:* Herencia mitocondrial

*Edad de inicio o aparición:* Infancia, La edad adulta

*CIE-10:* G71.3

*OMIM:* [545000](#)

*UMLS:* C0162672

*MeSH:* D017243

*GARD:* [7144](#)

*MedDRA:* 10069825

lad

Buscar



Ayuda

Imprimir

Contacte con nosotros

## Definición de la enfermedad

Es una enfermedad neurológica progresiva definida por unos hallazgos neuropatológicos específicos asociados a lesiones del tronco cerebral y de los ganglios basales.

### ORPHA:506

[Nivel de clasificación: Grupo de trastornos](#)

*Sinónimos:*

Encefalopatía necrotizante subaguda infantil

*Prevalencia:* 1-9 / 100 000

*Herencia:* Autosómico recesivo o Recesivo ligado al

X o Herencia mitocondrial

*Edad de inicio o aparición:* Cualquier edad

*CIE-10:* G31.8

*OMIM:* [256000](#)

*UMLS:* C0023264 C0751267

*MeSH:* D007888

*GARD:* [6877](#)

*MedDRA:* 10062950

## Resumen

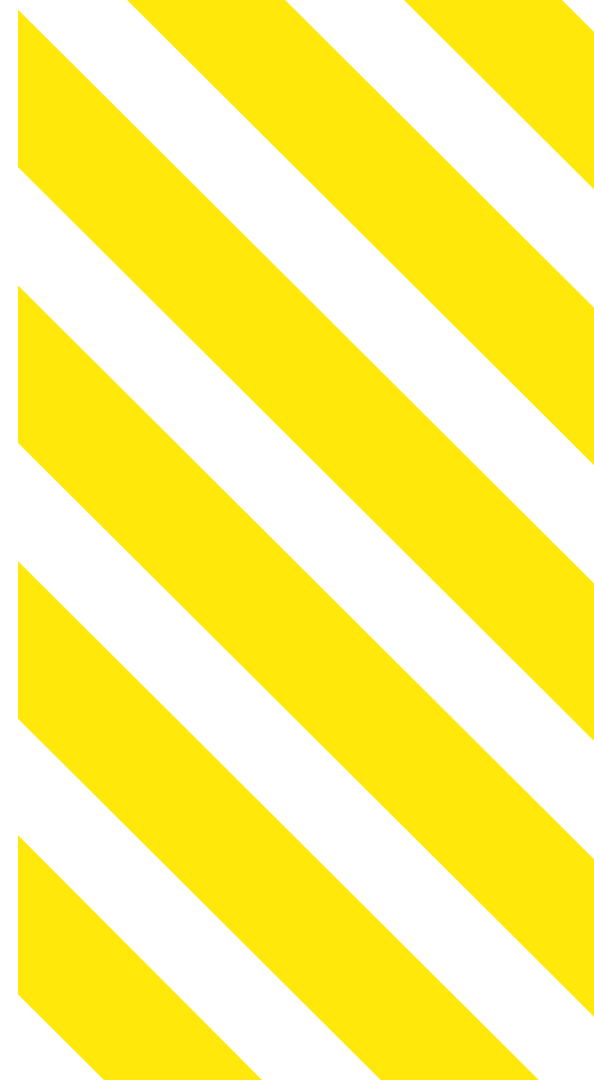
### Epidemiología

# CONTENIDO

**1. ENFERMEDAD DE  
ALPERS-  
HUTTENLOCHER**

**2. SINDROME DE  
MERRF**

**3. SINDROME DE  
LEIGH**



# Enfermedad de Alpers-Huttenlocher

- ❖ Inicio en período de lactante y preescolar, y generalmente es de curso fatal en un mediano plazo.
- ❖ Es una cerebrohepatopatía y una forma grave y poco frecuente del síndrome de depleción del ADN mitocondrial (ADNmt) caracterizada por la tríada de **regresión progresiva del desarrollo, crisis epilépticas intratables e insuficiencia hepática.**
- ❖ Se debe a mutaciones en el gen POLG1 (polimerasa gamma del DNA mitocondrial)
- ❖ Se manifiestan como un retraso global del desarrollo de severidad variable, con epilepsia resistente, disfunción hepática tras el inicio de antiepilépticos, y episodios de regresión psicomotora acompañados de falla hepática.
- ❖ Otros sistemas perjudicados son el cardíaco (miocardiopatía) y renal

# EPIDEMIOLOGÍA

- ❖ La incidencia estimada del síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH) está entre 1/100.000 y 1/250.000.

# ETIOLOGÍA

- ❖ Es debido a mutaciones en el gen de la gamma polimerasa (*POLG*) (15q24). Este gen codifica para la subunidad gamma-1 de la ADN polimerasa, que está implicada en la replicación y reparación del ADNmt.
- ❖ Los factores de estrés ecogenéticos y epigenéticos, incluyendo las infecciones incidentales y los fármacos como el ácido valproico, pueden acelerar el inicio de los síntomas y modificar el desarrollo del fenotipo.

# Enfermedad de Alpers-Huttenlocher

- ❖ Las crisis son usualmente refractarias y de inicio precoz, con crisis parciales, mioclónicas, generalizadas, y frecuente status epiléptico focal (epilepsia partialis continua).
- ❖ La edad de comienzo es dependiente de la presencia de mutación en POLG1: ocurre alrededor de los 6 meses en pacientes con mutación POLG1 (+), y en el período perinatal en Alpers con POLG1 (-). De este último subgrupo, el 50% de neonatos son prematuros o pequeños para la edad gestacional.



# DESCRIPCIÓN CLÍNICA

- ❖ La edad de inicio está entre los 2-4 años (varía de los 3 meses a los 36 años).
- ❖ Las crisis epilépticas son con frecuencia la presentación característica, evolucionando a estado epiléptico focal, epilepsia parcial continua, y/o epilepsia mioclónica multifocal.
- ❖ Muchos presentan neuropatía periférica
- ❖ La pérdida de la función cognitiva:
  - Somnolencia
  - Irritabilidad
  - Falta de concentración
  - Pérdida de habilidades lingüísticas
  - Déficits de memoria
  - Concluyendo en demencia y pérdida visual.
- ❖ Afectación gastrointestinal
- ❖ La enfermedad hepática puede pasar desapercibida durante años antes de la primera exacerbación aguda





# Enfermedad de Alpers-Huttenlocher

Las crisis epilépticas son el síntoma inicial en dos tercios del total, y pueden presentarse asociadas a infección o fiebre en un tercio de quienes debutan con epilepsia.

## **POLG1 (+):**

Mioclonías  
Status epilepticus  
Epilepsia partialis

Microcefalia y espasticidad

## **POLG1 (-):**

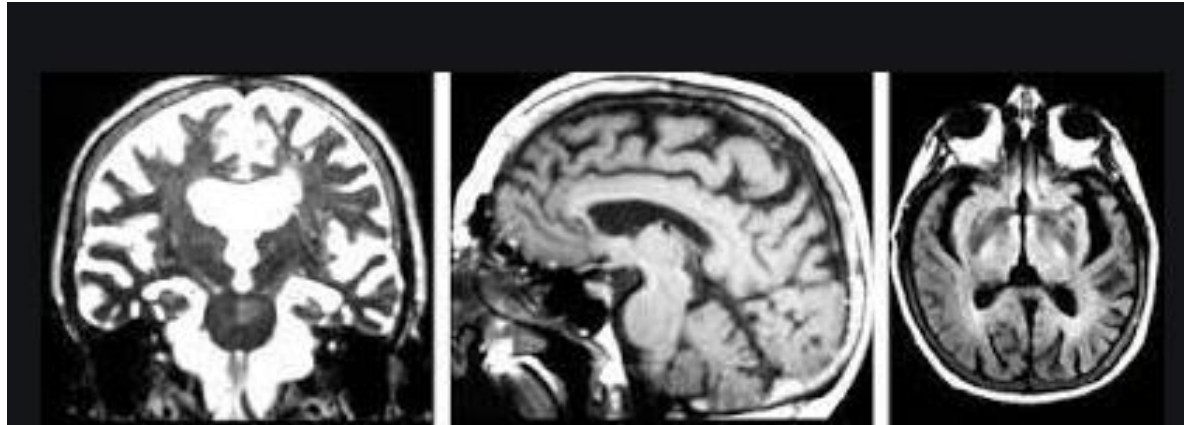
Crisis neonatales  
Espasmos  
Crisis generalizadas.  
Otros signos neurológicos son  
variados: ataxia y episodios stroke like

Frecuente retraso psicomotor e  
hipotonía  
Compromiso visual

# METODOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio.

- Los hallazgos del electroencefalograma incluyen crisis explosivas con predominancia de descargas epileptiformes asimétricas del lóbulo occipital, evolucionando hacia epilepsia parcial continua o estado epiléptico.
- Los estudios de neuroimagen pueden mostrar pérdida/gliosis neuronal y atrofia cerebral generalizada. Se han observado deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial y bajos niveles de ADNmt en hígado y músculo a medida que la enfermedad progresa.
- El análisis genético molecular revela una mutación en *POLG* que confirma el diagnóstico



# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Son numerosos, siendo algunos ejemplos las fenocopias de la enfermedad causadas por mutaciones en el gen *C10ORF2* (10q24), que puede causar oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante, así como por mutaciones recesivas que pueden dar lugar a otros fenotipos que pueden solaparse con el SAH.

Otros trastornos incluyen la ceroidlipofuscinosis neuronal infantil, la ceroidlipofuscinosis neuronal infantil tardía, MERRF y MELAS.

# MANEJO Y TRATAMIENTO

- No existe cura para el SAH y el tratamiento es **sintomático y paliativo**.
- Para el manejo de las crisis epilépticas se prescribe la terapia anticonvulsiva
- El ácido valproico está contraindicado, ya que desencadena o agrava la enfermedad hepática.
- Puede ofrecerse la terapia ocupacional, física y/o logopedia para mantener la función neurológica tanto tiempo como sea posible.
- A medida que la enfermedad progresa puede ser necesaria la colocación de una cánula de traqueotomía, la ventilación artificial y la alimentación por gastrostomía.

# PRONÓSTICO

- El pronóstico es grave con una esperanza de vida que oscila entre los 3 meses y los 12 años después el inicio de la enfermedad.

# **SINDROME DE MERRF**

**El síndrome MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) es una encefalomiopatía mitocondrial caracterizada por crisis mioclónicas.**

# EPIDEMIOLOGÍA

- ❖ La prevalencia en la población general europea se ha estimado en 0,9 de cada 100.000, pero la enfermedad parece ser más común en los EE UU

# ETIOLOGÍA

- ❖ El síndrome MERRF está causado por mutaciones en el ADN mitocondrial.
- ❖ Cerca del 80 % de las personas con síndrome de MERRF son portadoras de la mutación 8344A>G en el gen *MTTK*, que codifica para el ARNt de lisina
- ❖ Se han encontrado otras mutaciones en otros genes de ARNt o en el gen *MTND5*. Estas mutaciones pueden estar asociadas con el solapamiento de los síndromes MELAS y MERRF, en el que los individuos afectados también sufren episodios similares a la apoplejía

# DESCRIPCIÓN CINICA

- ❑ Sus principales signos y síntomas incluyen: Ataxia, miopatía y crisis refractarias a tratamiento.
- ❑ Puede abarcar otras manifestaciones, como: lipomas múltiples, cefalea recurrente, vómitos repetidos, oftalmoparesia, ptosis, e intolerancia a ejercicio.

La edad de inicio de la epilepsia es variable, pudiendo aparecer desde la primera década de vida.



# DESCRIPCIÓN CINICA

- ❑ Sordera neurosensorial, atrofia óptica, baja estatura o neuropatía periférica. Algunos casos se han asociado con lipomatosis, cardiomiopatía, retinopatía pigmentaria, oftalmoparesia y/o signos piramidales.
- ❑ La resonancia magnética del cerebro puede mostrar atrofia cortical, calcificaciones de los ganglios basales y leucodistrofia.
- ❑ Las manifestaciones clínicas pueden variar considerablemente entre pacientes de la misma familia y entre familias.

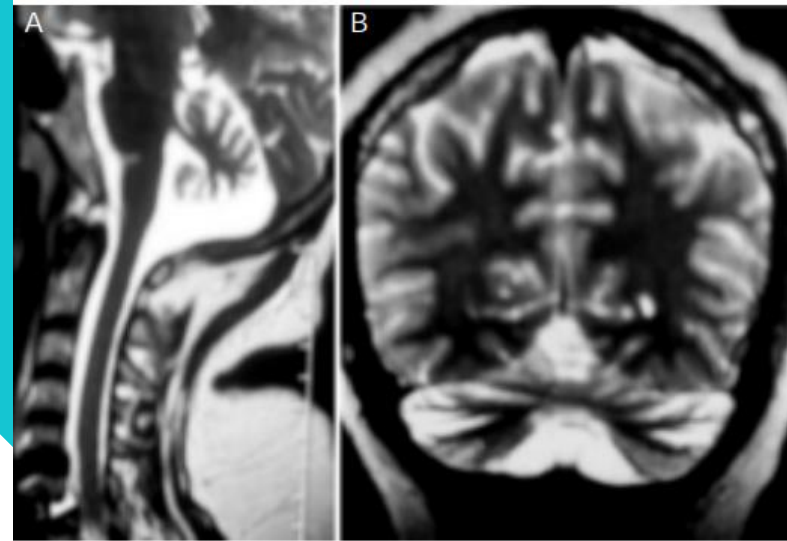
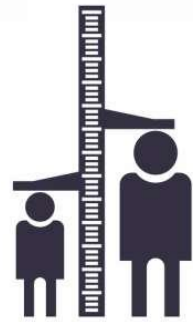


Figura 1. Imagen de resonancia magnética cerebral en cortes sagital (A) y coronal (B) que demuestran la presencia de notable atrofia olivopontocerebelosa.

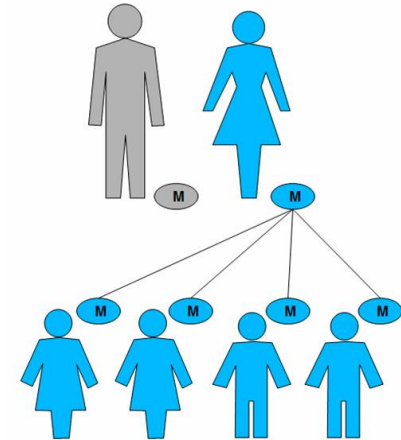


# MÉTODOS DIAGNOSTICOS

- ❖ El diagnóstico del síndrome MERRF se basa en la detección de la acumulación anómala de lactato en la sangre o, más frecuentemente, en el líquido cefalorraquídeo, y en la biopsia muscular, que revela la presencia de fibras musculares negativas a la citocromo c-oxidasa y de fibras rojas rasgadas.
- ❖ El análisis bioquímico del músculo a menudo muestra la deficiencia de citocromo c-oxidasa o el defecto combinado de la cadena respiratoria.
- ❖ La heteroplasmia debe tenerse en cuenta durante la identificación de las causas.
- ❖ La proporción de la mutación puede diferir considerablemente entre los tejidos.

# GENÉTICO

- ❖ Las mutaciones en el ADN mitocondrial se transmiten por herencia materna
- ❖ La mutación se transmite a lo largo de la línea materna, pero su proporción es esencialmente impredecible.
- ❖ Aunque proporciones más altas de la mutación en la sangre de la madre tienen como resultado un mayor riesgo de dar a luz un niño con un fenotipo grave, hay muchos ejemplos de segregación extrema de la mutación de la madre al niño, que impiden una orientación genética adecuada a nivel individual.



# MANEJO Y TRATAMIENTO

- No existe un tratamiento específico para el síndrome MERRF.
- Las convulsiones pueden ser tratadas con terapias convencionales anticonvulsivas pero el ácido valpórico debe administrarse con precaución y en asociación con L-carnitina.

# PRONÓSTICO

- El pronóstico para los pacientes con síndrome MERRF es desfavorable debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad.
- La gravedad es muy variable y algunos pacientes, principalmente aquellos con síntomas de presentación no cerebral, pueden tener una supervivencia prolongada con relativamente pocas discapacidades.



# SINDROME DE LEIGH

Es una enfermedad neurológica progresiva definida por unos hallazgos neuropatológicos específicos asociados a lesiones del tronco cerebral y de los ganglios basales.

Su prevalencia al nacimiento se ha estimado en 1/36.000.

# ETIOLOGÍA

- ❖ Defecto en la producción aeróbica de energía, que puede afectar desde el complejo de la piruvato-deshidrogenasa hasta la ruta de la fosforilación oxidativa.
- ❖ Los genes identificados hasta el momento codifican para una de las subunidades del complejo de la piruvato-deshidrogenasa (PDH), una de las subunidades de los complejos respiratorios I o II, o una proteína involucrada en el ensamblaje del complejo respiratorio IV.
- ❖ Entre el 10 % y el 30 % son portadores de mutaciones del ADNm.
- ❖ La causa genética de una serie de casos de síndrome de Leigh sigue siendo desconocida

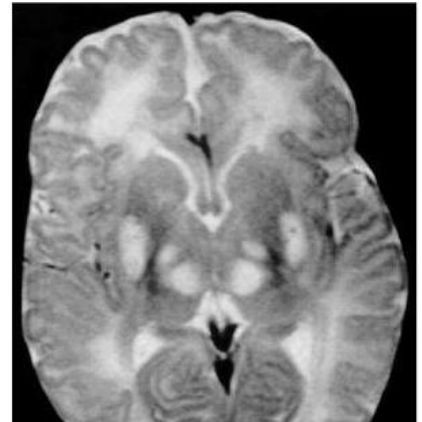
# DESCRIPCIÓN CLÍNICA

- ❖ El inicio de los síntomas se produce típicamente antes de los 12 meses de edad pero, en casos poco frecuentes, puede producirse durante la adolescencia, o incluso el inicio de la edad adulta.
- ❖ **Los síntomas iniciales habituales son:**
  - Falta de adquisición de las etapas del desarrollo motor
  - Hipotonía con pérdida de control cefálico
  - Vómitos recurrentes
  - Trastornos del movimiento.
- ❖ **Signos piramidales y extrapiramidales:**
  - Nistagmo
  - Trastornos respiratorios
  - Oftalmoplejía
  - Neuropatía periférica



# METODOS DIAGNOSTICOS

- ❖ En la RM cerebral que muestra la topología específica de las lesiones en los ganglios basales y el tronco cerebral, a menudo asociadas a leucodistrofia y atrofia cerebral.
- ❖ Las concentraciones de lactato están aumentadas constantemente en el líquido cefalorraquídeo y, a menudo, en la sangre.
- ❖ El diagnóstico etiológico se basa en los análisis bioquímicos en busca del defecto subyacente en la producción de energía.
- ❖ La piruvato-deshidrogenasa se analiza en leucocitos o en cultivos de fibroblastos de piel, mientras que la fosforilación oxidativa se analiza de forma más completa en el músculo o el hígado.



# DIAGNOSTICO PRENATAL

- ❖ El diagnóstico prenatal es posible en los casos con una anomalía genética conocida en un gen nuclear, pero es mucho más difícil cuando la alteración afecta a un gen del mtADN.
- ❖ Cuando sólo se ha identificado el defecto bioquímico, el diagnóstico prenatal se hace complejo por dificultades técnicas potenciales en el análisis bioquímico de amniocitos así como la posibilidad de que estas células no expresen el defecto detectado en los fibroblastos de la piel..

# GENETICO

- ❖ En la mayoría de los casos, el síndrome de Leigh se transmite de manera autosómica recesiva. Sin embargo, los defectos en la PDH causados por anomalías en la subunidad E1 alfa están ligados al cromosoma X y las alteraciones del ADN mitocondrial se transmiten por vía materna.



# MANEJO Y TRATAMIENTO

- No hay tratamiento específico para la enfermedad de Leigh. S
- Se han propuesto varias vitaminas o cofactores, incluyendo la vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina) carnitina y el coenzima Q10, y se pueden probar de forma sistemática.
- Para pacientes con deficiencia en piruvato-deshidrogenasa se ha propuesto una dieta cetogénica.

# PRONÓSTICO

- El pronóstico del síndrome de Leigh es desfavorable, con una esperanza de vida reducida a sólo unos pocos años para la mayoría de los pacientes.



# Thanks!

BIBLIOGRAFÍA:

Moya, J. (2015). Epilepsia y Enfermedades Mitocondriales. *Revista Chilena de Epilepsia Año, 15(3)*.

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**.