

Mitocondriales, Peroxisomales

P45

Título :

Variabilidad clínica e implicación genética de los trastornos de la beta-oxidación de los ácidos grasos de cadena media.

Autores

A. Rodríguez Martínez. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

MA. Bueno Delgado. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

M. Pérez Pérez. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

J. González Caro. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

Resumen

Los trastornos de la betaoxidación son un grupo de errores del metabolismo (EIM) heterogéneo. El signo principal es la hipoglucemia hipocetósica aunque los síntomas pueden ser variables. El análisis mutacional parece ser la mejor herramienta diagnóstica. Presentamos 4 pacientes con déficit de acil-coA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD), analizando clínica y estudio genético.

1) Niña de 13 meses sin antecedentes (AP). Cuadro de alteración de la conciencia, hepatopatía, hipoglucemia y exitus. La necropsia sugiere defecto de la betaoxidación. Coincidiendo con diagnóstico en hermano, se recupera tejido miocárdico y se constata mutación A985G. 2) Lactante de 6 meses con AP de bajo peso y cuadros sepsis-like en los que no se evidencia germen, con disfunción renal, acidosis metabólica y glucemias normales. Estudios posteriores evidencian alteraciones propias del déficit de MCAD. Mutación A985G. 3) Adolescente de 15 años y 4) Neonato con 5 días, ambos sin AP. Estudio metabólico por poseer familiares de 1º grado afectados de déficit de MCAD. Asintomáticos. Mutación A985G.

El análisis de la clínica y de las mutaciones de los casos que proponemos no arroja datos para establecer correlación genotipo-fenotipo. Se ha descrito un sistema de control de calidad genético y otro intracelular (chaperonas), que modularía el defecto enzimático determinado por una mutación concreta y que podría determinar su expresión clínica. Se plantea la necesidad de detallar estos sistemas para caracterizar plenamente EIM de este

P46

Título

Deficiencia de Q10 asociada a depleción del ADN mitocondrial

Autores

Raquel Montero (1), Angels García-Cazorla (1), Paz Briones (2), Antonia Ribes (2), José Antonio Sánchez-Alcázar (3), Plácido Navas (3), Julio Montoya (4), Mercedes Pineda (1), Rafael Artuch (1).

(1) Servicios Bioquímica y Neuropediatría. Hospital Sant Joan de déu. Barcelona

(2) Institut de Bioquímica Clínica. CSIC. Barcelona

(3) Universidad Pablo de Olavide. Sevilla.

(4) Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Zaragoza. CIBERER

Resumen

Objetivo: Presentar un caso clínico de un paciente con una depleción del ADN mitocondrial asociada a una deficiencia de coenzima Q10.

Caso clínico: Paciente prematuro (33 semanas), que presentó hidrops, hipotonía, y fallo respiratorio que precisó ventilación mecánica. Los análisis rutinarios mostraron un descenso del tiempo de protrombina, hiperlactacidemia (9.7 mmol/l) y una ligera hiperamonemia (69 μ mol/l). Los análisis bioquímicos para cribado de enfermedades metabólicas sólo mostraron un aumento de alanina en plasma, siendo el resto normal (CDG, ácidos orgánicos, acilcarnitinas, etc). El paciente falleció a los 10 días de vida debido a la hiperlactacidemia persistente y fallo respiratorio.

Resultados: Las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial mostraron un descenso de la actividad de varios complejos (CI+III y CII+III) en biopsia muscular. Se observó una deficiencia muy importante de coenzima Q10 en músculo (49 nmol/g proteína: V.Norm: 125-450) y en fibroblastos (19 nmol/g proteína: V.Norm 55 – 115).

Finalmente, se detectó una depleción del ADN mitocondrial del 76% en músculo. La secuenciación de los genes DGOUK y MPV17 resultó negativa.

Conclusión: La deficiencia de Q10 puede estar asociada de forma secundaria a encefalomiopatías mitocondriales causadas por depleciones del ADN mitocondrial.

P47

Título

Estudios neuropatológicos en errores congénitos del metabolismo intermediario.

Autores

Carlos Ortez (*)
Victoria Cusí (**)
Alfonso Gutierrez (*)
Mercedes Pineda (*)
Rafael Artuch (***)
Maria Antonia Vilaseca (***)
Antoni Capdevila (****)
Angels Garcia-Cazorla (*)
Jaume Campistol (*)

Neurología (*)
Anatomía patológica (**)
Bioquímica (***)
Diagnóstico por la imagen (****)

Resumen

OBJETIVOS: Describir los hallazgos anatomopatológicos en tejido cerebral de un grupo de pacientes con errores congénitos del metabolismo (ECM) intermediario de debut precoz, compararlos con la neuroimagen y relacionarlos con la severidad de hiperlactacidemia. **PACIENTES Y METODOS:** Estudio observacional, retrospectivo. Se incluyeron 10 pacientes fallecidos con diagnósticos definitivos de ECM. Se clasificaron por diagnóstico definitivo metabólico. Se revisaron los reportes anatomopatológicos, de neuroimagen y de laboratorio. **RESULTADOS:** 7 pacientes con enfermedad mitocondrial, de éstos: 5 pacientes con depleción del DNA mitocondrial, uno con Enfermedad de Leigh y uno con Déficit de Coenzima Q10. Uno con Error congénito del metabolismo del Propionato, uno con Enfermedad del ciclo de la urea y uno con Déficit de cofactor de Molibdeno. Como hallazgos neuropatológicos predominó pérdida neuronal y edema de carácter difuso. En la neuroimagen predominan las señales hiperintensas difusas en T2 y FLAIR. En 4 pacientes no se correlacionó la neuroimagen con los hallazgos neuropatológicos. Como hallazgo de laboratorio predominó la hiperlactacidemia.

CONCLUSIONES: Los defectos de DNA mitocondrial predominaron. En algunos pacientes no se observó por completo las lesiones cerebrales a través de la neuroimagen al compararlos con los hallazgos neuropatológicos. Se encontró relación directa entre la extensión de lesiones cerebrales y la severidad de lactacidemia.

Título

Disfunción mitocondrial en pacientes con síndrome HEADD: revisión de 7 casos

Autores

Juan-José García-Peñas. Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Luis González Gutiérrez-Solana. Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Anna Duat Rodríguez. Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Mari Luz Ruiz-Falcó Rojas. Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Julián Lara Herguedas. Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Yolanda Campos. Centro de Investigación. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

Objetivo: describir las características clínicas y bioquímicas de 7 niños con hipotonía, epilepsia refractaria, autismo y retraso psicomotor (síndrome HEADD).

Métodos: revisión retrospectiva de las historias clínicas de 7 pacientes consecutivos (6 varones y 1 mujer) diagnosticados de síndrome HEADD entre Enero de 1997 y Junio de 2007. En todos los casos se analizan: edad, sexo, semiología neurológica, hallazgos neurofisiológicos, neuroradiológicos y bioquímicos, y estudios de función mitocondrial.

Resultados: todos los pacientes presentaban síndrome hipotónico con retraso madurativo global desde el periodo de lactante y desarrollaron semiología autista y epilepsia generalizada mioclónica entre los 18-24 meses de edad. Los EEG mostraron descargas generalizadas de polipunta-onda lenta en todos los pacientes. La neuroimagen fue patológica sólo en 3 casos. Se evidenció aumento de lactato sérico en 5 casos y aumento de lactato en LCR en 6 pacientes. La biopsia muscular objetivó anomalías estructurales mitocondriales en 4 pacientes. En 3 pacientes existía déficit de complejo I, en 2 déficits de complejos I y III, y en 2 déficit de complejo IV. En 2 pacientes se comprobó además depleción de DNA mitocondrial. El estudio de mutaciones puntuales mitocondriales fue negativo en todos.

Conclusiones: debemos investigar siempre la presencia de una disfunción mitocondrial en todos los niños autistas que asocian hipotonía, retraso psicomotor y epilepsia mioclónica refractaria.

P49

Título

Enfermedades mitocondriales de debut neonatal

Autores

Serrano Madrid M.L.*, Franco Fernández M.L.* ,Bernardo Atienza A.B.* , Zamora Flores E.* ,Fariñas M.* , Dr. Alberto Parente**,Pérez Sheriif V.***

* Médico adjunto servicio Neoantología H.G.U. Gregorio Marañón

** Médico adjunto servicio Cirugía H.G.U. Gregorio Marañón

***Jefe servicio Neonatología H.G.U. Gregorio Marañón

Resumen

Las enfermedades mitocondriales son un grupo heterogéneo de alteraciones del metabolismo oxidativo mitocondrial. La clínica típica es encefalomiopatía y frecuentemente existe alteración cardíaca. Presentamos cinco casos de evolución fatal.

1 Recién nacido. Hipertrofia biventricular. Agenesia de cuerpo calloso. Acidosis láctica. Déficit del c. I de la cadena respiratoria

2: Recién nacido. Hipoplasia de cavidades izquierdas. Cuerpo calloso hipodesarrollado. Agenesia renal derecha. Déficit de c. III y límite del c.IV

3: Dos meses y medio. Insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, miocardiopatía hipertrófica, anemia multifactorial y acidosis láctica Déficit del c. IV y depleción del DNA mitocondrial

4: 5 días. Fallo hepático, pausas de apnea y crisis comiciales clónicas multifocales. Acidosis láctica. Infección por Herpes virus. Depleción de DNA mitocondrial

5: 6 meses. Hipertensión pulmonar. Insuficiencia respiratoria, crisis de inestabilidad hemodinámica con acidosis láctica y metabólica, crisis comiciales. Infección por CMV Déficit c.III y IV .

CONCLUSION

Los centros de referencia de pacientes con cardiopatías complejas, miocardiopatías hipertróficas, hipertensión pulmonar o infecciones de mala evolución deben estar sensibilizados en la búsqueda de enfermedades del metabolismo energético.

P50

Título :

Encefalopatía Aguda Necrotizante Autosómica Dominante, ¿una nueva entidad en nuestro medio?

Autores

López-Laso E (1), Briones P (2), Campos Y (3), Pérez-Navero J (1), Mateos González ME (1), Camino León R (1).

(1) Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

(2) Instituto de Bioquímica Clínica, Hospital Clínic, Barcelona.

(3) Centro de Investigación. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.

Resumen

Introducción: La Encefalopatía Aguda Necrotizante Autosómica Dominante (EANAD), entidad descrita en una sola familia, cursa con episodios de encefalopatía aguda, con lesiones de tálamos y troncoencéfalo, desencadenados por fiebre. Se debe a un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, evidenciado en mitocondrias intactas extraídas en fresco. Su locus se sitúa en 2q12.1-2q13.

Objetivo: Presentar un caso compatible con EANAD.

Caso clínico: Lactante previamente sano que a los 3 meses de vida, en un proceso febril, presenta vómitos y deterioro de conciencia, mioclonías e hipertonía de miembros. LCR: hiperproteíorraquia masiva. TC craneal: hipoatenuación e hinchazón de ganglios de la base, tálamos y sustancia gris periacueductal; en RM, a las 48 horas, alteración de la señal en tálamo posteromedial bilateral. Tras 3 días, la clínica y la citoquímica del LCR evolucionaron a la normalidad. Una RM a las pocas semanas fue normal. Un segundo episodio de encefalopatía, desencadenado por fiebre, a los 7 meses de vida, le condujo al éxito en 24 horas. La historia familiar reveló episodios de encefalopatía en la infancia, con resultados variables (del fallecimiento a la recuperación sin secuelas), en varios miembros de la familia materna con patrón autosómico dominante y penetrancia incompleta, compatibles con EANAD.

Comentario: Probablemente se trate del primer caso comunicado en nuestro entorno, si bien es posible que sea una entidad infradiagnosticada.

P51

Título:

Nuestra experiencia diagnóstica en las enfermedades peroxisomales con un patrón de cromatografía de ácidos grasos alterado.

Autores

J López Pisón, R Pérez Delgado, A García Oguiza, *M Lafuente Hidalgo, **ML. Calvo Ruata, *MC García Jiménez, JL Peña Segura, *A Baldellou Vazquez.
Sección Neuropediatría. *Sección Metabolismo. **Servicio Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet Zaragoza

Resumen

Introducción. Las enfermedades peroxisomales tienen una gran heterogeneidad etiológica y clínica, pero los trastornos de la biogénesis del peroxisoma y los defectos de la beta-oxidación peroxisomal comparten un perfil alterado de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), que permite la orientación diagnóstica de los casos sospechosos.

Material y método. Se revisa nuestra experiencia en los casos de enfermedad peroxisomal con trastorno de la cromatografía de AGCML y los casos a los que se ha realizado dicha determinación.

Resultados: En las base de datos de neuropediatría de mayo de 1990 a junio de 2007 figuran 9982 casos. Se han determinado AGCML a 255. La presencia de un aumento de C26:0 y/o del cociente C24:0/C22:0 ha permitido la identificación de 10 casos, confirmados por estudio enzimático y/o molecular (Institut de Bioquímica Clínica de Barcelona). Dos síndromes de Zellweger "clásicos". Un defecto de la beta-oxidación peroxisomal sin tipificar. Siete X-ALD; cuatro con afectación neurológica y tres sin daño neurológico (dos identificados por ser hermanos de afectos y el otro por presentar un síndrome de Addison).

Discusión. La disponibilidad de la determinación de AGCML permite el diagnóstico sistemático de pacientes de forma precoz o que podrían permanecer sin identificar. Actualmente la realizamos ante sospecha clínica del espectro Zellweger, sospecha de X-ALD/AMN-X, leucodistrofias o alteraciones de sustancia blanca de causa no aclarada, enfermedad de Addison, tanto en varones como mujeres, y ante toda encefalopatía crónica de causa no aclarada, de inicio prenatal o no.

P52

Título

Enfermedades Mitocondriales

Autores

Beatriz Muñoz Cabello

Marcos Madruga Garrido

Luis Ruiz del Portal Bermudo

Bárbara Blanco Martínez

Ramón Candau Mensaque

Miguel Rufo Campos

Unidad de Neurología Infantil del Hospital Universitario Virgen del Rocío

Resumen

Objetivo

Describir las características clínicas de las enfermedades mitocondriales en nuestro medio, evaluar la utilidad de exámenes complementarios y tratamientos

Método

Presentamos 8 pacientes (2-25 años) con diagnóstico confirmado de enfermedad mitocondrial. Evaluamos parámetros clínicos, analíticos y terapéuticos

Resultados

La edad media de comienzo fue 28 meses(0-70). El síntoma inicial más frecuente fue la detención del desarrollo psicomotor(5). Otros síntomas fueron crisis epilépticas(5), alteraciones musculares(4), síntomas cerebelosos(4), trastornos del movimiento (4), síndrome piramidal(3), neuropatía periférica (2), ceguera(2) y sordera(2). La afectación extraneurológica más frecuente fue la cardíaca(2). Se detectó hiperlactacidemia en 4. El diagnóstico definitivo fue por estudio de cadena respiratoria en 6 pacientes, siendo el déficit de complejo IV el más prevalente(5) y por estudio genético en un caso de MERRF. El tratamiento más utilizado fue la carnitina(8). La evolución fue favorable en 1 caso, desfavorable en 3 y estable en el resto

Conclusiones

Las enfermedades mitocondriales forman un grupo heterogéneo de síndromes clínicos, pudiendo afectar a múltiples sistemas y presentar síntomas inespecíficos, por lo que se debe pensar en ellos ante la asociación inexplicada de síntomas. En estos casos, aunque las determinaciones básicas sean normales, es preciso realizar estudios más específicos como la determinación del metabolismo energético muscular o estudios genéticos

