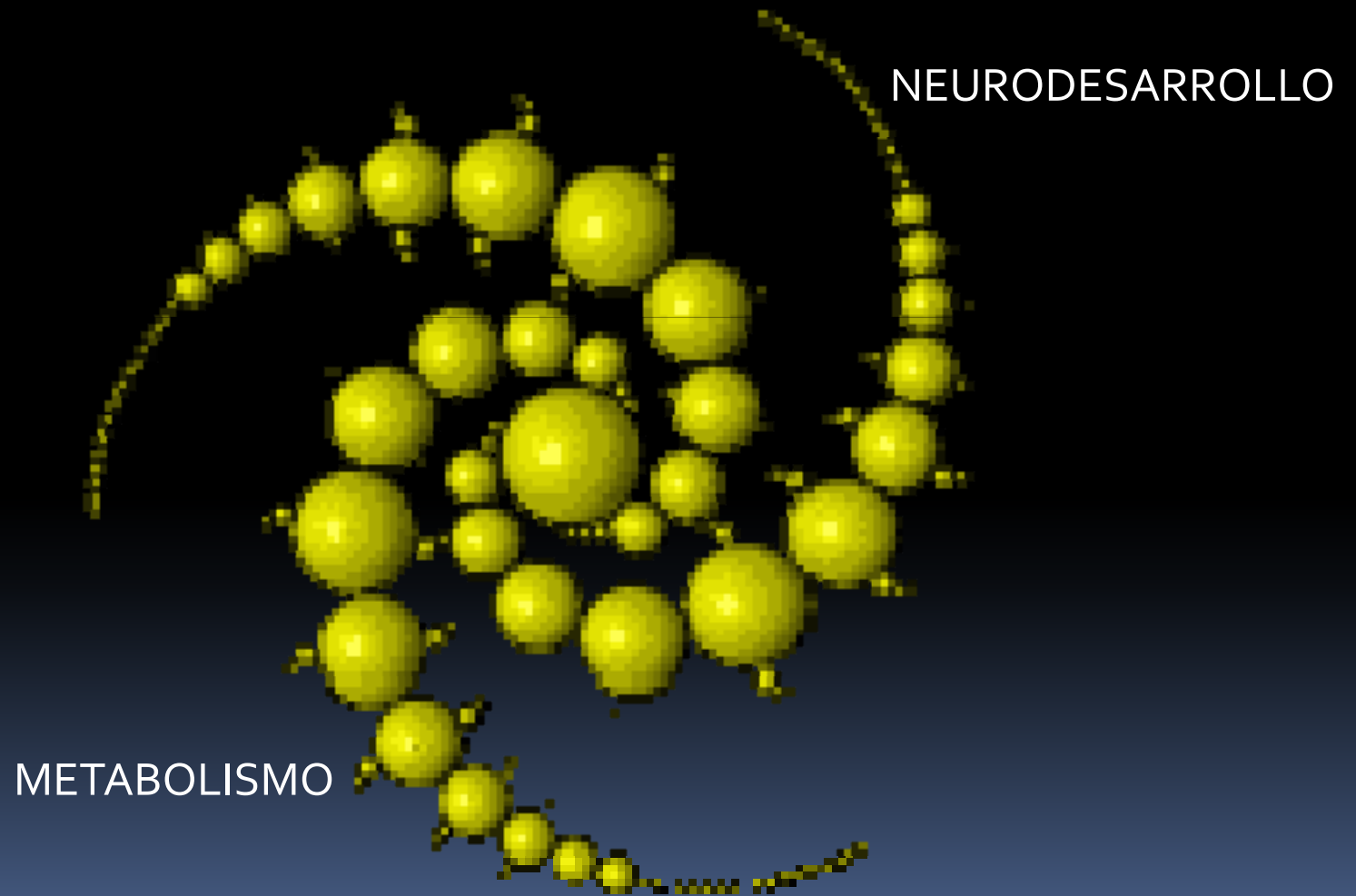




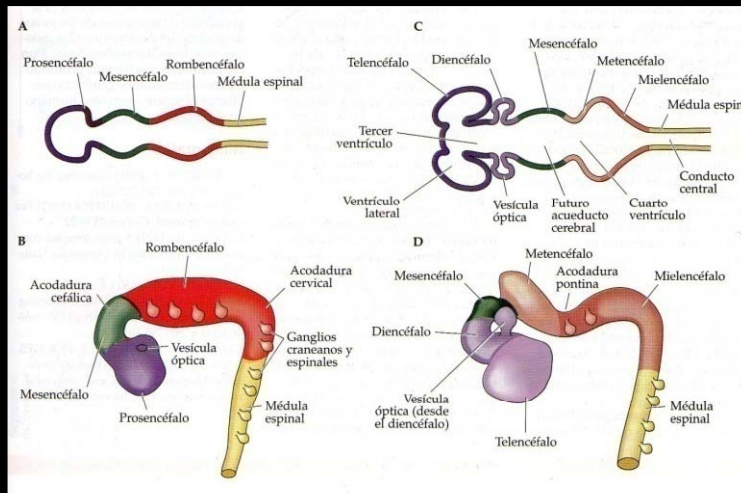
MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS DE LOS EIM
DESDE LA CLINICA A LA FISIOPATOLOGIA

LUZ NORELA CORREA GARZON
M.D. NEUROLOGA INFANTIL

INTERACCION



Periodo prenatal embrionario



- Ventana temporal restringida.
- Delicado control genético
- Expresión de genes

SINAPTOGENESIS y SINAPSIS QUIMICAS

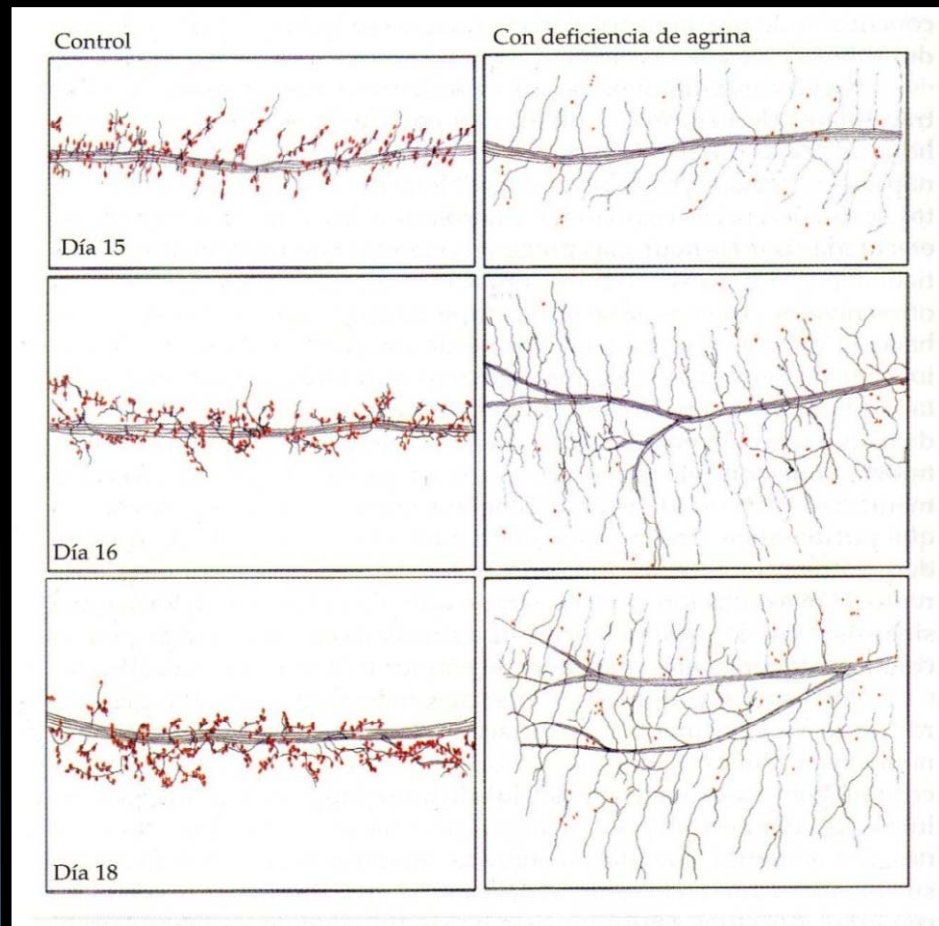


Fig. 3: Modelo estereoscópico simplificado de una sinapsis química.

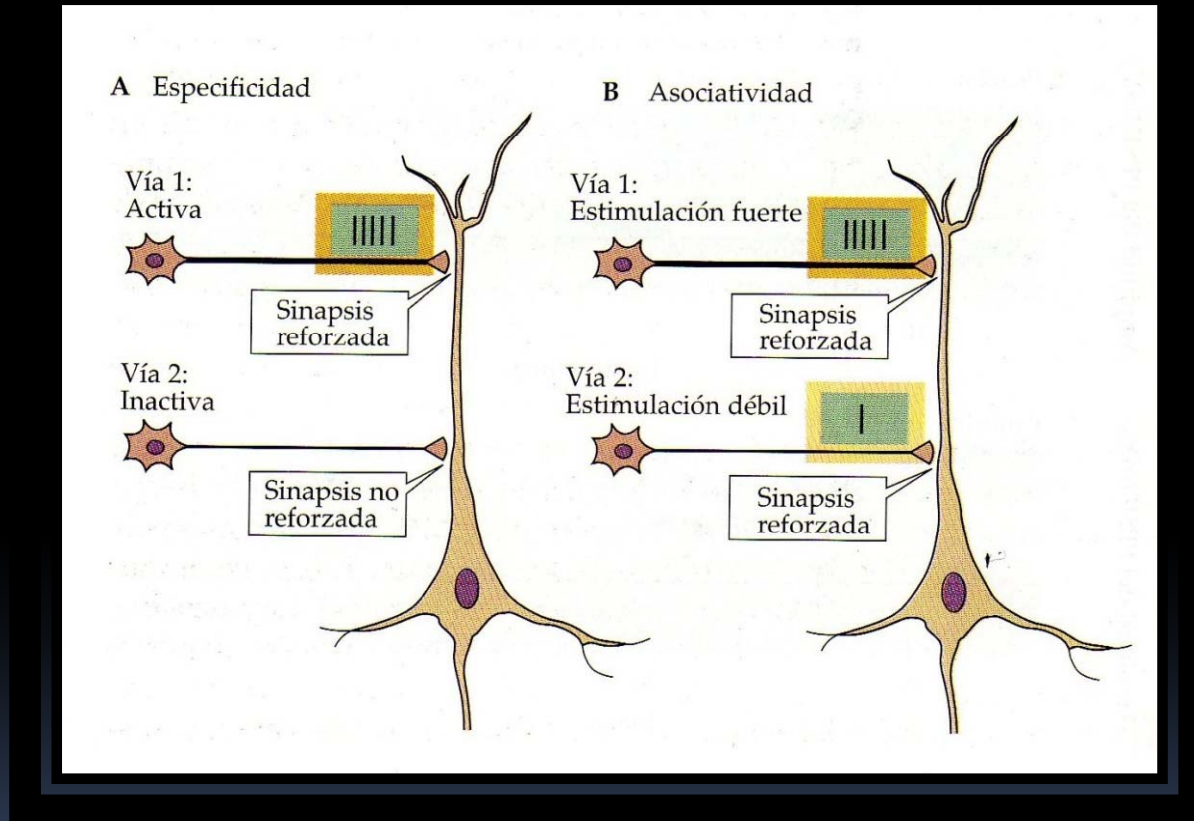
- | | |
|---|---|
| A = Neuronas, cuerpos celulares con dendritas y axones | H = Moléculas de transmisor libres y unidas al receptor |
| B = Fibras mielínicas, vainas de Schwann y nudos de Ranvier | I = Zona subsináptica de la célula postsináptica |
| C = Terminación nerviosa presináptica | K = Cuerpo celular postsináptico |
| D = Mitocondrias | L = Parte del aparato de Golgi |
| E = Anillo y cola axonal de los neurofilamentos | M = Vesícula |
| F = Vesícula llena de substancia transmissora | |
| G = Espacio sináptico | |
- Las dilataciones de las membranas sinápticas no han sido representadas porque se ignora todavía su estructura espacial.

Mielinización



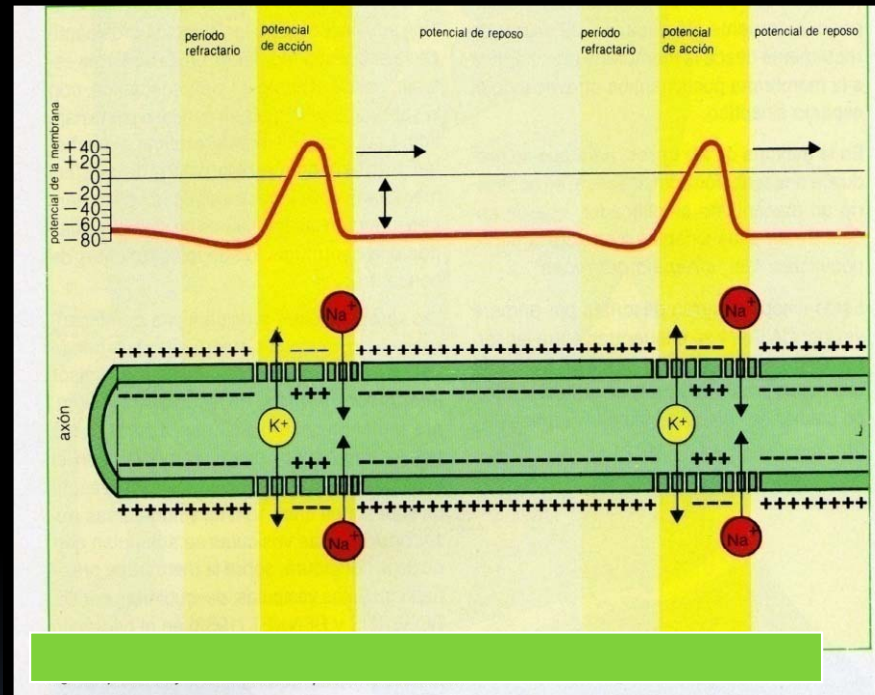
Formación de circuitos neuronales

Plasticidad



Activación epiléptica

POTENCIALES DE ACCION



Canalopatías. Síndromes Epilépticos

ACTIVIDAD NEURONAL

Medio Balanceado

Electrolitos

Agua

Aminoácidos

Neurotransmisores

Sustratos metabólicos

Flujo Sanguíneo

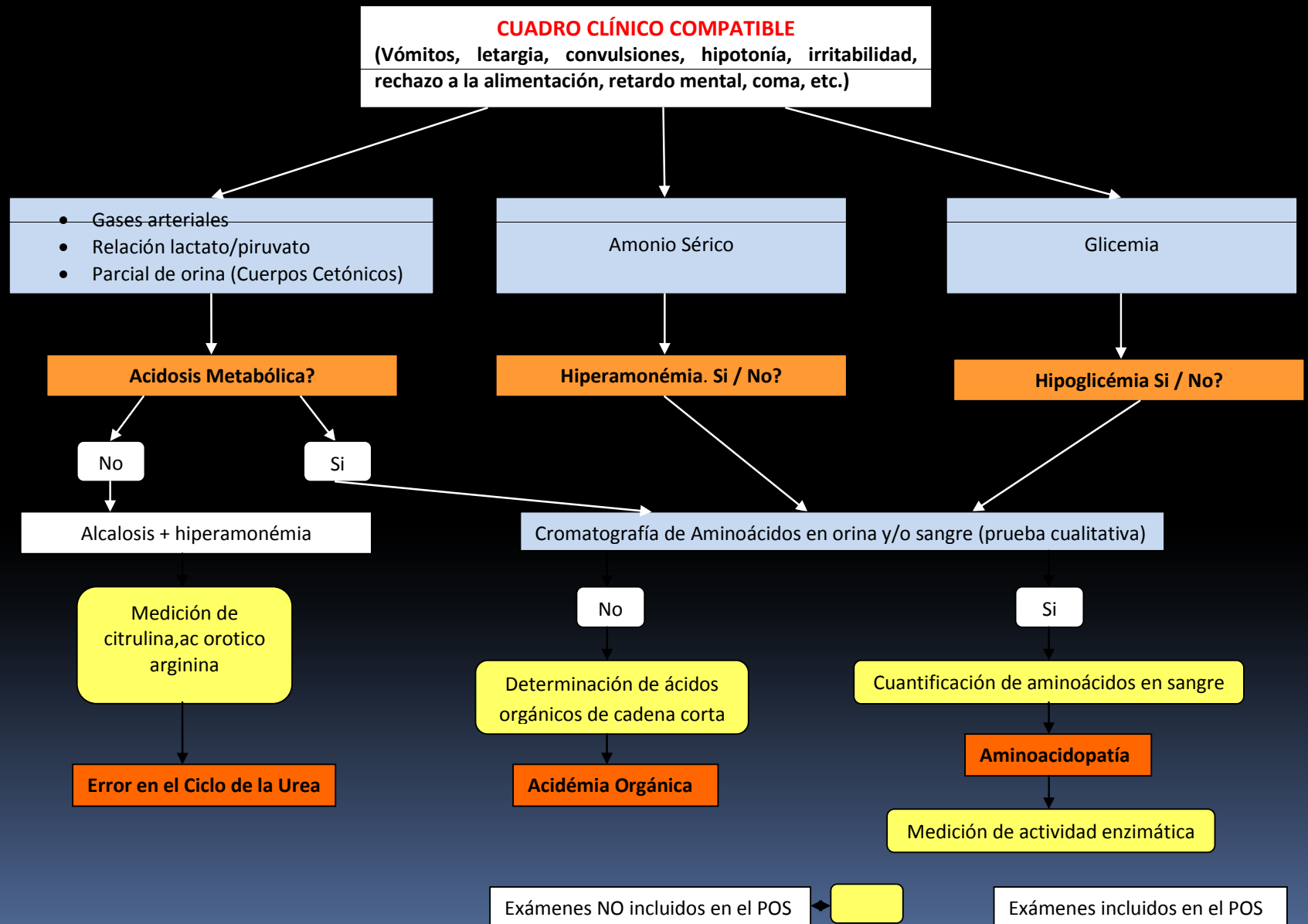
Temperatura

Ph

Osmolaridad

CARACTERÍSTICAS

- ❖ Manifestaciones precoces inespecíficas
- ❖ Periodo asintomático horas?, días?
- ❖ Deterioro agudo
- ❖ El retraso en la sospecha lleva a la muerte o al daño neurológico irreversible
- ❖ Hidrops, hepato-esplenomegalia, dismorfismo, historia familiar, consanguinidad
- ❖ Olor
- ❖ Neonato con enfermedad progresiva inexplicable
- ❖ Embarazo y parto normal





ENCEFALOPATIA

EPILEPSIA
MOVIMIENTOS
ANORMALES

RETARDO DEL
NEURODESARROLLO
HIPOTONIA

DISMORFISMO
MANIFESTACIONES
SISTEMICAS

Sospecha de EIM basados en los síntomas clínicos

Sintomas	Alteración Metabólica	Posible defecto
Intoxicación aguda intervalos libres de SX. <u>Relación con ingesta</u> e interurrencias Encefalopatía, Epilepsia	Acumulación de metabolitos tóxicos Amonio ,fenilalanina	Aminoacidopatías Enf. Ciclo de la Urea Acidemias orgánicas Galactosemia
Hipotonía generalizada; Miopatía; cardiomiopatía; hipoglucemia; Acidosis láctica	Defecto en la producción o utilización de energía	Def. β -oxidación de ácidos grasos Glucogenosis Def. cadena respiratoria
Progresivos <u>Independientes de Ingesta</u> e interurrencias	Síntesis y/o degradación Moléculas complejas	Enf. Lisosomales Enf. Peroxisomales
<i>DISMORFIAS</i>		Lisosomales, Mitocondriales, Peroxisomales

EIM con síntomas tipo déficit Energético de tipo neurológico

Defectos de la cadena respiratoria y ADN mitocondrial

Defectos del complejo piruvato deshidrogenasa

Déficit de piruvato carboxilasa

Déficit de fumarasa

Déficit de HP6o

Defecto en VADC (canal anión voltaje-dependiente)

Defectos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos

Defectos de la cetogénesis

Déficit guanidoacetato metiltransferasa

Déficit de proteína transportadora de glucosa (GLUT₁)

EIM CON CRISIS EPILEPTICAS

- **Defectos del metabolismo de los neurotransmisores**
- Defectos en la síntesis de biopterinas
- L-aromático decarboxilasa
- Tirosina hidroxilasa
- Decarboxilasa ácido glutámico (convulsiones sensibles a la piridoxina)
- GABA transaminasa
- Succínico semialdehído deshidrogenasa
- Hiperglicinemia no cetósica
- **Enfermedades mitocondriales**
- Defectos de la cadena respiratoria y ADN mitocondrial
- Complejo PDH
- Piruvato carboxilasa
- múltiple de carboxilasas
- Proteína trifuncional
- **Purinas y pirimidinas**
- Déficit de molibdeno
- Adenilosuccinasa
- Dihidropirimidina deshidrogenasa
- **Enfermedades peroxisomales**
- ECM de la biogénesis del peroxisoma
- Defectos de la β -oxidación peroxisomal
- **Metabolismo aminoácidos y acidurias orgánicas**
- **Defectos del ciclo de la urea**
- Defectos del metabolismo de aminoácidos ramificados
- Aciduria glutárica tipo I
- Aciduria 3-metilglutacónica
- 3-OH-3-metil glutaril CoA liasa
- Déficit de serina
- Δ pirrolina 5 carboxilasa sintetasa
- Tirosinemia tipo III
- Crisis en relación con hipoglucemia
- Defectos de la β -oxidación y ciclo de la carnitina

EIM CON CRISIS EPILEPTICAS

Defectos de la cadena respiratoria y/o ADN mitocondrial

Defectos de la neoglucogénesis

Glucogenosis

Galactosemia

Fructosemia

S. de hiperamoniemia hipoglucemia

Déficit de proteína transportadora de glucosa (GLUT₁)

Otras

Convulsiones neonatales folínico sensibles

Déficit de sulfito oxidasa

Enfermedad de Menkes

Enfermedad de Krabbe

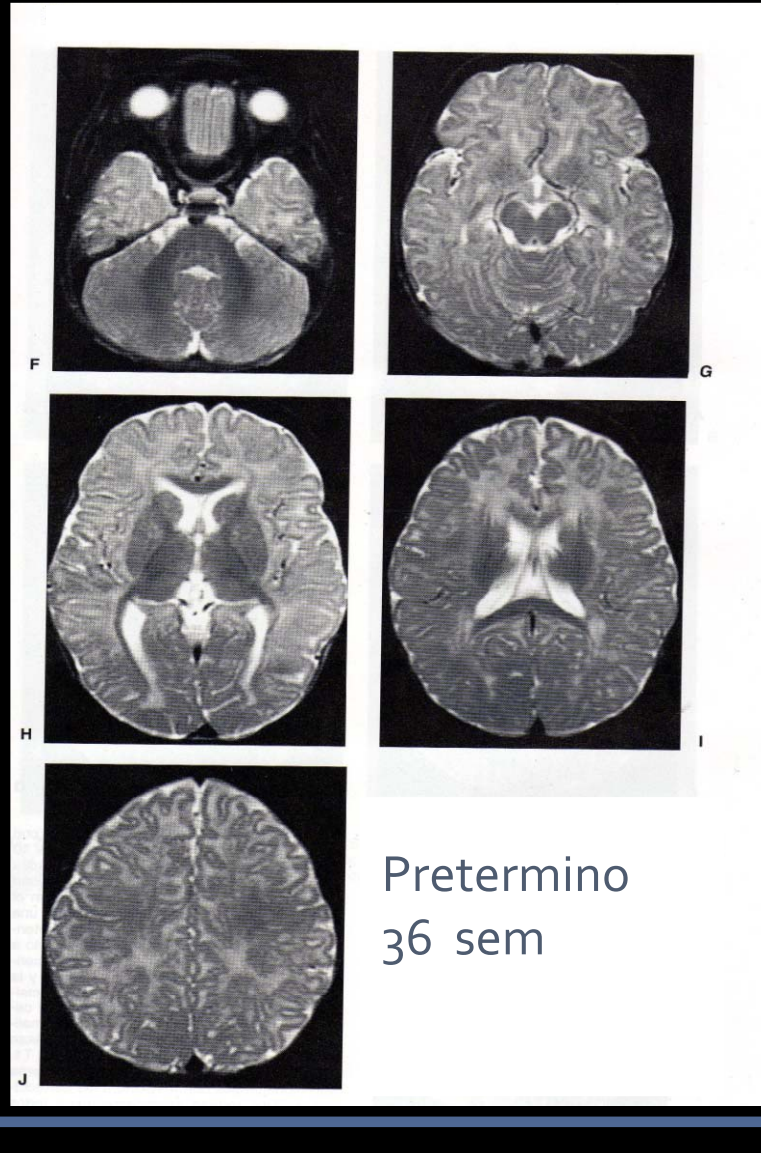
Guanidoacetato metiltransferasa

HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS EN EIM

- Sde. Zellweger disgenesia cerebral
 - Alteración mielina
- Adrenoleucodistrofia Neonatal
 - Alteración mielínica disgenesia
- Refsum infantil . Alteracion de mielina
- β -oxidación + Alteración mielina
- Cadena respiratoria mitocondrial:
:Atrofia cerebral,
 - hipoplasia cerebelosa,
 - lesiones quísticas,
 - síndrome de Leigh
- Piruvato deshidrogenasa
 - Disgenesia, Atrofia cerebral,
 - hipoplasia de tronco,
- Piruvato carboxilasa Disgenesia
Lesiones quísticas
- Fumarasa Disgenesia cerebral
- Menkes
 - Disgenesia Macrocefalia,
alteraciones vasculares
- Aciduria glutárica tipo I:
 - Macrocefalia, hipoplasia lóbulos
temporales
 - núcleos grisis
- Aciduria glutárica tipo II
 - Agenesia vermis cerebeloso
 - Nucleos basales mielina
- Aciduria 2OH glutarica
 - Atrofia cerebelosa,
 - núcleos grises, mielina
- Hiperglicinemia No cetosica:
- T de migracion displasia
- Deficiencia de molibdeno:Lesiones
quísticas

Riesgos perinatales

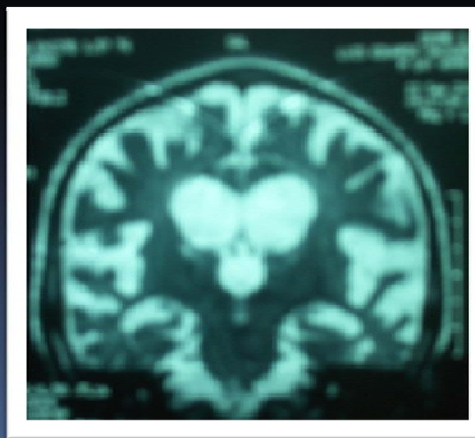
Lactante de 36 sem



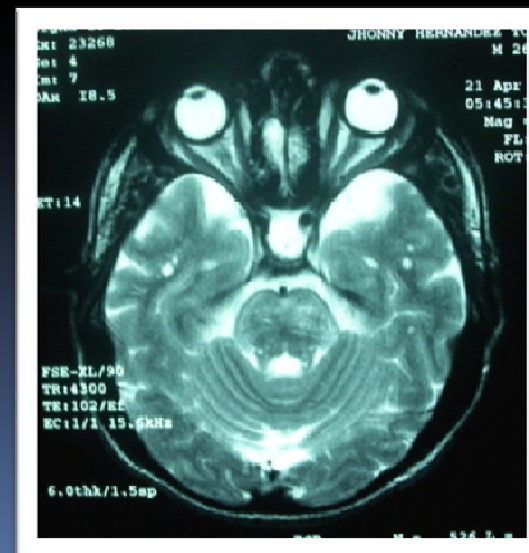
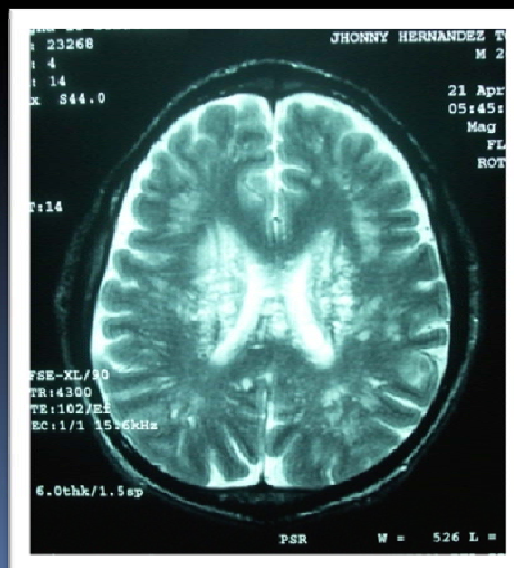
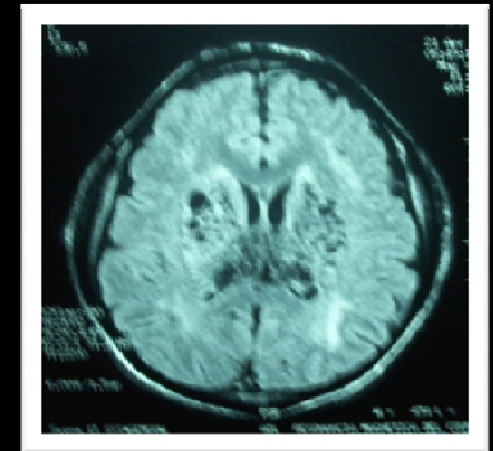
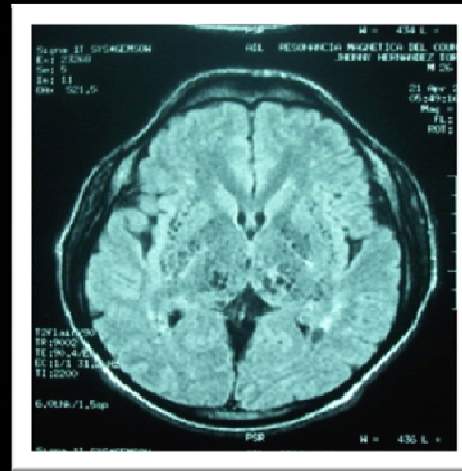
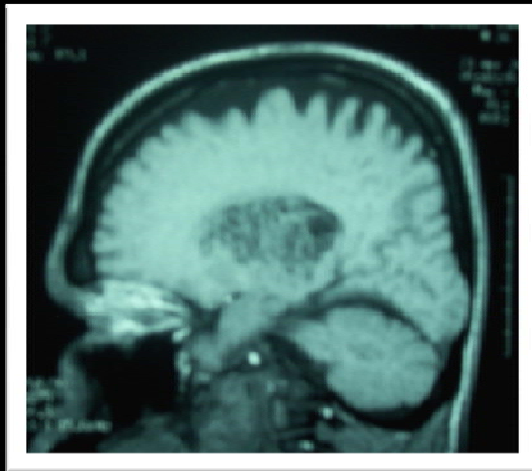
Hipoglicemia
Disminución en
las
concentraciones
de ADN y
proteínas
sinápticas

Volpe 2001

Neuroimágenes en MPS II



Neuroimágenes en MPS II

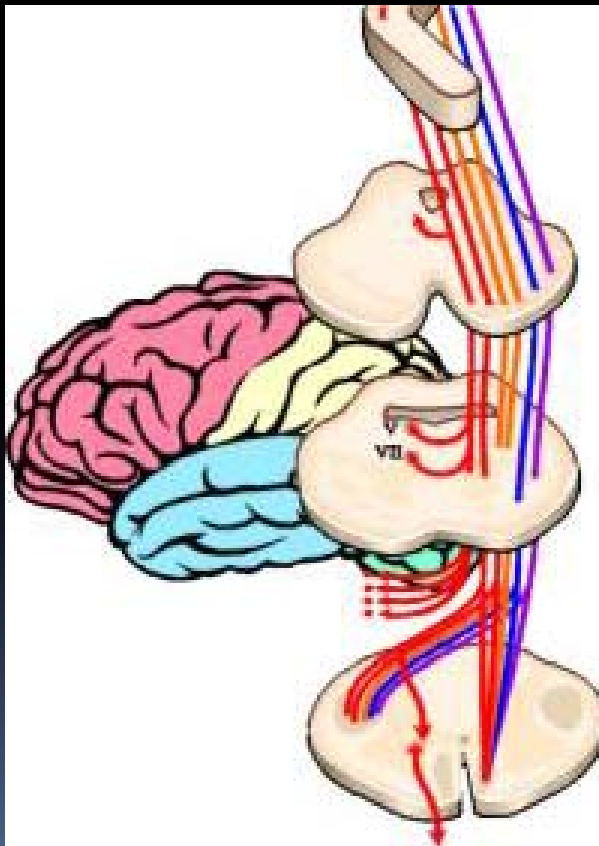


HIPOTONIA

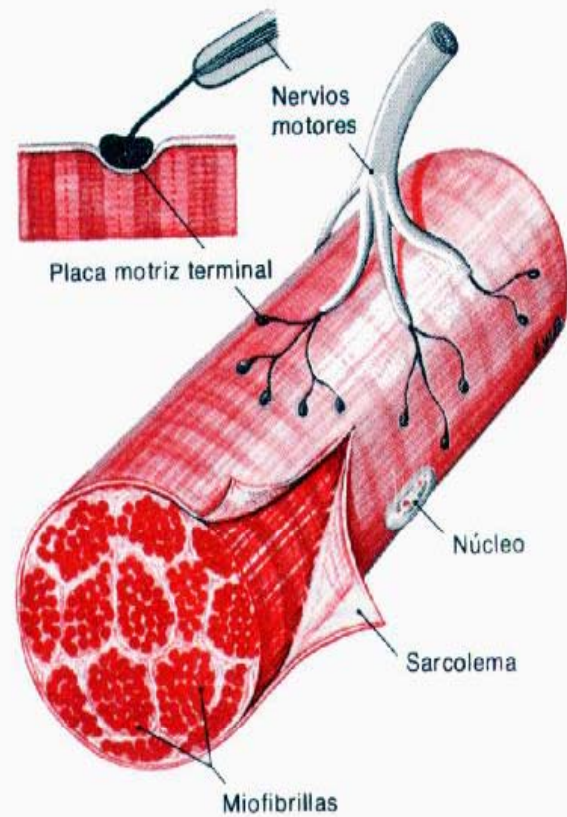


FISIOPATOLOGIA

CENTRAL



PERIFERICO

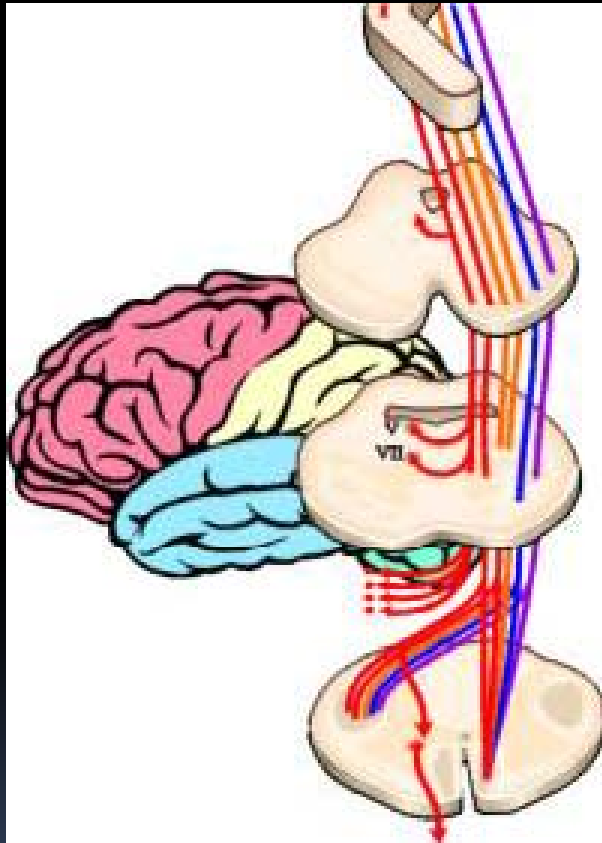


Hipotonía



ADAM.

HIPOTONIA ORIGEN CENTRAL



Dismorfismo

Movimiento a través de reflejos posturales

ROT normales o exaltados

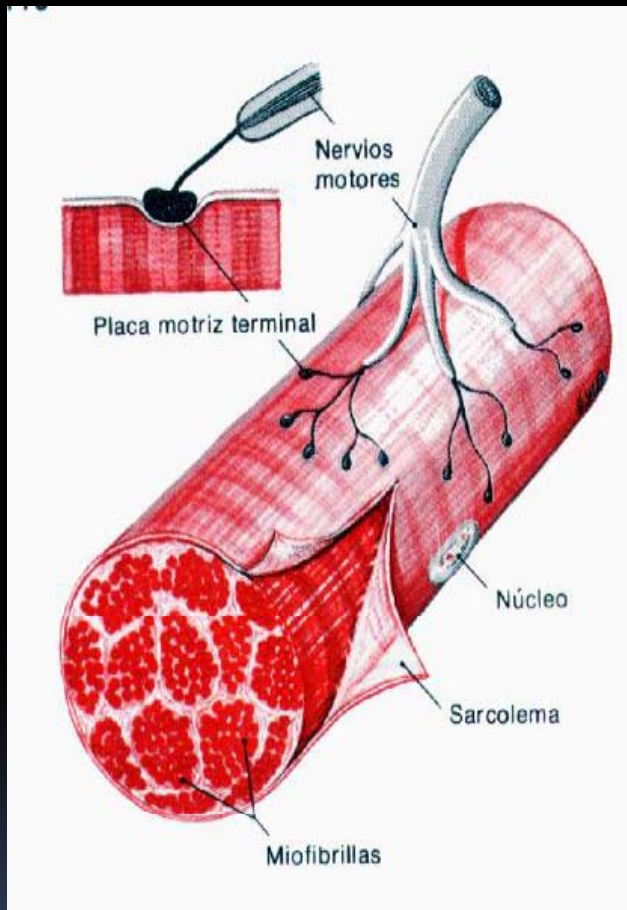
Otras Malformaciones

Otras alteraciones encefálicas

Postura en tijeras

Puños cerrados

HIPOTONIA NEUROMUSCULAR



Caídas frecuentes

Cansancio Fácil

Desarrollo Motor lento

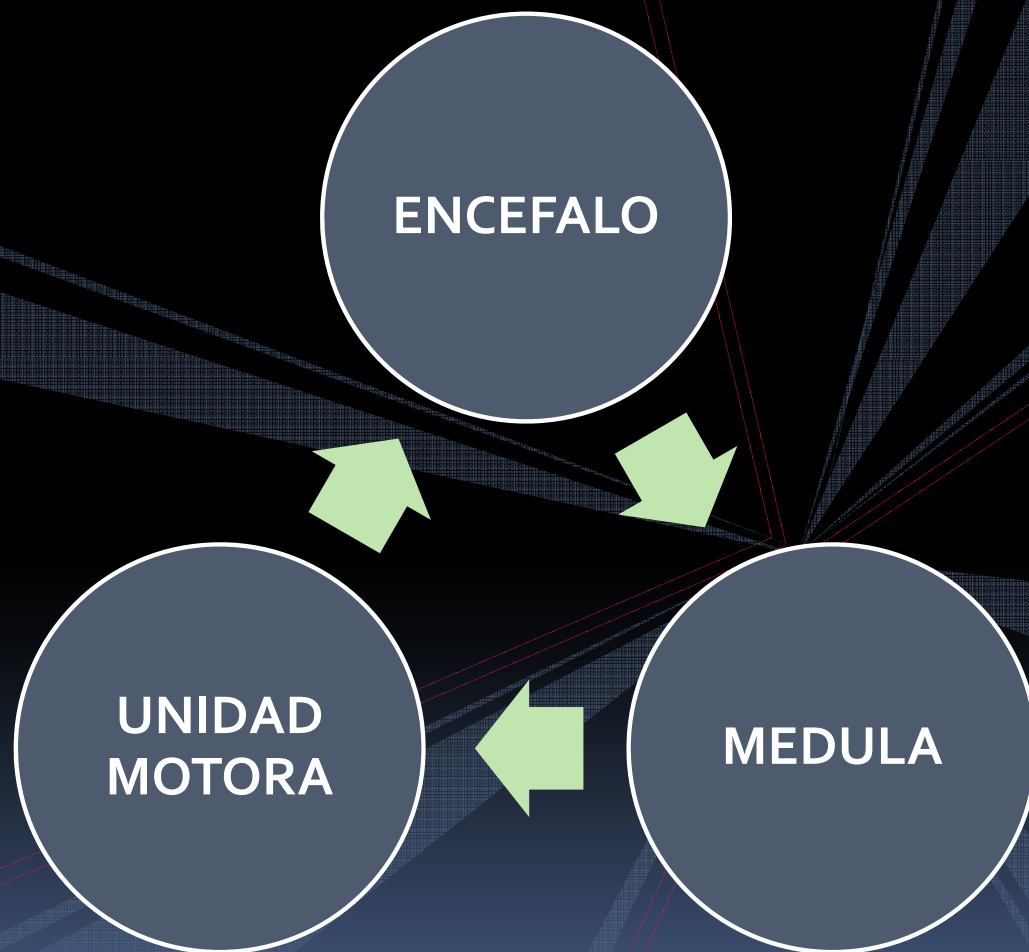
Incapacidad Específica

- Levantar brazos
- Levantarse del Suelo
- Prehensión manual
- Gowers

Marcha Anormal

- Puntas
- Talones

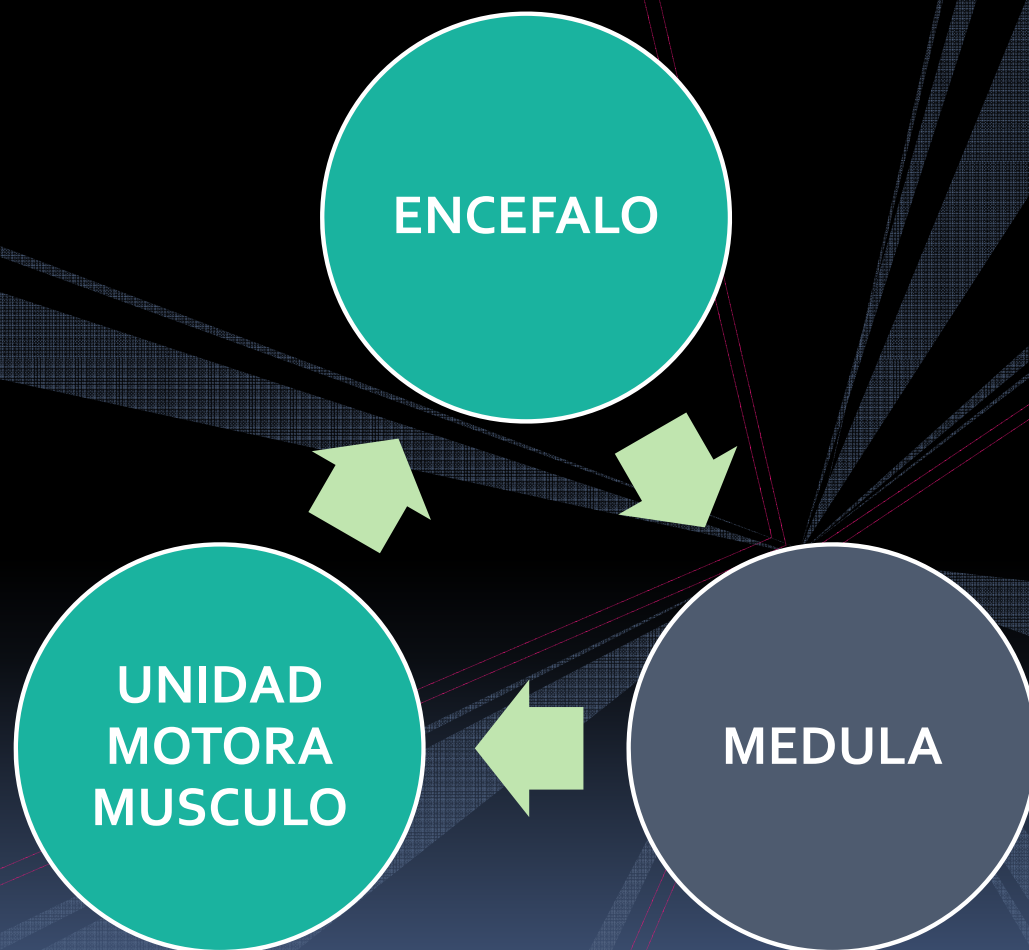
ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS



ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS

DISTROFIA MIOTONICA

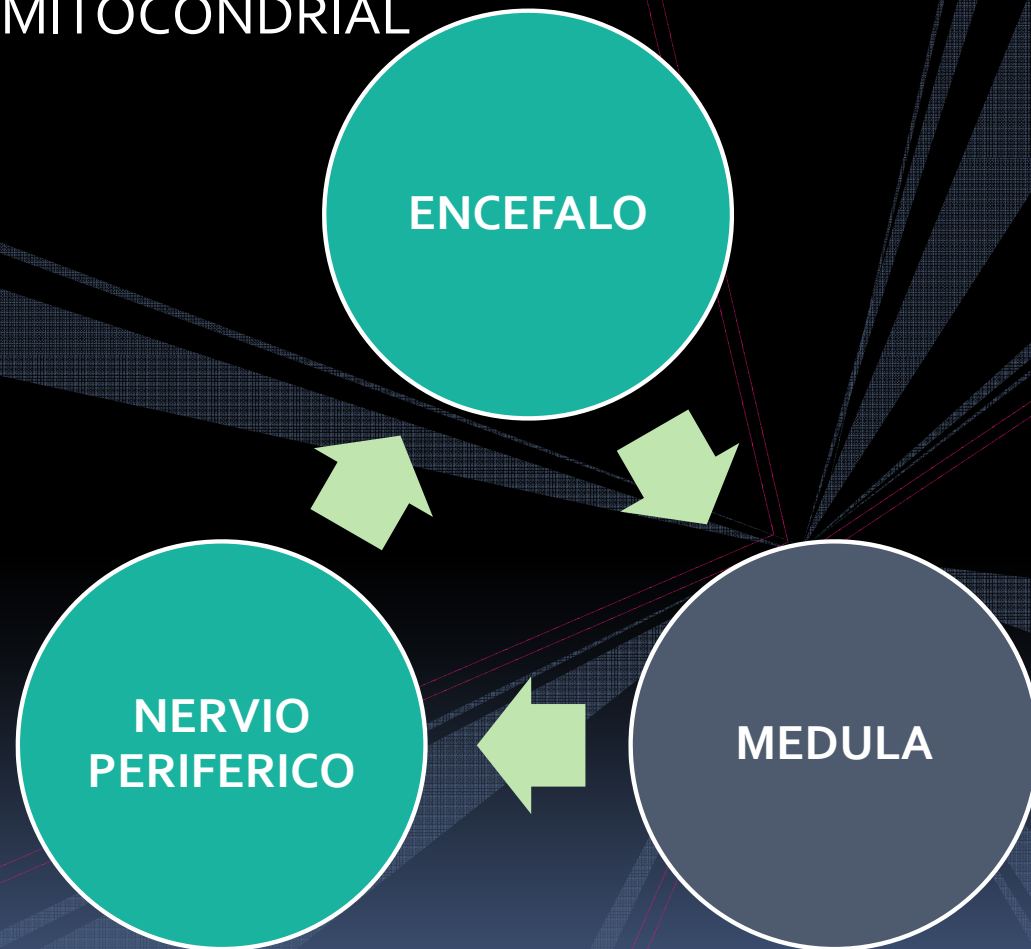
POMPE



ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS

ENFERMEDAD LISOSOMAL

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL



ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS

ENFERMEDAD LISOSOMAL

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

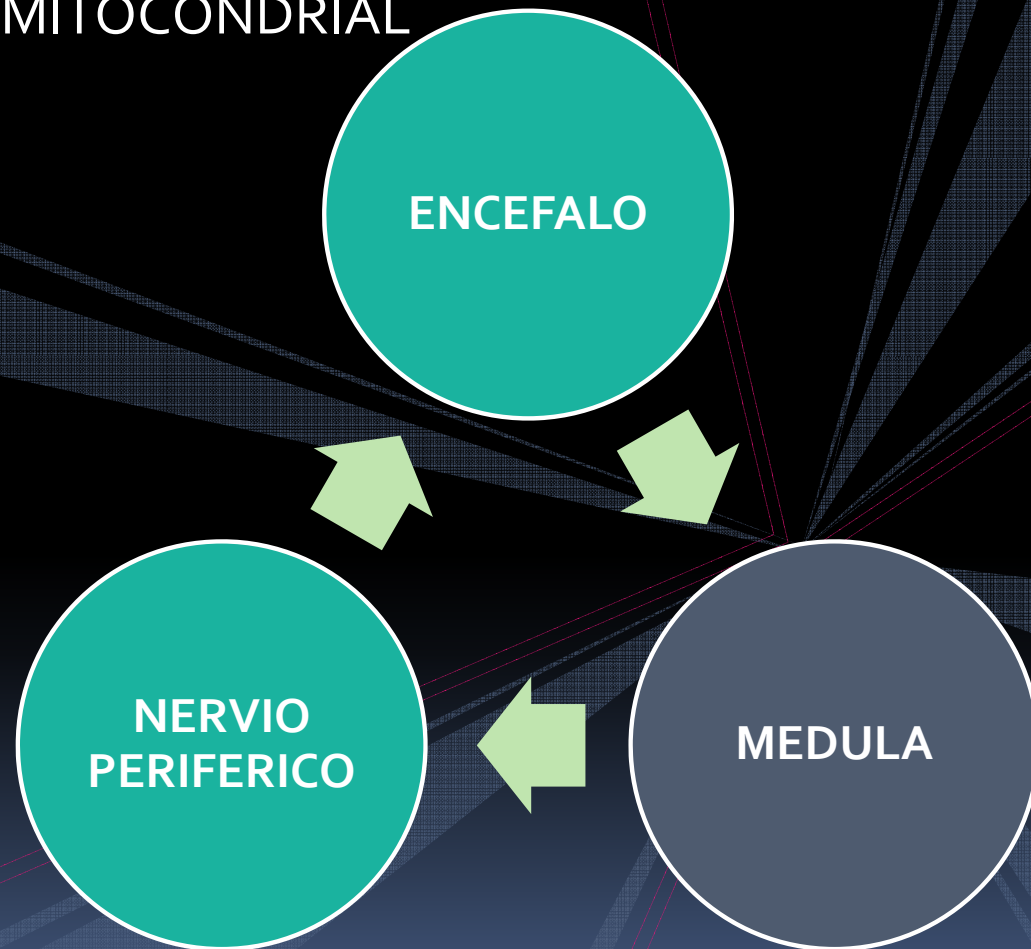
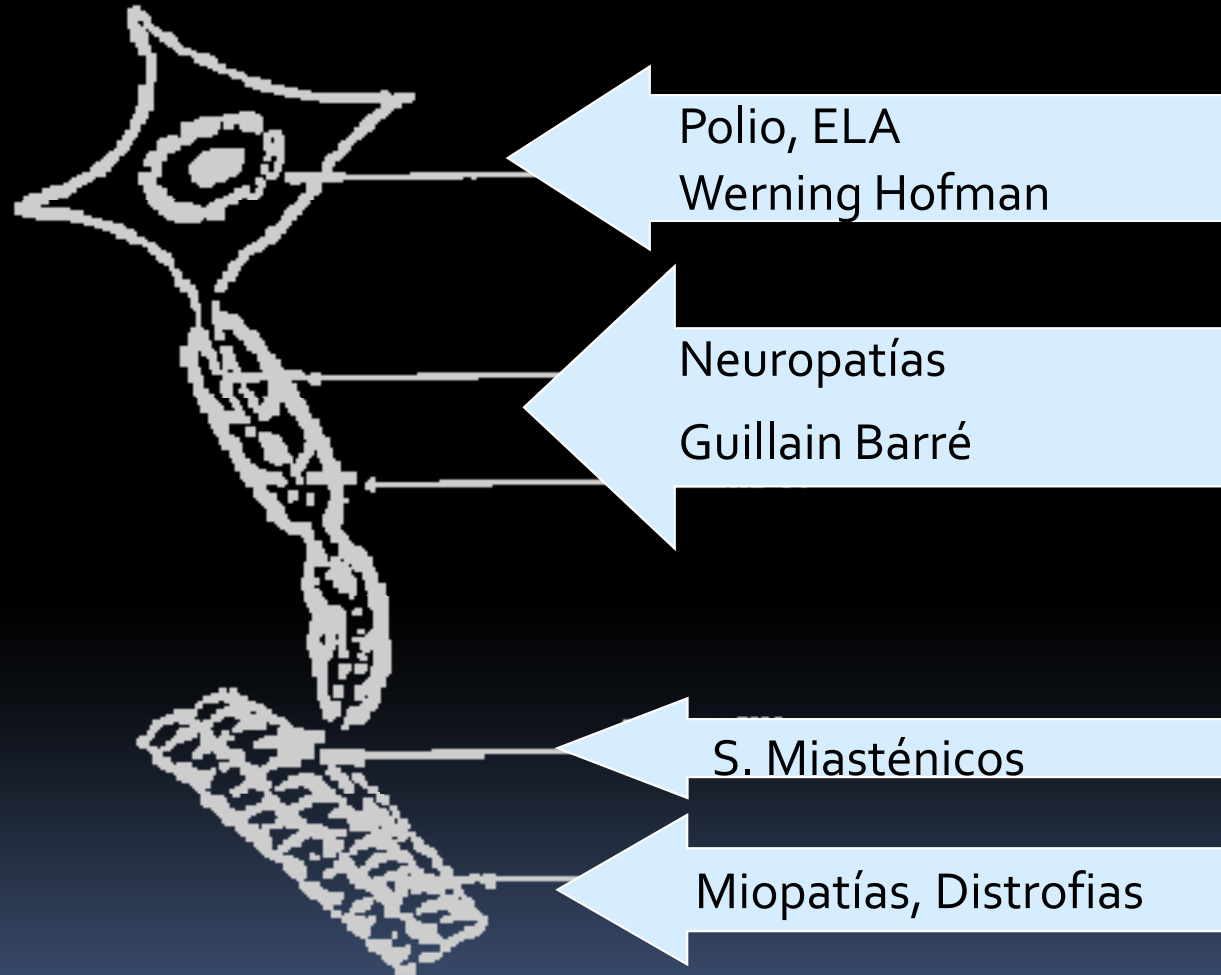
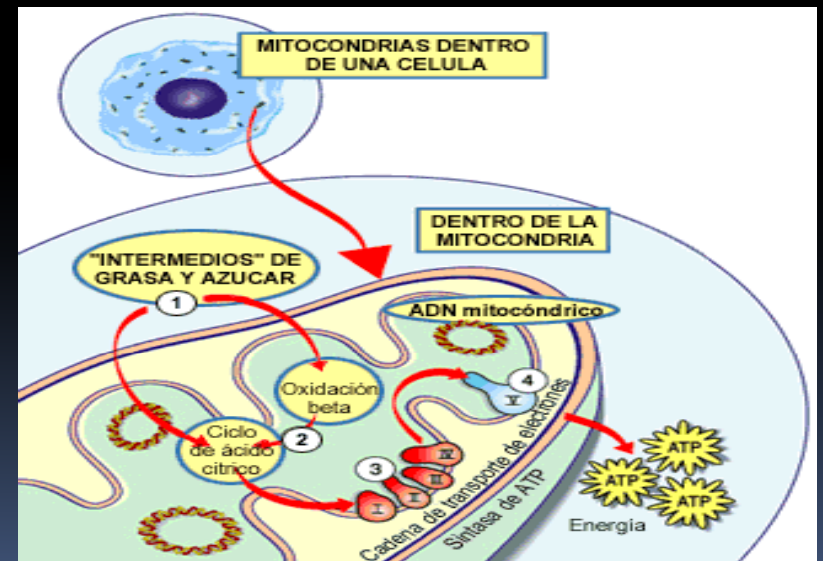
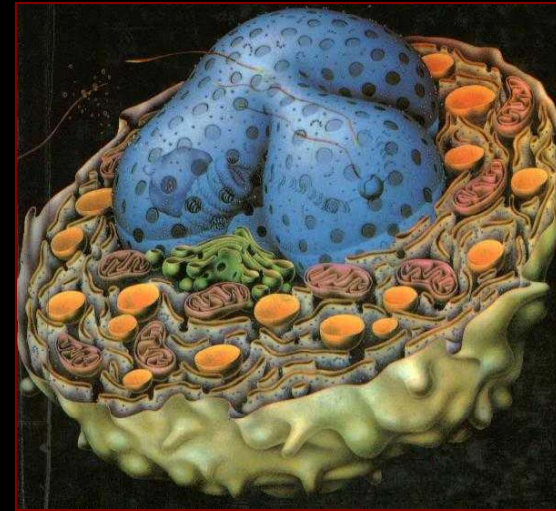


DIAGRAMA DE LA LESION

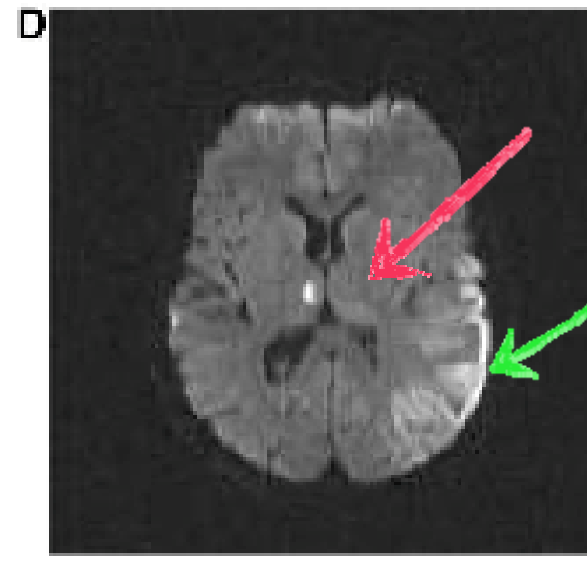
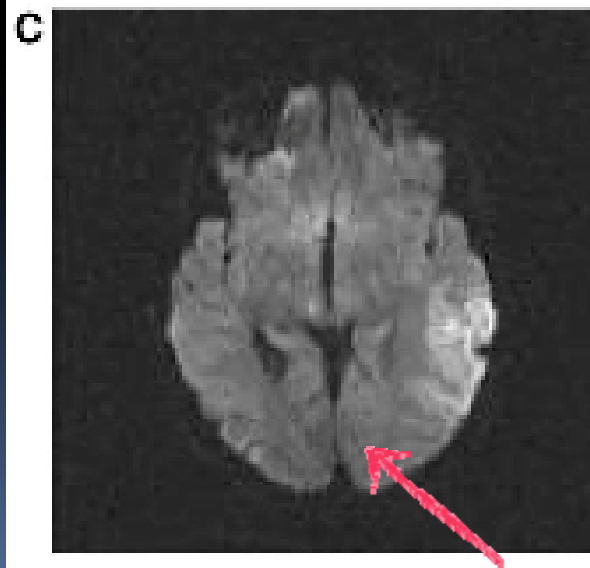
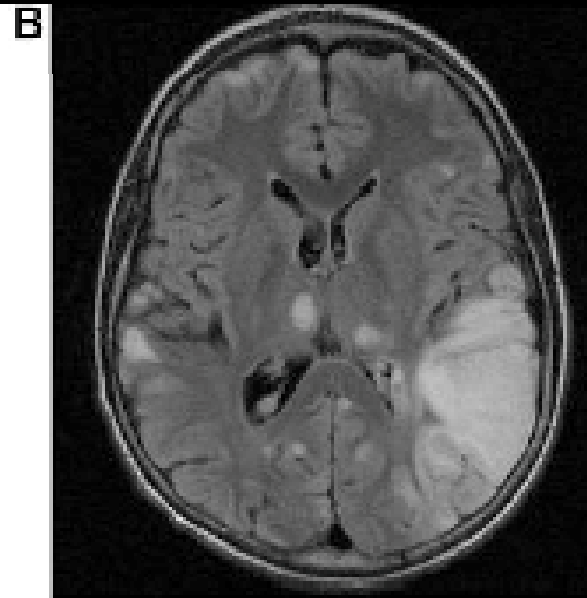
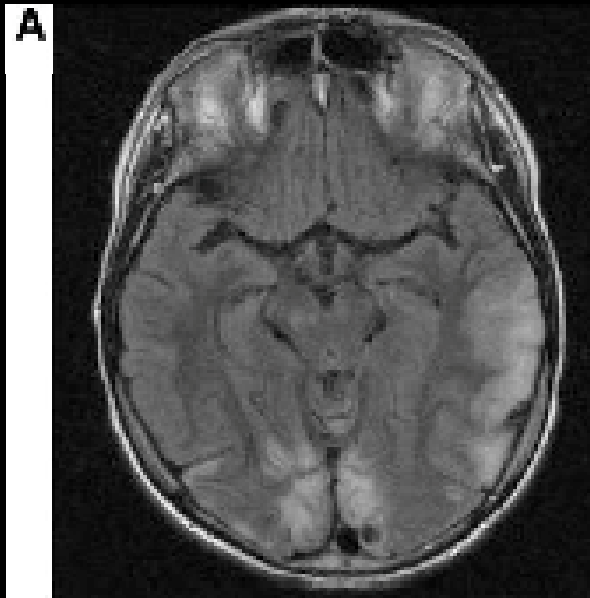


Encefalo-miopatías Mitocondriales

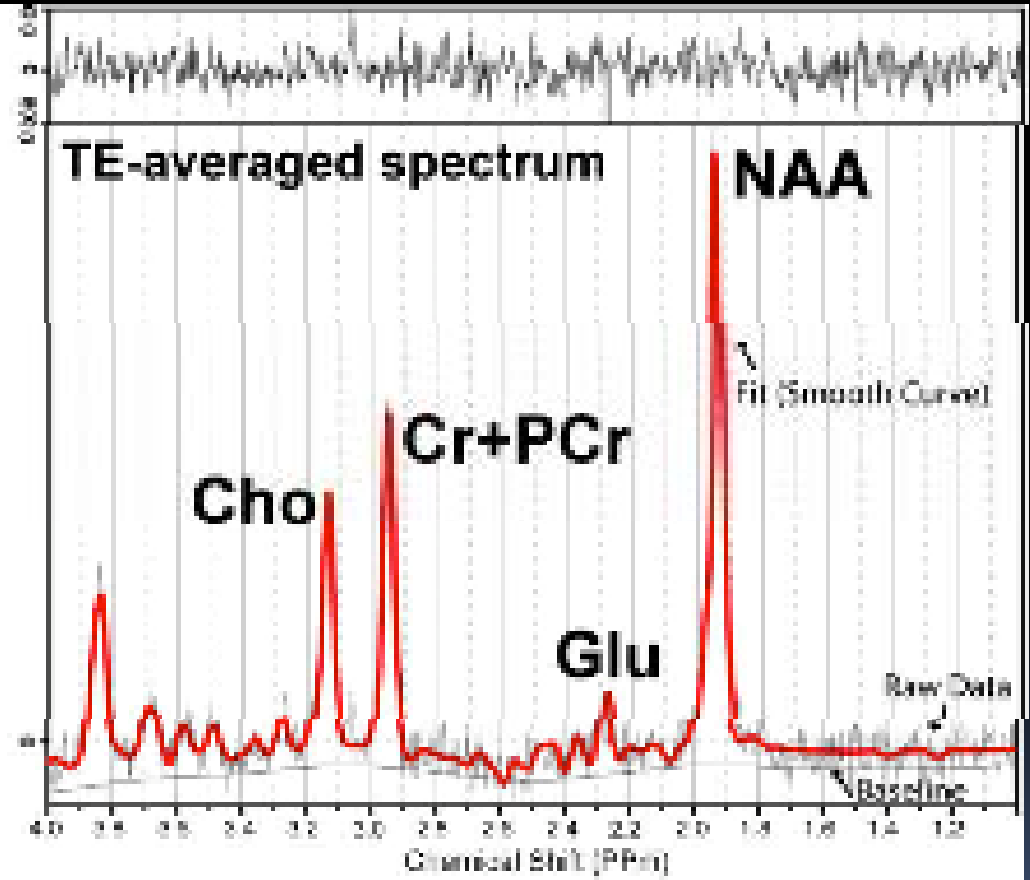
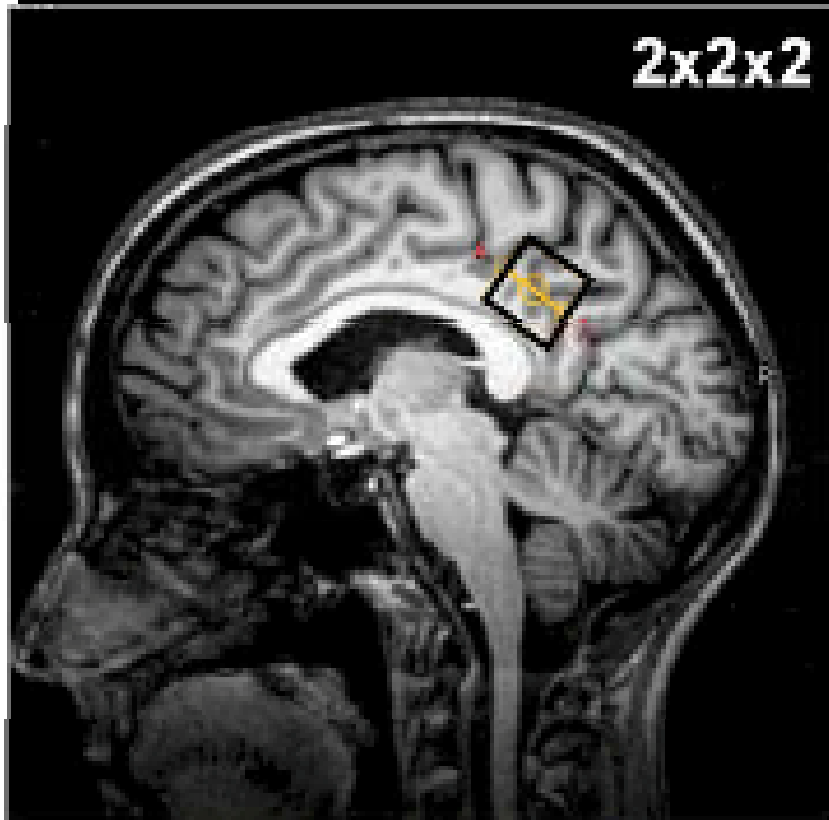
- Ataxia
- Apnea central
- Hipotonía
- Neuropatía
- Cardiomiopatía
- Epilepsia
- Fibras rojas rasgadas
- Alteración lactato/piruvato



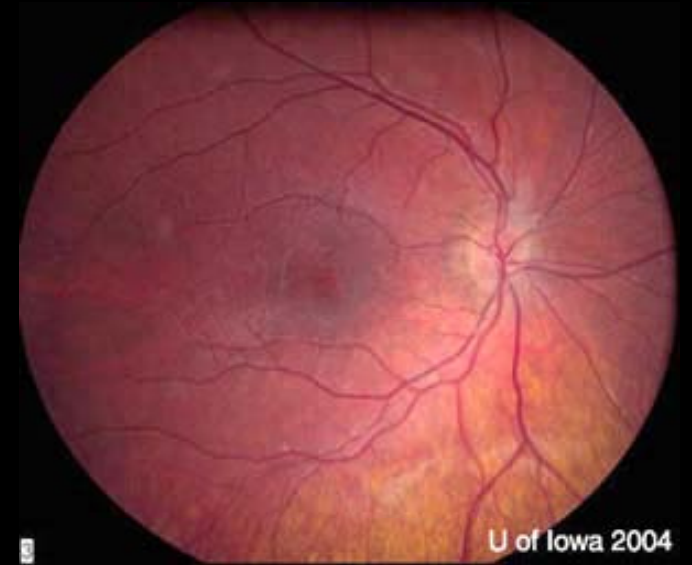
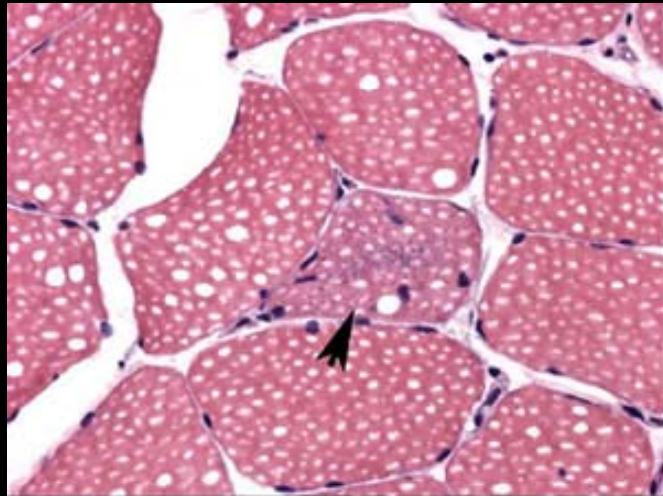
MELAS



Espectro



Kearns sayre



NEUROPATIAS

Neuroconducciones

Potenciales

Ataxia
Biotina Vit E
Gangliosidosis
Niemann Pig
Mitocondriales

Krabbe
Lisomales
Leucodistrofias

MIOPATIAS

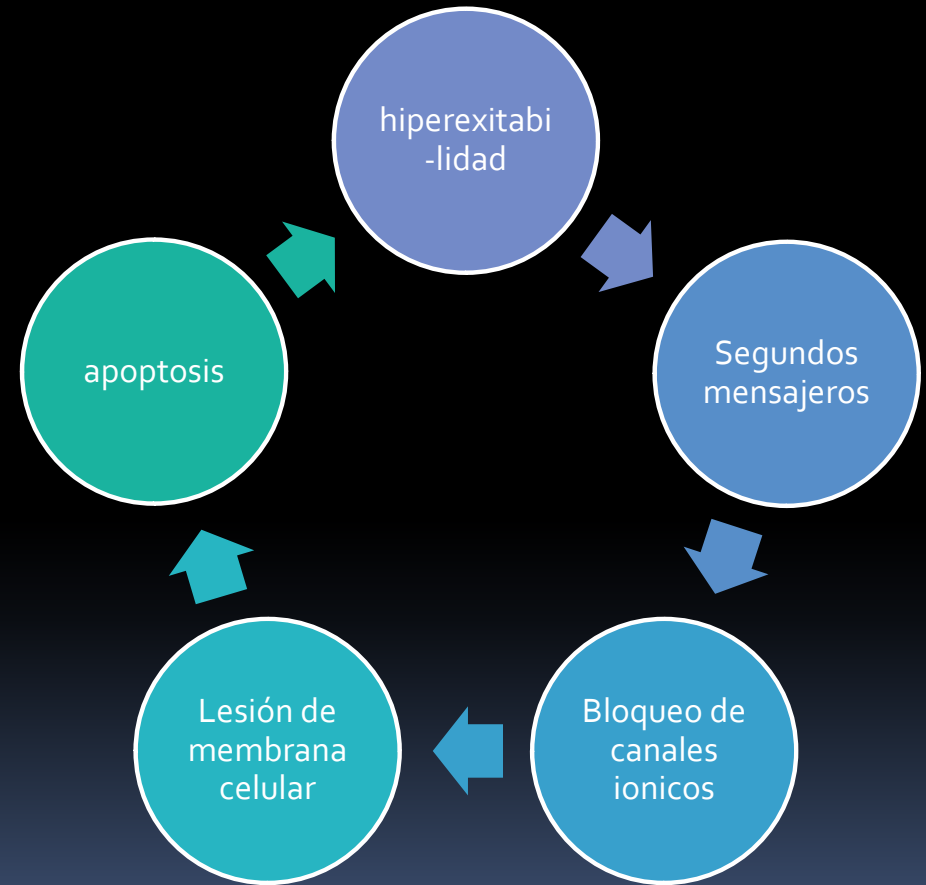
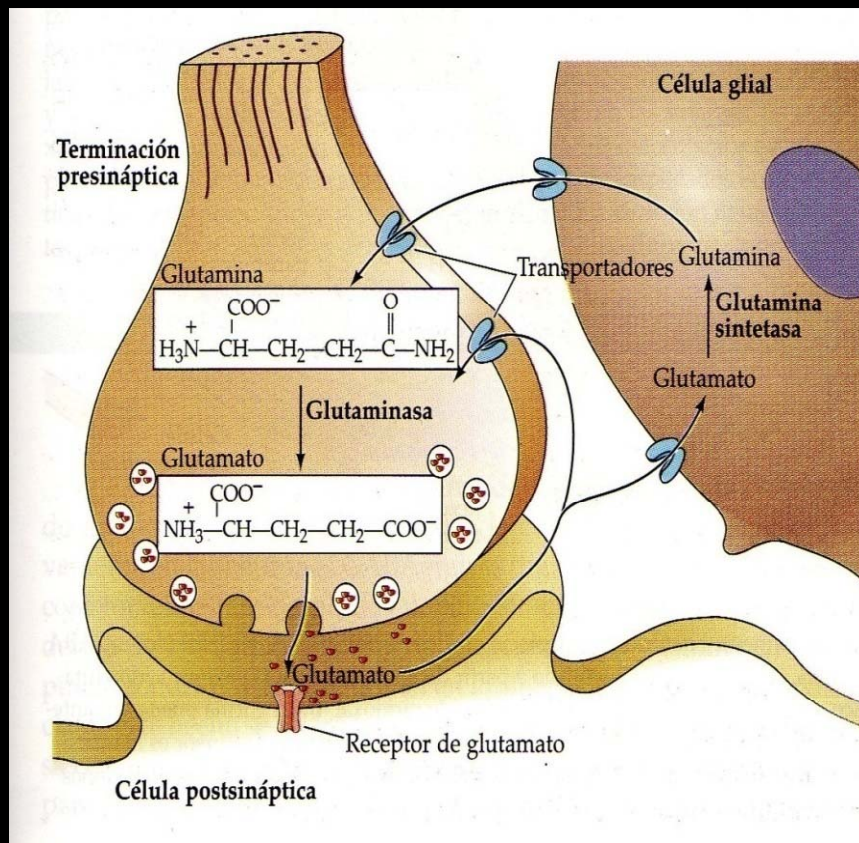
Electromiografía

CPK

Hiperamonemia

- Aumento de excitotoxicidad del glutamato
- En los astrocitos el amonio se convierte en glutamina
- Se producen factor de necrosis tumoral e interleukinas
- Hiperexcitabilidad, edema cerebral
- Disminución de la síntesis de ATP cerebral
- Déficit cognitivo y motor

Lesion Mediada por Glutamato



EIM de los neurotransmisores



- Se sintetizan en la neurona
- Liberación presináptica, acción postsináptica
- Metabolismo sináptico
- Efecto.

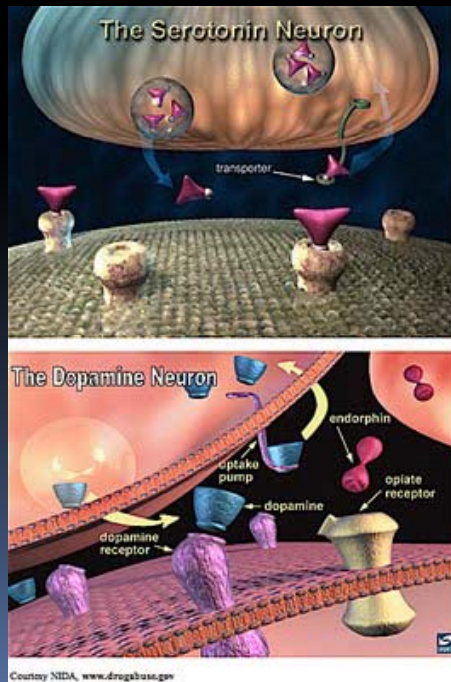
Neurotransmisores

- Aminas biogenas: Catecolaminas, serotonina
- Acetilcolina
- Aminoácidos: GABA, glutamato, aspartato, Glicina, serina
- Purinas. AMP, ADP, ATP
- Neuropeptidos

Catecolaminas

- Serotonina, triptófano
- dopamina, tirosina
- adrenalina, noradrenalina

- Memoria, humor, apetito, sueño, termorregulación, dolor
- Hipoxia, anomalías del metabolismo de folatos Lesh Nyhan, ciclo de la urea, Rett Menkes, Fenilcetonuria



Catecolaminas

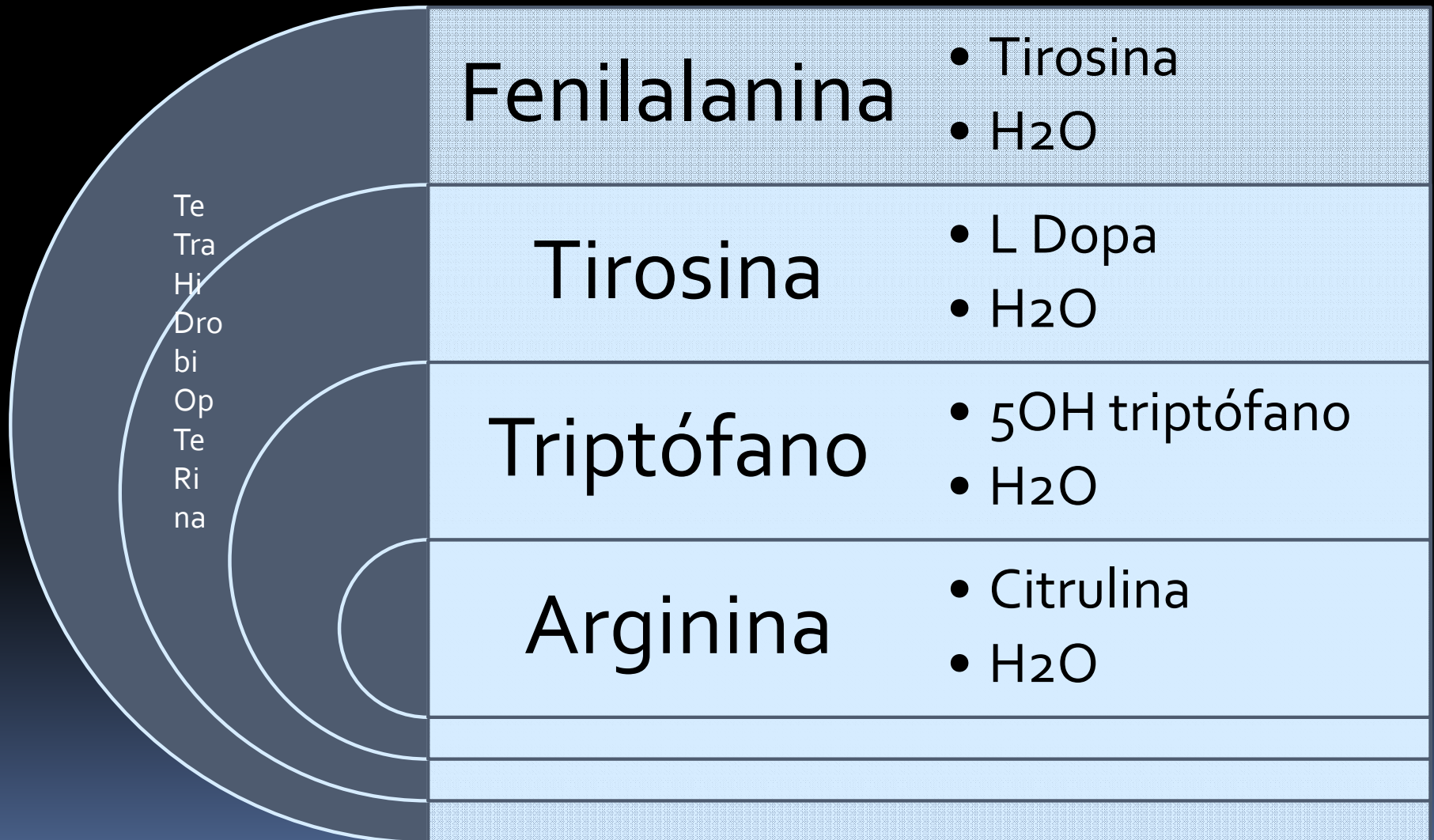
DOPAMINA

- Hipomimia
- Hipocinesia
- Hipersalivación
- Miosis
- Crisis oculógiras

SEROTONINA

- Anomalías de sueño, temperatura

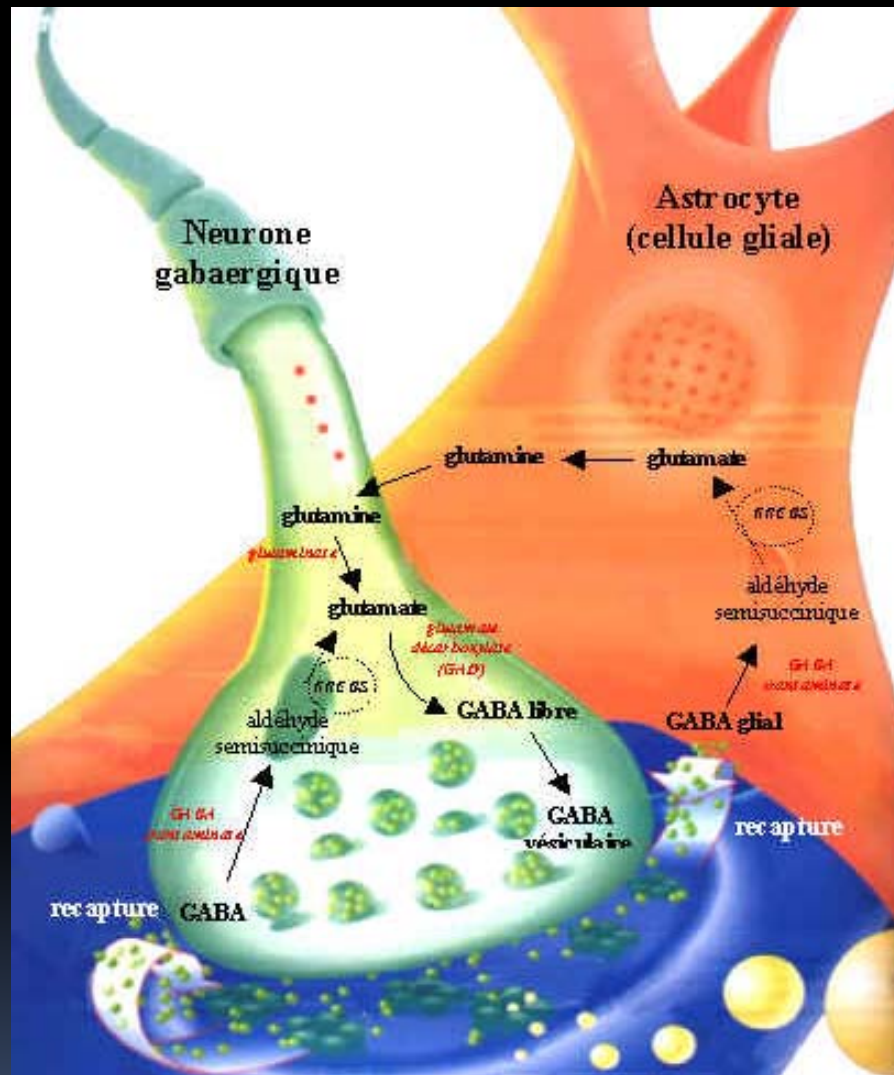
Tetrahidrobiopterina



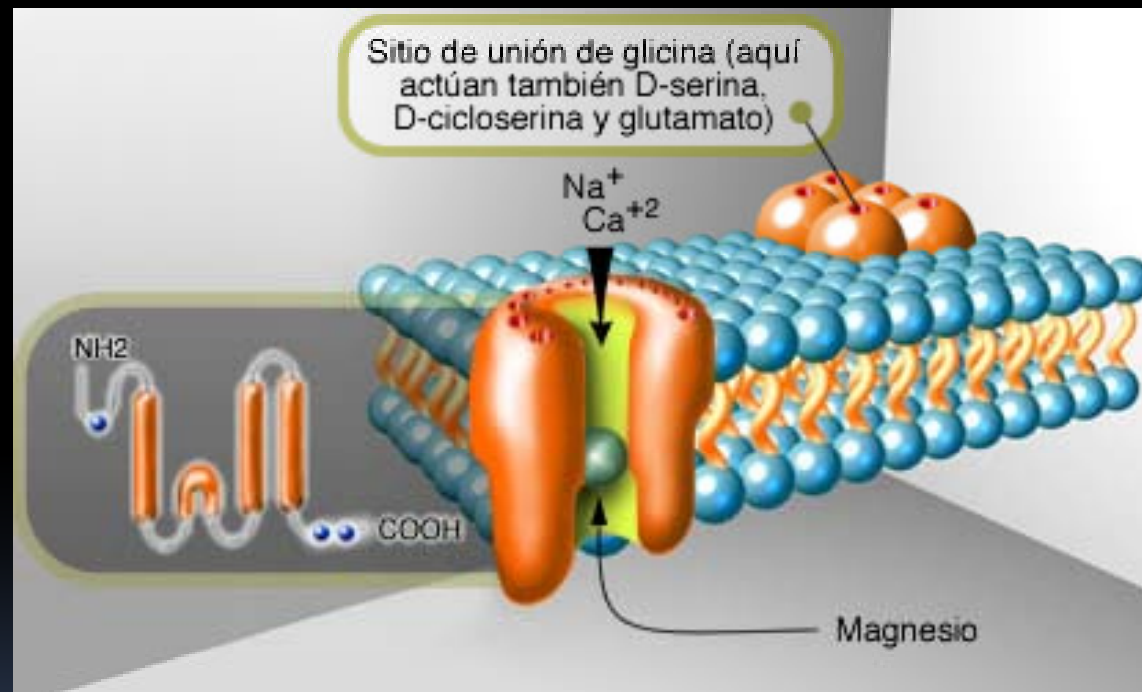
Aminoácidos

- Gaba: NT inhibitorio
- Síntesis a partir del ácido glutámico
- Encefalopatía epiléptica
- Alteración en metabolismo de lisina
- Glicina: NT excitatorio in útero
- Inhibitorio
- Deficiencia de piridoxina

Metabolismo de GABA

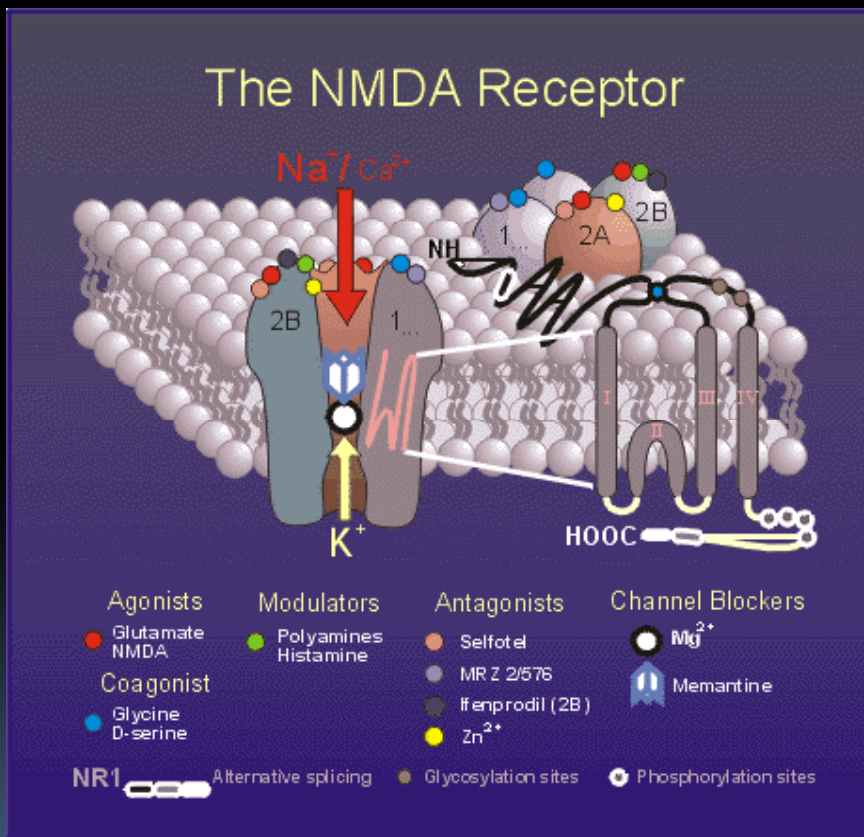


Receptores de membrana

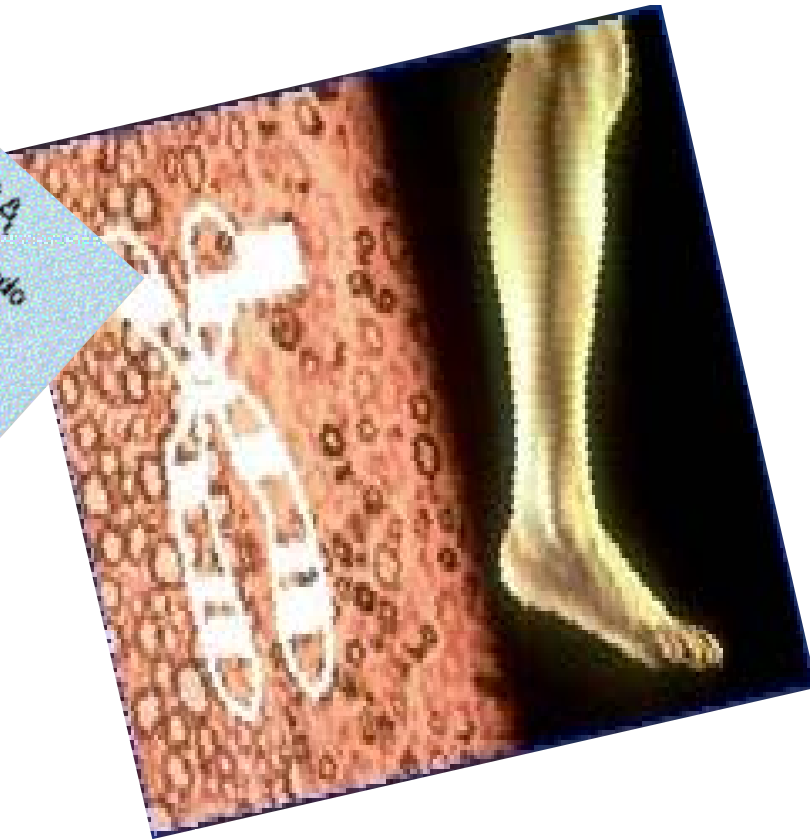
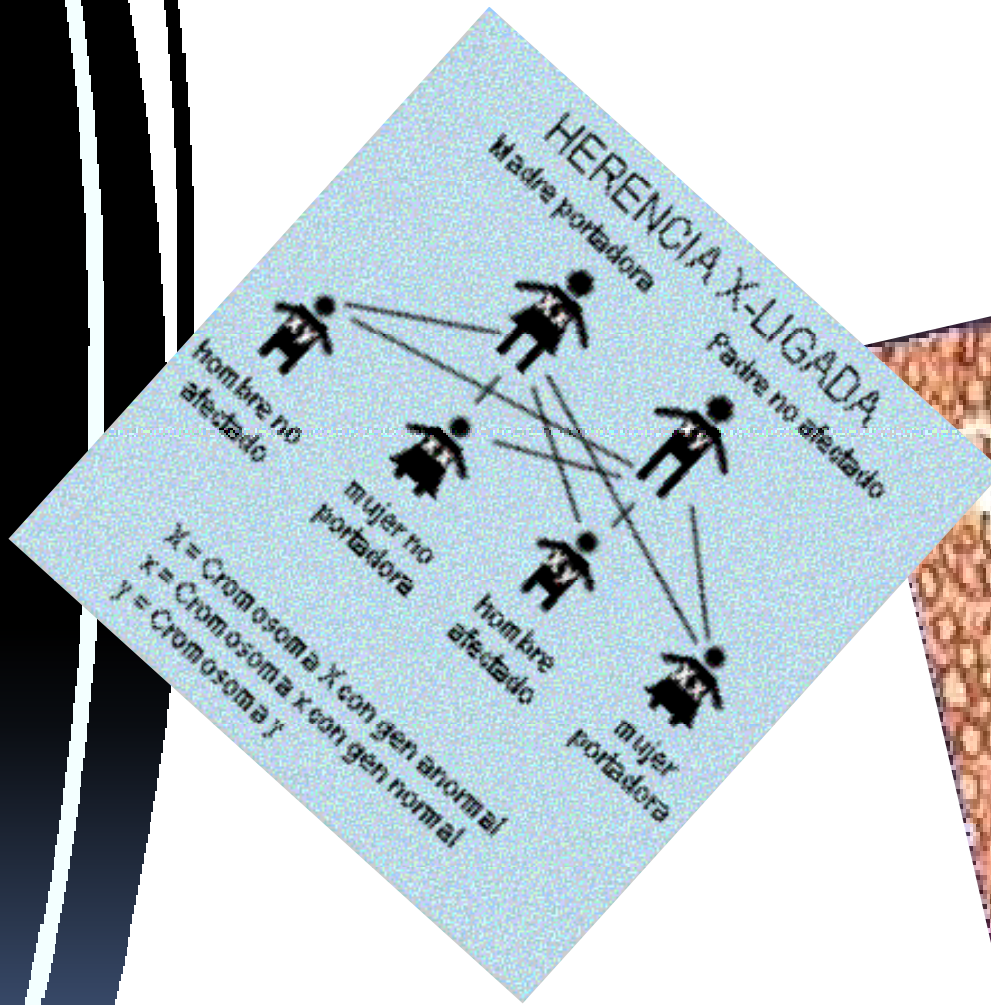


Manifestaciones clínicas EIM de Neurotransmisores

- Encefalopatía
- Epilepsia
- Hipotonía
- Movimientos anormales
- Retraso mental
- T de conducta
- Disautonomías:
Hipoglicemia,
hipotensión



EL FUTURO





GRACIAS

Hallazgos neuropatológicos en eim

- Aciduria 3 OH + + Microcefalia,
- isobutírica hipoplasia cerebelosa
- calcificaciones
- 3 OH ButirilCoA +
- deacilasa
- 3 Fosfoglicerato + Hipomielinización,
- Deshidrogenasa hipoplasia
- frontotemporal
- Smith-Lemli-Opitz + Hipoplasia frontal,
- microcefalia,
- hipoplasia cerebelo
- Deficiencias + Hipoplasia
- congénitas pontocerebelosa,
- de la glicosilación atrofia cerebral
- Adenilosuccinato Hipoplasia cerebelosa,
- liasa agenesia vermis
- cerebeloso

Hipoplasia/ Alteraciones
agenesia migración/ Otras anomalías
cuerpo calloso displasia
Sde. Zellweger + + Alteración mielina
Adrenoleucodistrofia + Alteración mielina
neonatal
Refsum infantil +
 β -oxidación + Alteración mielina
peroxisomal
Cadena respiratoria + + Atrofia cerebral,
mitocondrial hipoplasia cerebelosa,
lesiones quísticas,
síndrome de Leigh
Piruvato + + Atrofia cerebral,
deshidrogenasa hipoplasia de tronco,
síndrome de Leigh
Piruvato carboxilasa + Lesiones quísticas
Fumarasa + +

Sospecha de EIM basados en los síntomas clínicos

Sintomas	Alteración Metabólica	Posible defecto
Intoxicación aguda intervalos libres de Sx. <u>Relación con ingesta</u> e interurrencias	Acumulación de metabolitos tóxicos	Aminoacidopatías Enf. Ciclo de la ürea Acidemias orgánicas Galactosemia
Hipotonía generalizada; Miopatía; cardiomiopatía; hipoglucemia; Acidosis láctica	Defecto en la produciión o utilización de energía	Def. β -oxidación de ácidos grasos Glucogenosis Def. cadena respiratoria
Progresivos <u>Independientes de Ingesta</u> e interurrencias <i>DISMORFIAS</i>	Síntesis y/o degradación Moléculas complejas	Enf. Lisosomales Enf. Peroxisomales

Tabla II. ECM que presentan crisis convulsivas.

Defectos del metabolismo de los neurotransmisores

Defectos en la síntesis de biopterinas

L-aromático decarboxilasa

Tirosina hidroxilasa

Decarboxilasa ácido glutámico (convulsiones sensibles a la piridoxina)

GABA transaminasa

Succínico semialdehído deshidrogenasa

Hiperglicinemia no cetósica

Enfermedades mitocondriales

Defectos de la cadena respiratoria y ADN mitocondrial

Complejo PDH

Piruvato carboxilasa

múltiple de carboxilasas

Proteína trifuncional

Fumarasa

Purinas y pirimidinas

Déficit de molibdeno

Adenilosuccinasa

Dihidropirimidina deshidrogenasa

Enfermedades peroxisomales

ECM de la biogénesis del peroxisoma

Afectación neurológica tipo intoxicación

↓
Acidosis

↓
Sin Acidosis o
Alcalosis

0/+

+++

↓
Cetosis +/
Cetoacidosis +++
Leucinosis +++
DPNH +++
NH₂ +/

↓
Cetosis ++
Deshidratación
Láctico (+)

↓
Hiperamonemia +++
Insuf. Hepática
Coma, convulsiones
Láctico (+)

↓
Leucinosis +/-

↓
Acid. Propiónica
Acid. Isovalérica

↓
Ciclo de la Úrea
Síndrome HHH
Acid. Glutárica Tipo II

NEURODESARROLLO Y EIM

PERIODO PRENATAL



ESPACIO TEMPORAL

PERIODO POSTNATAL

NEURODESARROLLO Y EIM

Instrucciones genéticas,
Interacciones celulares
Formación de circuitos

PERIODO PRENATAL



ESPACIO TEMPORAL

PERIODO POSTNATAL

NEURODESARROLLO Y EIM

PERIODO PRENATAL

Fecundación
Nacimiento
Noxas

ESPACIO TEMPORAL

PERIODO POSTNATAL



NEURODESARROLLO Y EIM

PERIODO PRENATAL

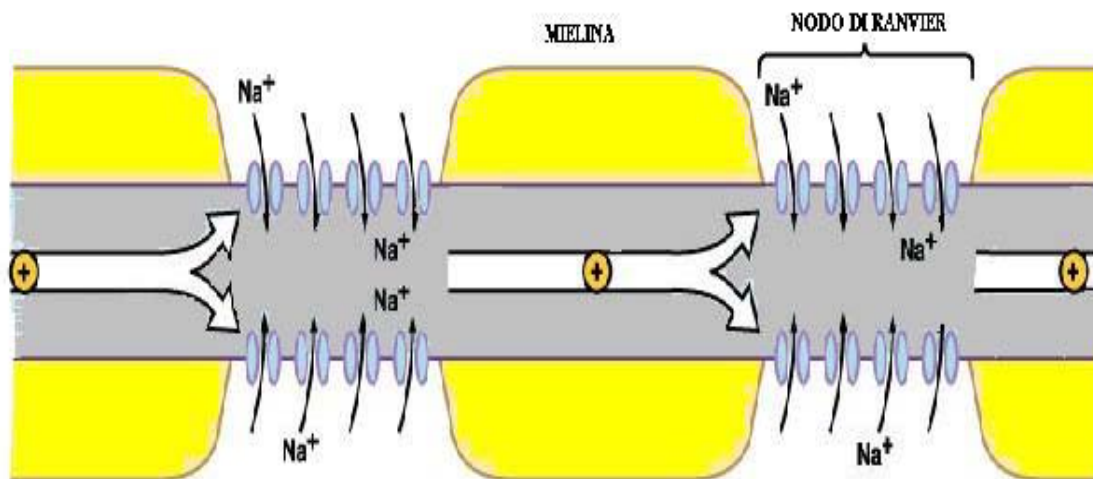


ESPACIO TEMPORAL

Orientación,
organización,
integración
Síndromes
Epilépticos

PERIODO POSTNATAL

NODULO DE RANVIER



Alteracion Mielinica
Neurotransmisores
Electrolitos

