

The background features a dark grey gradient with several technical diagrams. On the left, there are circular scales with numerical markings (40, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260) and arrows pointing in various directions. There are also dashed lines and solid lines forming circular patterns, some with arrows indicating a path or direction. The overall aesthetic is technical and scientific.

SÍNDROMES EPILEPTICOS ASOCIADOS A ENFERMEDADES RARAS

DRA. MARIA DEL CARMEN GARCIA

● Encefalitis inmuno mediadas: cuadro subagudo con:



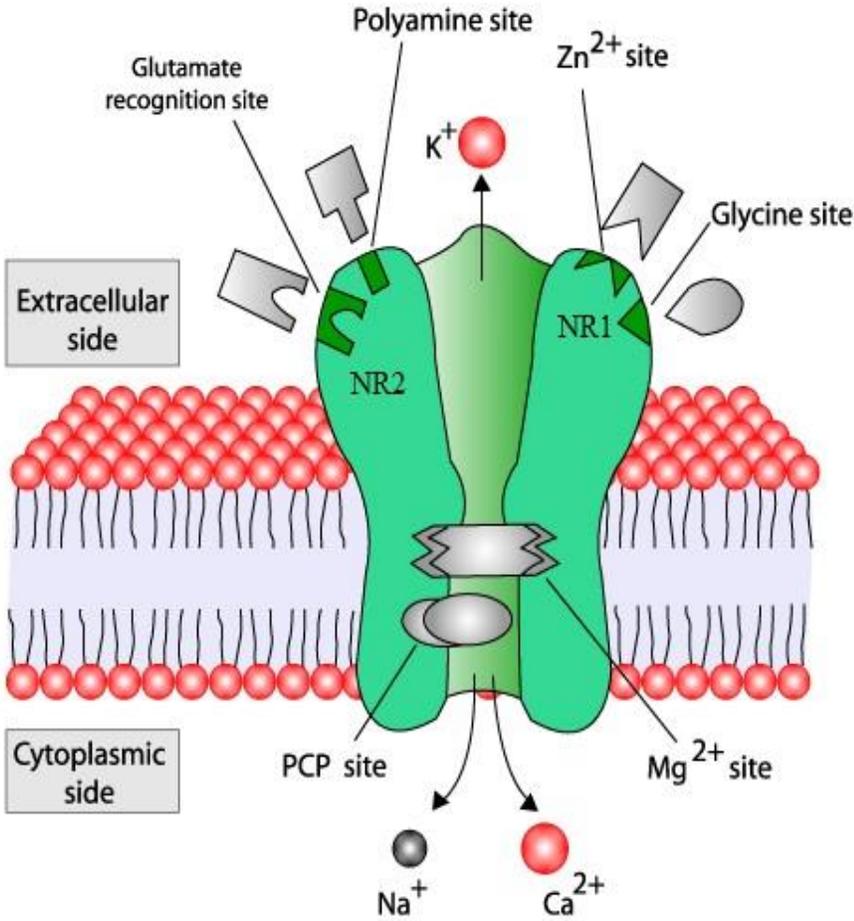
ANTINMDA-R

- Los primeros 15 pacientes con anticuerpos contra NMDAR se presentaron con encefalitis, y teratoma de ovario (Dalmau et al., 2008)
- Todos fueron mujeres jóvenes con alteraciones psiquiátricas incluyendo problemas conductuales y delusiones

Las características clínicas son estereotipadas, incluye:

- **Alteraciones psiquiátricas** agudas, (delirio, delusiones visuales o auditivas, agresión, irritabilidad)
- **Crisis epilépticas** generalmente extratemporales
- Después de un primer estadio los pacientes progresan con una fase mas severa con **movimientos coreoatetoides**, disautonomía, y deterioro de la conciencia pero sin crisis detectables

representacion receptor NMDA (N - Metil D- Aspartato)

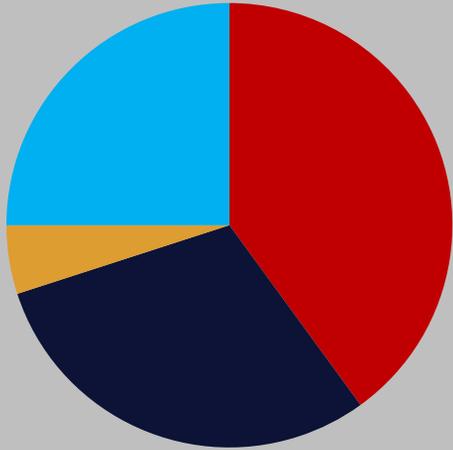


ANTICUERPOS ANTI RECEPTORES DE GLUTAMATO ASOCIADOS A PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS

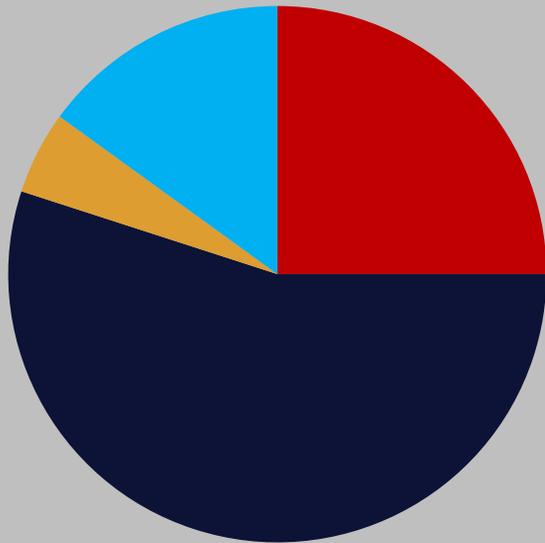
- Anti NMDA-NR 1: encefalitis límbica
- Anti NMDA–NR2: epilepsia – encefalitis límbica paraneoplásica, post HVS o asociada a enfermedades autoinmunes como Lupus- Sjogren, especialmente en relación a cuadros psiquiátricos
- Anti AMPA Glu R3: epilepsia
- Anti mGlu R5: encefalopatía límbica asociada a Linfoma Hodgkin

SÍNTOMAS DE INICIO SEGÚN EDAD

Menores de 12 años

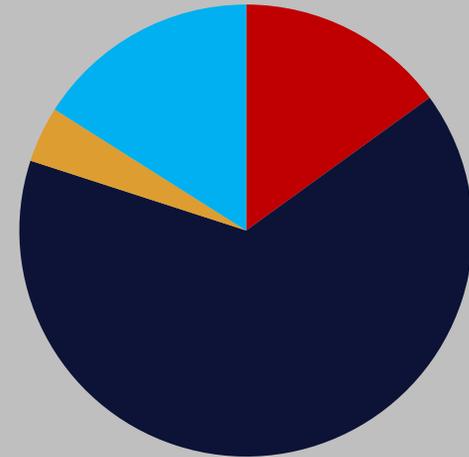


12 a 18 años

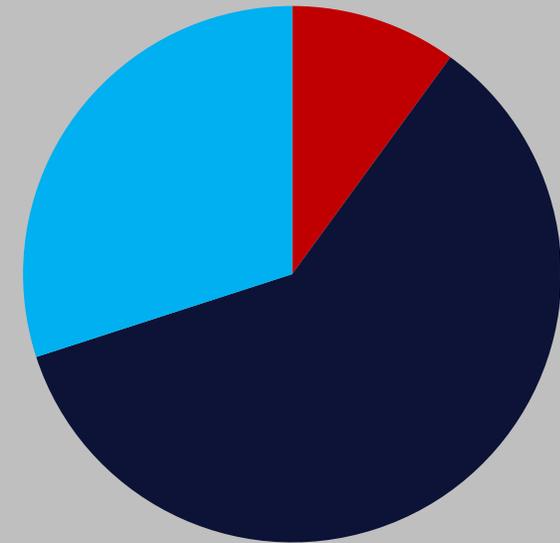


■ Crisis ■ Conducta ■ Mov Anorm ■ Cognición

18 a 45 años

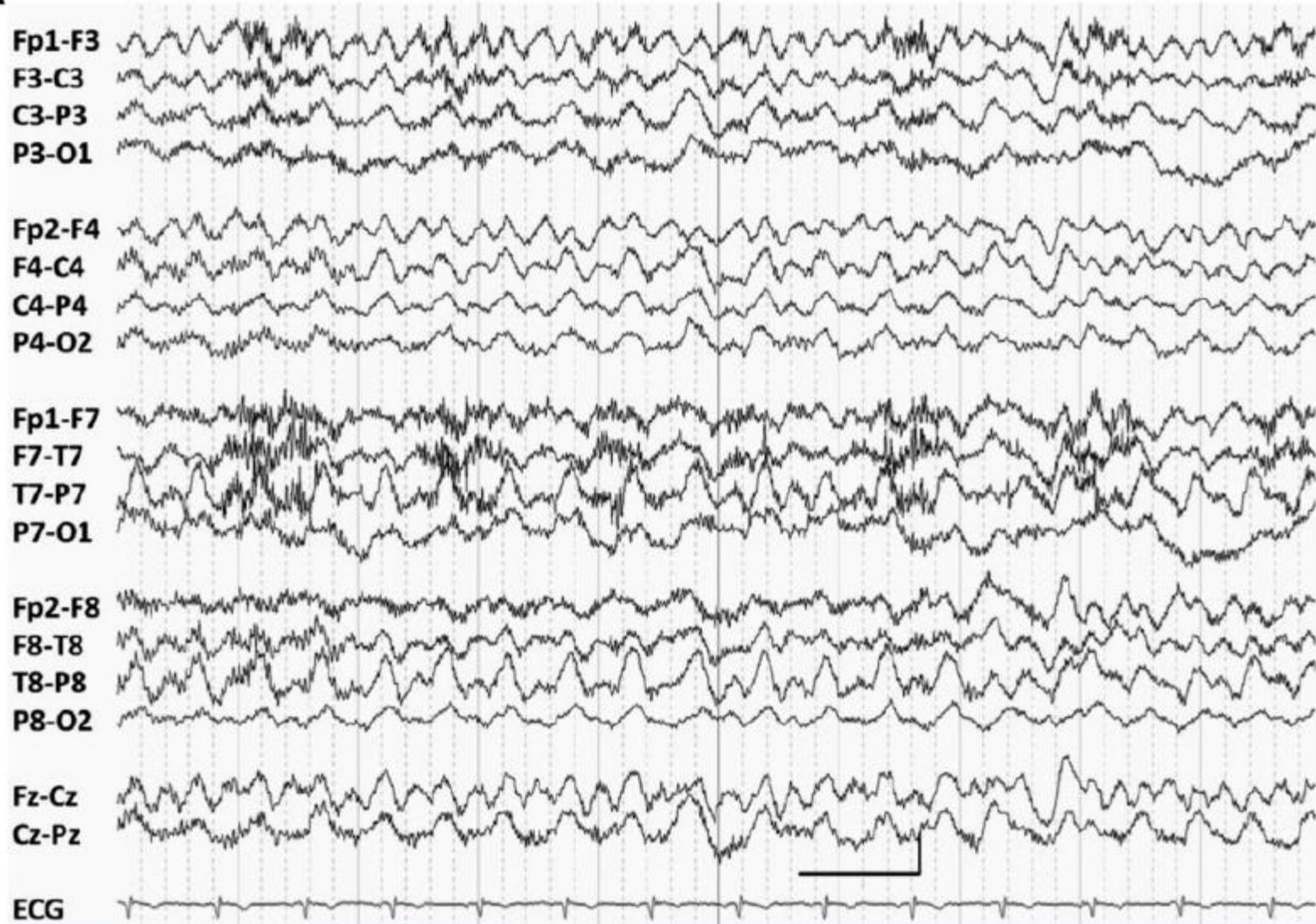


Mas de 45 años

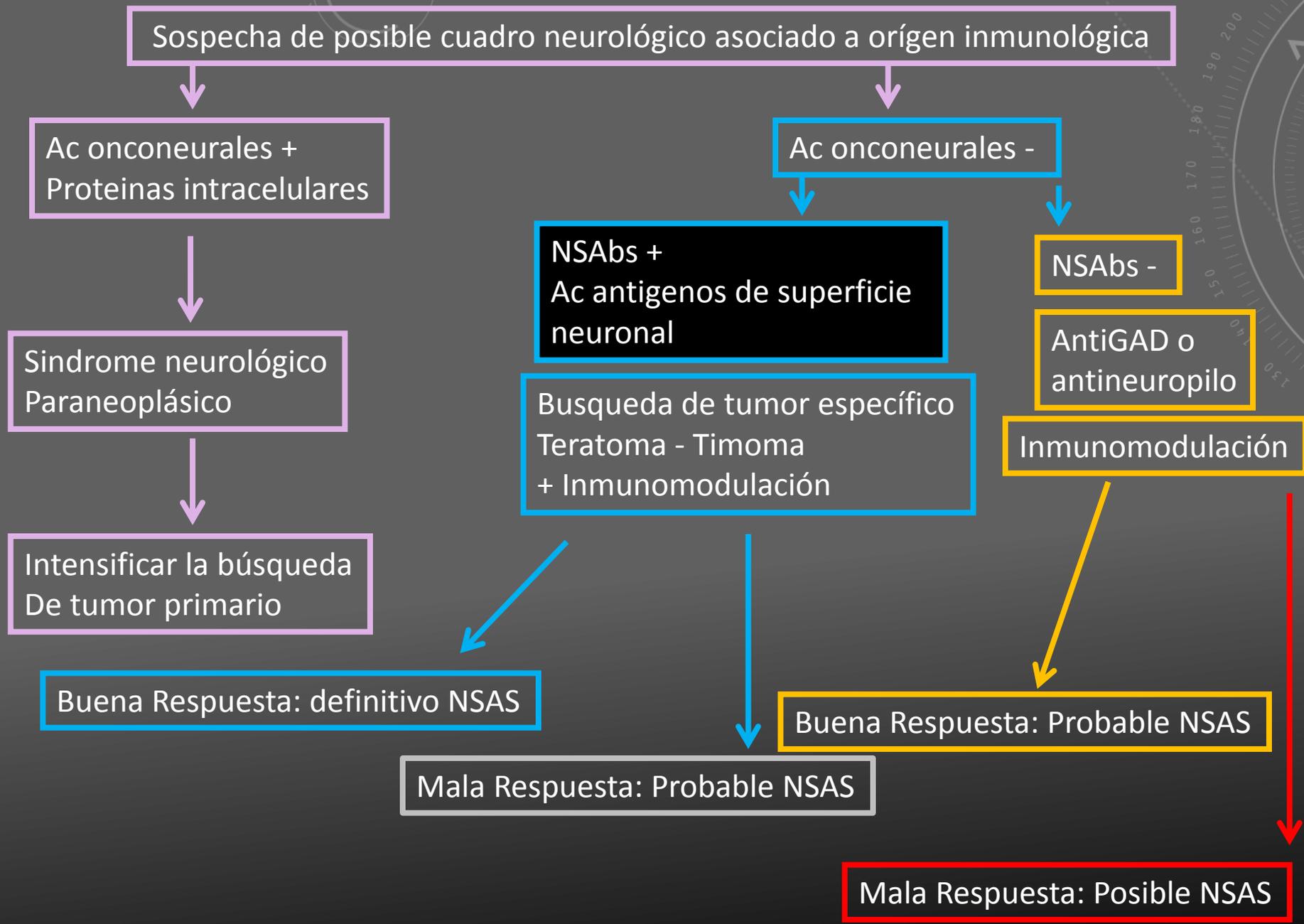


■ Crisis ■ Conducta ■ Cognición

- Hasta el 45% tienen tumores, típicamente teratoma de ovario
- RMN de cerebro son normales en 45%,
- LCR: inflamación >90%
 - Aumento de GB especialmente linfocitos: 75%
 - Aumento de las proteínas: 18%
 - Bandas oligoclonales: 53%
- EEG: anormal en >90% de los casos, con trazados asimétricos, “delta brush extremo” en 30% de los pacientes,

A

- **PET**: gradiente fronto-temporo-occipital en el metabolismo de la glucosa
- 50% responden bien a la inmunoterapia: inmunoglobulinas, plasmaféresis, corticoides, rituximab y ciclofosfamida



□ **Porfiria** : grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas ocasionadas por deficiencia en las enzimas que intervienen en la biosíntesis del grupo hemo



Sobreproducción y acumulación de porfirinas y de precursores como ALA (ácido delta aminolevulínico) y PBG (porfobilinógeno)

Porfirias

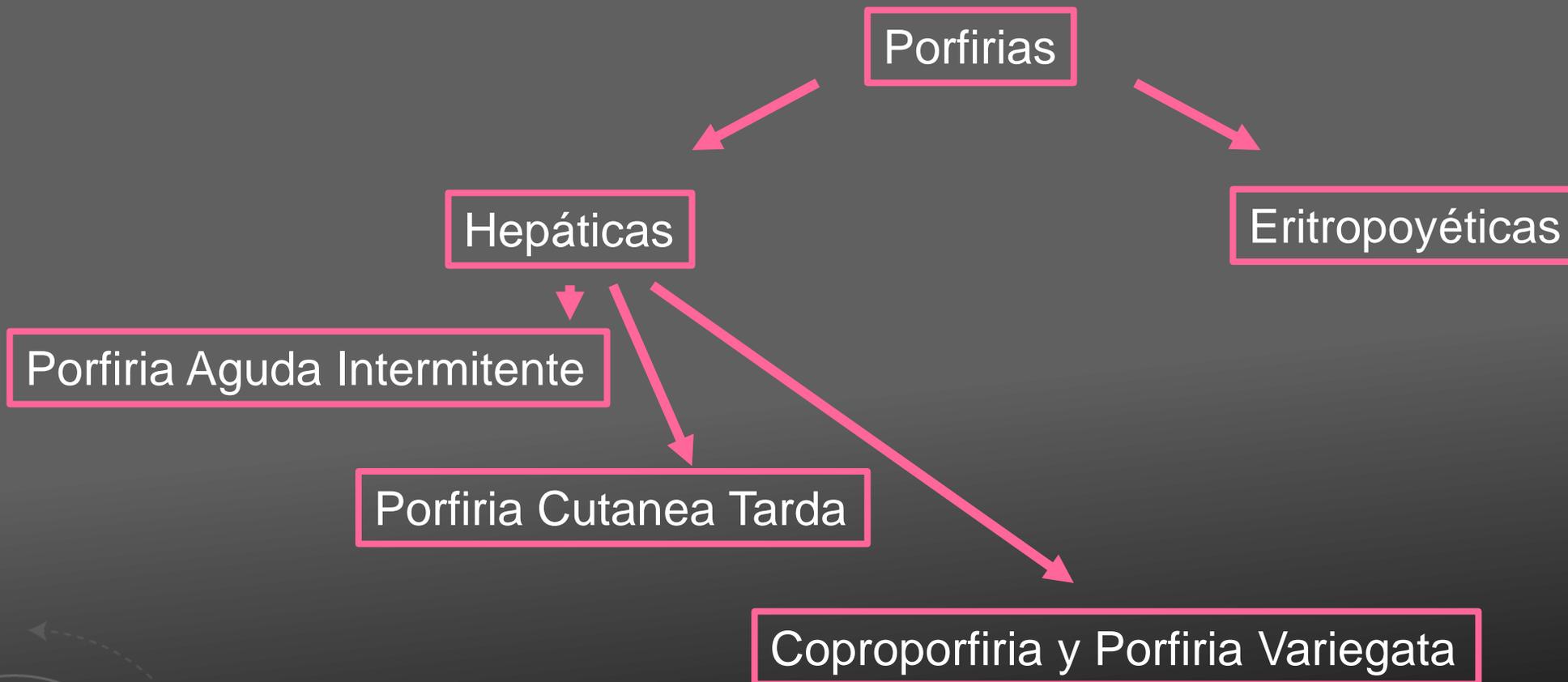
Hepáticas

Eritropoyéticas

Porfiria Aguda Intermitente

Porfiria Cutanea Tarda

Coproporfiria y Porfiria Variegata



PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

- Déficit de la enzima **porfobilinógeno desaminasa (PBG-D)**, por mutación en el gen que codifica la enzima hidroximetilbilano-sintetasa
- AD, con penetrancia incompleta y localizado en el cromosoma 11
- Menos del 10-20% de los portadores del gen mutado presentan síntomas clínicos de la enfermedad, la mayoría de los portadores permanecen asintomáticos
- La expresión de la enfermedad es más frecuente en mujeres entre 20 y 45 años, las crisis o ataque se presenta con cierta frecuencia durante el periodo premenstrual

PORFIRIA CUTANEA TARDA

- Disminución de la actividad de la enzima **Uroporfirinógeno descarboxilasa** hepática
- Existen formas familiares y esporádicas, la esporádica es la más frecuente (alrededor del 80% de los casos)
- En la PCT de tipo familiar la herencia es de carácter autosómico dominante
- Se suele manifestar con fotosensibilidad y lesiones dérmicas de comienzo tardío, hacia los 40-50 años de edad,

PORFIRIA VARIEGATA

- Se han detectado unas 77 mutaciones en el gen que codifica la síntesis de la enzima responsable la **Protoporfirinógeno oxidasa**,
- La mayoría de los portadores son asintomáticos, las manifestación son similares a la PIA, pero las crisis son menos graves y frecuentes
- Por la variedad de síntomas se la ha denominado “variegata”
- La concentración fecal de copro y protoporfirinas suelen ser aproximadamente iguales, a diferencia de lo que sucede en la Coproporfiria hereditaria, en la que se observa una presencia predominante o exclusiva de coproporfirina fecal

DESENCADENANTES

- La crisis aguda está provocada por situaciones que provocan un aumento de la demanda del grupo hemo en el organismo
- Barbitúricos – Primidona – Carbamacepina - Difenilhidantoina
- Alfametildopa – Pirazolonas- Carisoprodol - Piracinamida
- Ergotaminas - Progestágenos
- Anestésicos- Griseofulvina – Sulfonamidas
- Cambios hormonales: ciclo menstrual, embarazo
- **Ayuno**, alcohol,
- Infecciones, estrés, tabaco

LABORATORIO

- En las crisis: la eliminación urinaria de precursores PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido-delta-aminolevulínico) siempre es elevada, pero puede disminuir o incluso normalizarse en los períodos asintomáticos

TRATAMIENTO

- Infusión venosa de altas dosis de glucosa, ya que los carbohidratos frenan la actividad de la ALA-sintetasa, aunque sus efectos son lentos y no todos los pacientes responden favorablemente.
- Infusión de grupo hemo en vía central: la preparación de hemo exógeno (arginato) es sin duda más eficaz que la glucosa ya que permite la corrección del déficit de hemo y regula la actividad de la ALA-sintetasa, se debe usar precozmente (3-4 mg/kg/día durante cuatro días consecutivos)
- Administración de betabloqueantes (o beta bloqueadores), como el propanolol, capaces de frenar la hiperactividad simpática.

● Epilepsia mioclónica progresiva : cuadro caracterizado por:



EPILEPSIAS MIOCLÓNICAS PROGRESIVAS

- Representan < 1% de las epilepsias en centros especializados
- **Mioclonías**
 - fragmentarias, parcelares, masivas bilaterales, a menudo desencadenadas por la postura, la acción o estímulos externos como luz, sonido y tacto.
 - Son particularmente aparentes en la cara y en la musculatura distal de los miembros
 - Finalmente los pacientes pueden quedar confinados a una silla de ruedas y tener una muerte temprana

Algunas de las mioclonías parecen tener origen cortical, otras parecen ser reflejas reticulares originadas en el tronco encefálico

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

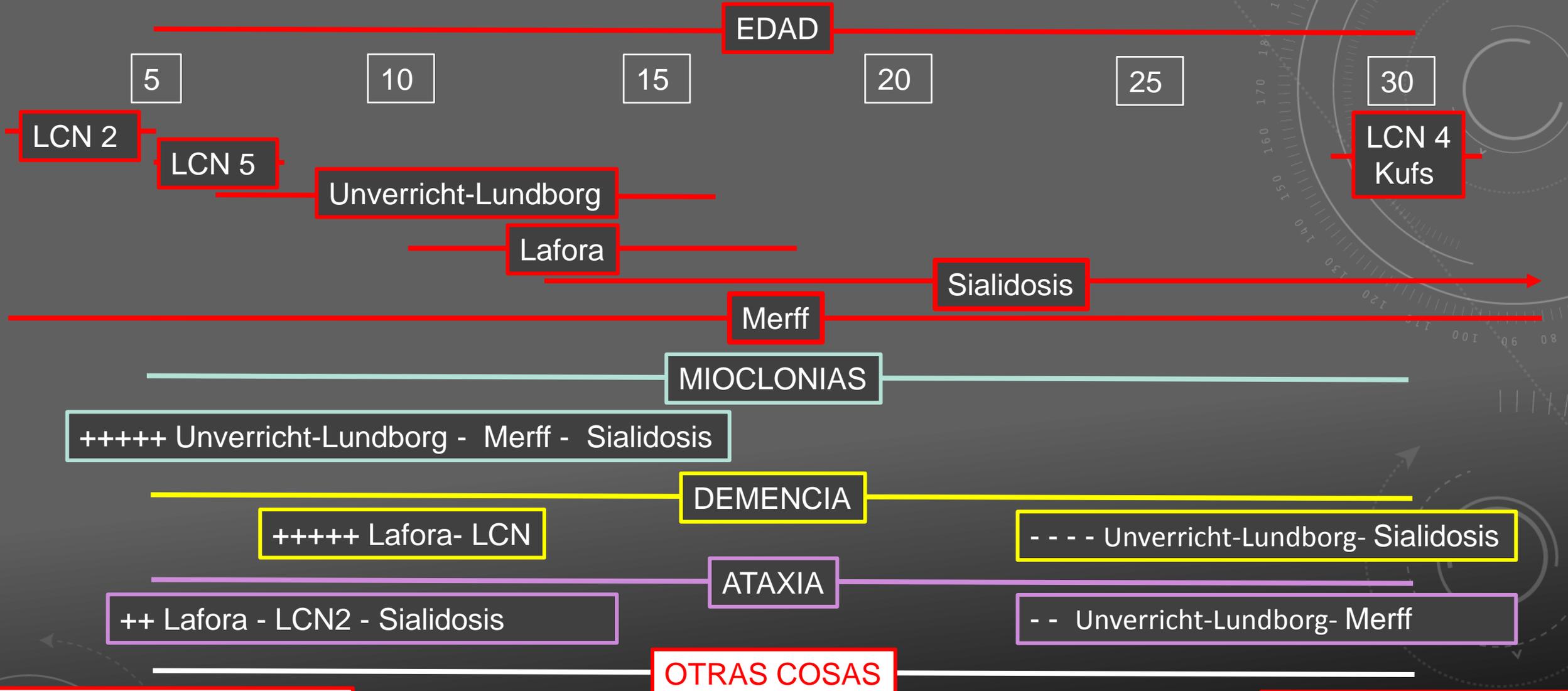
- Típicamente con EMJ, especialmente difícil al inicio de la enfermedad

ALERTAS:

- 1) deficit neurológico progresivo,
- 2) falla a la respuesta de fármacos anticonvulsivantes, y
- 3) actividad lenta en el EEG

- Encefalopatías progresivas con crisis, secundarias a:
 - Cuadros degenerativos como gangliosidosis, Niemann-Pick tipo C,
 - Huntington juvenil
 - Alzheimer
- Ataxias mioclónicas progresivas. afectan predominantemente adultos con ataxia progresiva, mioclonías, pocas o ninguna crisis generalizada y sin evidencia de demencia

Sospecha de EMP



Sordera-Atrofia óptica
Miopatía-lipomas axiales
Merff

Crisis Occipitales
Lafora

Fondo de Ojo
Deg.macular: LCN
Mancha rojo cereza: sialidosis

Dismorfias
Sialidosis- Merff

Neuropatía
Sialidosis
Distrofia Neuroaxonal

METODOS DIAGNOSTICO

EEG

- Lentificación progresiva, punta- onda 2 a 5 Hz predominantemente anterior y fotosensibilidad
- Espigas en region posterior o multifocal = Lafora
- Espigas en vertex = sialidosis,
- Activacion de actividad epileptiforme en sueño NoREM = sialidosis y LCN 2
- PEV gigantes con flash = LCN 2 y 4, en LCN 5 luego se atenuan
- Ausencia de ERG= LCN 2
- Respuesta a estimulación fótica desde los 7 a 10-11 años = LCN 5

Laboratorio

- Vacuolización de linfocitos = sialidosis y ciertos casos de LCN
- Aumento del lactato en sangre y LCR = MERFF
- Sialoligosacaridos en orina = sialidosis
- Deficiencia de α -N-acetilneuraminidasa criolabil en leucocitos o fibroblastos, TPP1 en leucocitos o cultivos de fibroblastos = LCN

Biopsia de piel y músculo

- Lafora = deposito de polisacaridos en celulas de los conductos de glandulas salivales
- LCN = inclusiones con subunidad C de la sintetasa de ATP mitocondrial sintetasa, proteina muy hidrofóbica, en glandulas secretorias de piel o recto
- MERFF = fibras rojas rasgadas en musculo, y detección de mitocondrias anormales en piel

Estudio Genético

GENETICA

- Sialidosis tipo I: AR – 6p 21.3 – Sialidasa 1
 - Deficiencia de α -N-acetil-neuraminidasa (NEU 1), debido a mutaciones en NEU 1 en el cromosoma 6
- Sialidosis tipo II: Tipo II: AR – 20 (Sialidasa)
 - ocurre principalmente en Japón; presenta deficit de NEU 1 y de β -galactosidase
- Unverricht-Lundborg: (EMP 1) AR, gen cistatina B (Cr 21q), Cr 1 asociada con edad mas joven
- Lafora: AR- EPM2A en cr 6q24 y 22 y EPM2B [comienzo adulto]

GENETICA

- Merff: Herencia materna, ADN mitocondrial, sustitución de una base en el nucleotido par 8344 del ADN mitocondrial, causando una sustitución A-por-G en el tRNA en muchas familias esto afecta mas el tRNA que las enzimas respiratorias lo cual podría explicar lo heterogeneos resultados de la evaluacion de las enzimas respiratorias
- MERRF= mutaciones autosómicas recesivas en el gen mitocondrial polimerasa γ (POLG) se han identificado en algunos casos de MERRF
- Screening para la mutación 8344 se debe solicitar primero, si negative solicitar ealuación mas extensa del DNA mitocondrial o de POLG

TRATAMIENTO

- Consejo genético: distinguir MERRF de herencia materna de las autosómicas recesivas: Unverricht-Lundborg, Lafora, sialidosis, y LNC
- Se puede extender a diagnóstico prenatal, lo cual permite dar un pronóstico adecuado
- Mioclonías: valproate y/o clonazepam,
- Barbitúricos en bajas dosis, Piracetam, Zonisamide y levetiracetam pueden ser bastante efectivas
- Fenitoina tiene efecto deletereo en Unverricht-Lundborg, y debe evitarse en todas ellas, como así también: carbamacepina, vigabatrina y gabapentina
- Terapia física