

The background features several technical diagrams and circular scales. On the left, there are concentric circles with tick marks and numbers, resembling a dial or a scale. Some numbers are 40, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, and 260. There are also dashed lines and arrows pointing in various directions, suggesting a complex technical or scientific theme.

# SÍNDROMES EPILEPTICOS ASOCIADOS A ENFERMEDADES RARAS

DRA. MARIA DEL CARMEN GARCIA

● Encefalitis inmuno mediadas: cuadro subagudo con:



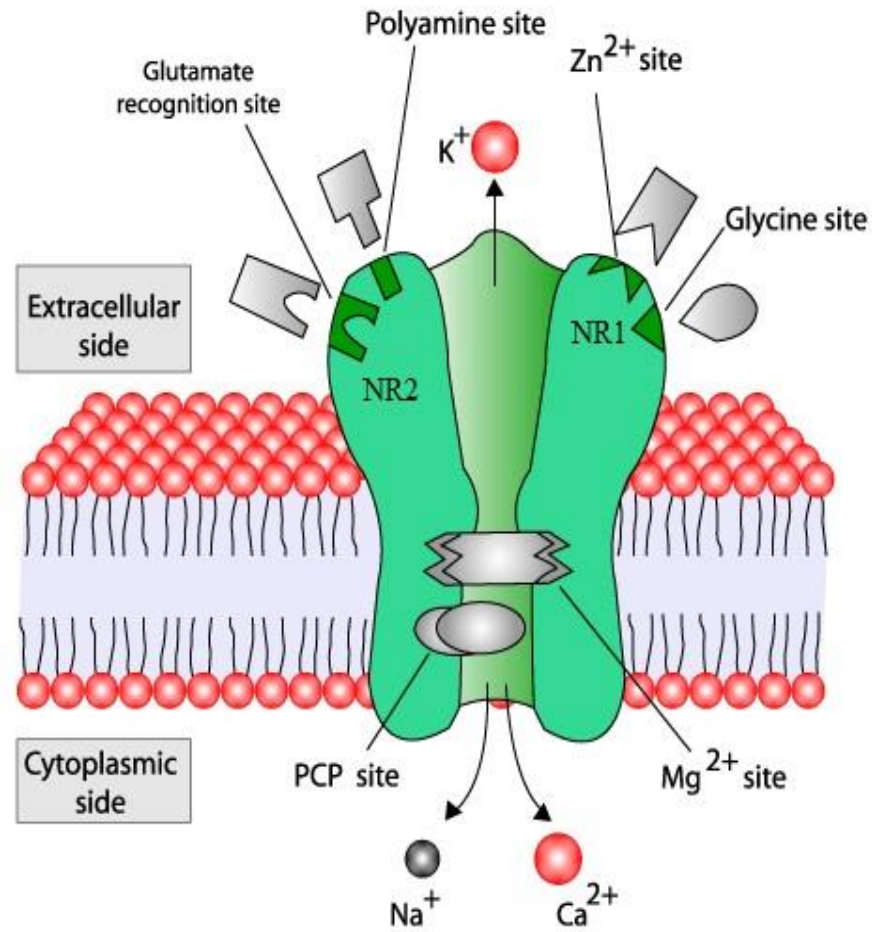
# ANTINMDA-R

- 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)

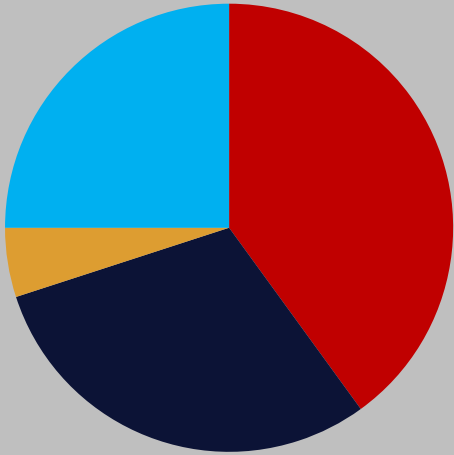


# ANTICUERPOS ANTI RECEPTORES DE GLUTAMATO ASOCIADOS A PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS

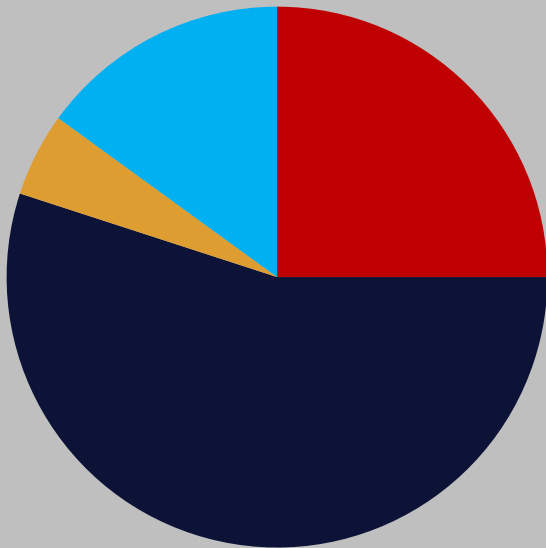
- Anti NMDA-NR 1: encefalitis límbica
- Anti NMDA–NR2: epilepsia – encefalitis límbica paraneoplásica, post HVS o asociada a enfermedades autoinmunes como Lupus- Sjogren, especialmente en relación a cuadros psiquiátricos
- Anti AMPA Glu R3: epilepsia
- Anti mGlu R5: encefalopatía límbica asociada a Linfoma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

# SÍNTOMAS DE INICIO SEGÚN EDAD

Menores de 12 años

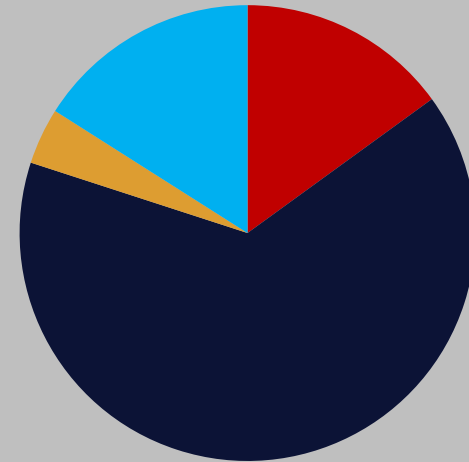


12 a 18 años

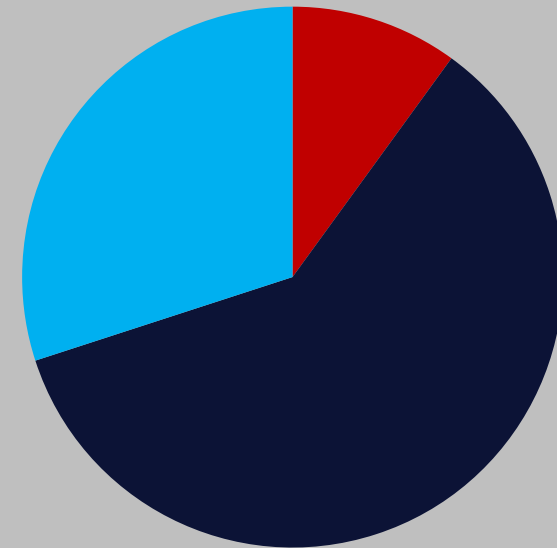


■ Crisis ■ Conducta ■ Mov Anorm ■ Cognición

18 a 45 años

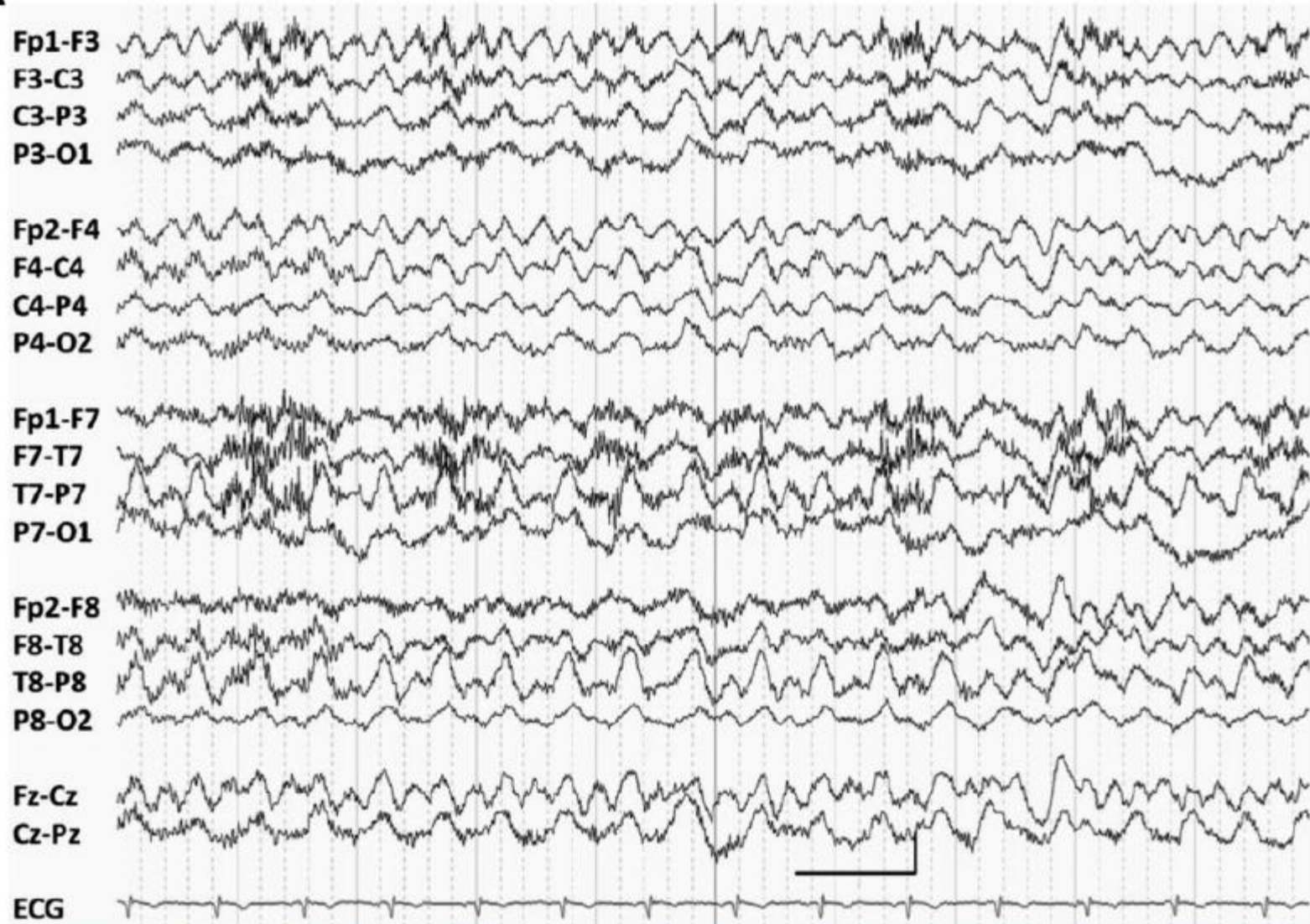


Mas de 45 años



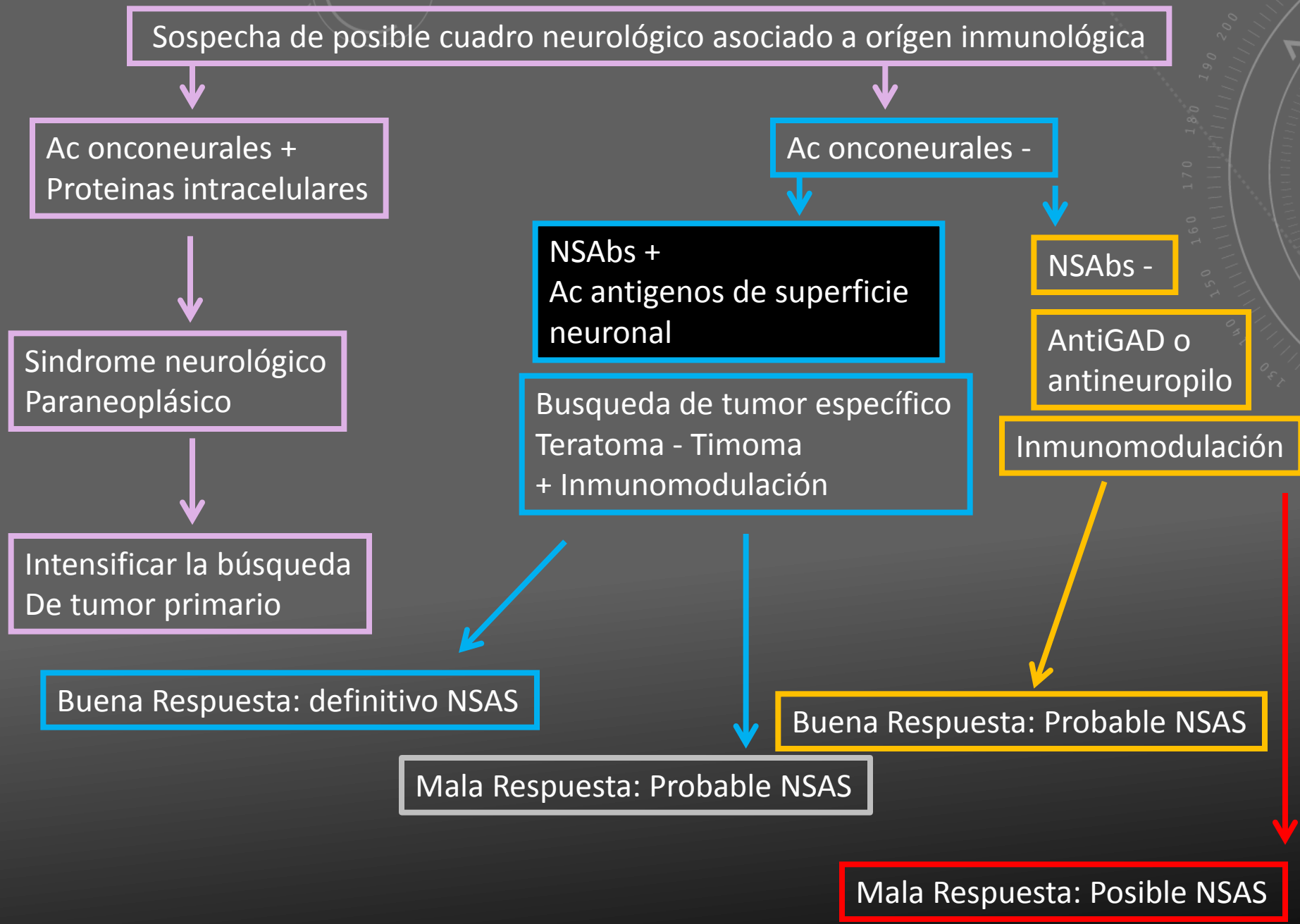
■ Crisis ■ Conducta ■ Cognición

- 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

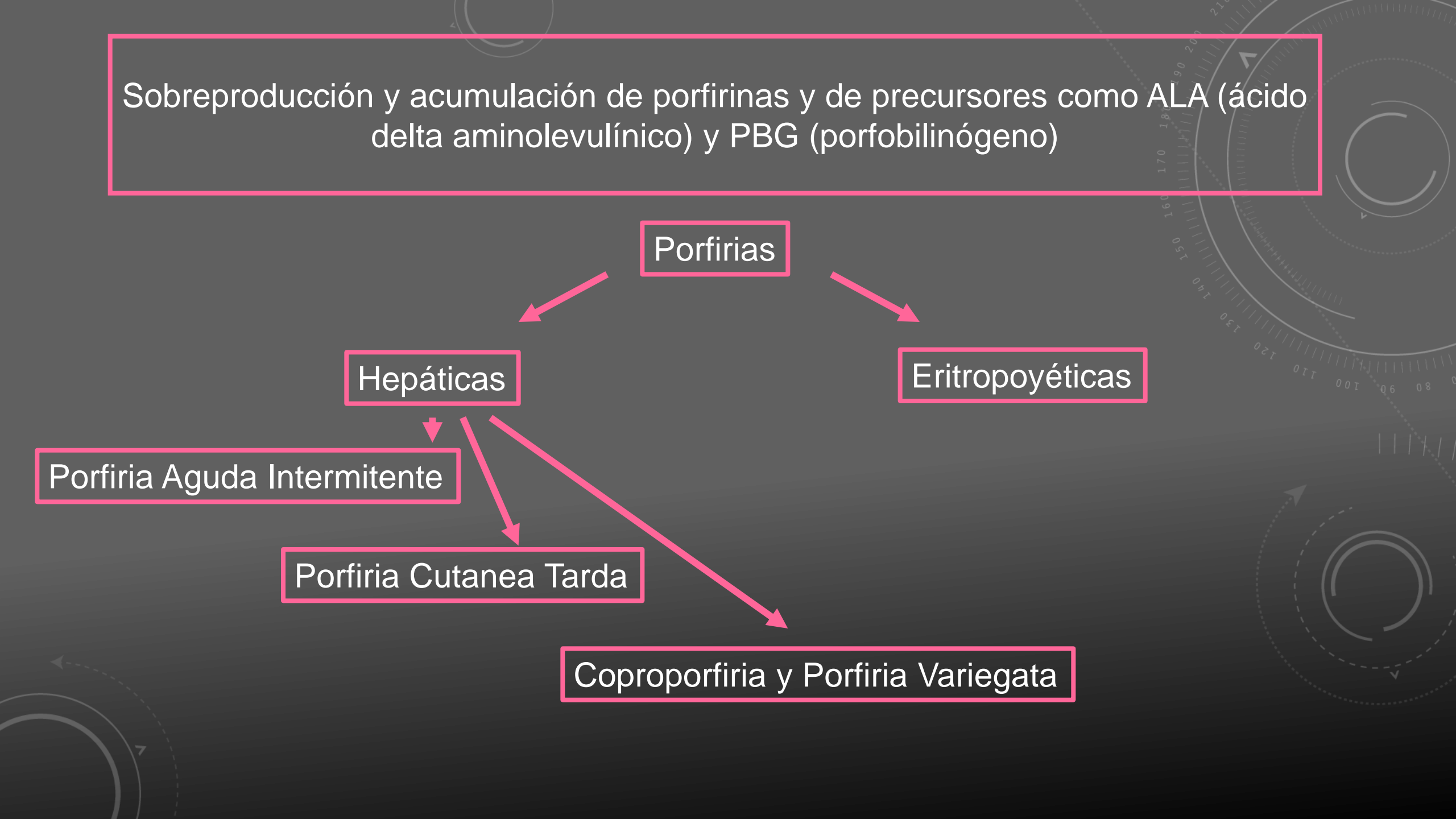
Hepáticas

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

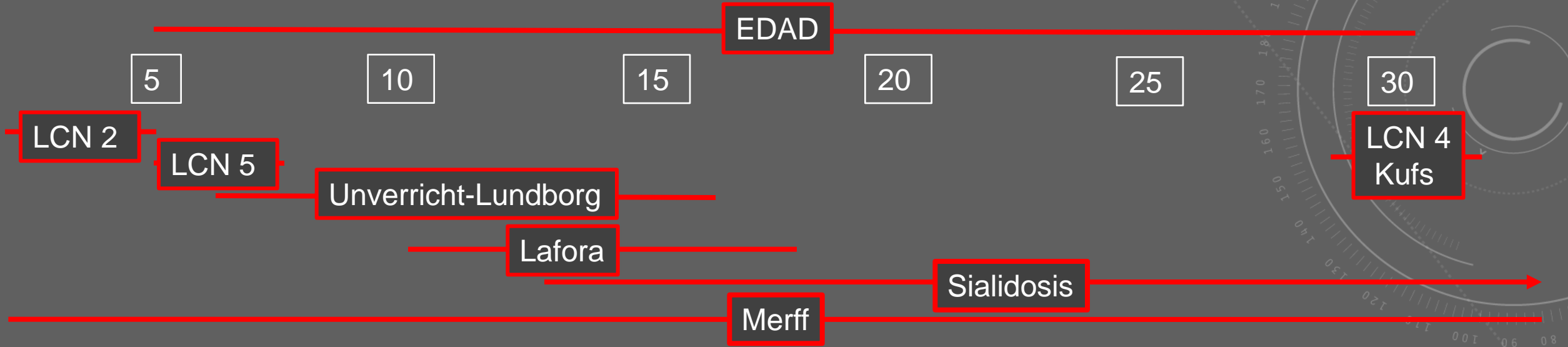
- Típicamente con EMJ, especialmente difícil al inicio de la enfermedad

## 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



## MIOCLONIAS

+++++ Unverricht-Lundborg - Merff - Sialidosis

## DEMENCIA

+++++ Lafora- LCN

- - - - Unverricht-Lundborg- Sialidosis

## ATAXIA

++ Lafora - LCN2 - Sialidosis

- - Unverricht-Lundborg- Merff

## OTRAS COSAS

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\beta$ -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 nucleótido 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  $\gamma$  (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