

ANTE UN CASO DE ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

¿QUÉ HACEMOS CON LOS HERMANOS?

AUTORA: ANA MURILLO
MARTÍNEZ (R3)

TUTOR: OSCAR MANRIQUE
MORAL



OBJETIVOS

Repasar
características
clínicas

Conocer
particularidades
de la genética

ÍNDICE



CASO CLÍNICO



INTRODUCCIÓN



MANIFESTACIONES CLÍNICAS



PRUEBAS DIAGNOSTICAS



TRANSMISIÓN GENETICA



CONCLUSIONES



BIBLIOGRAFÍA



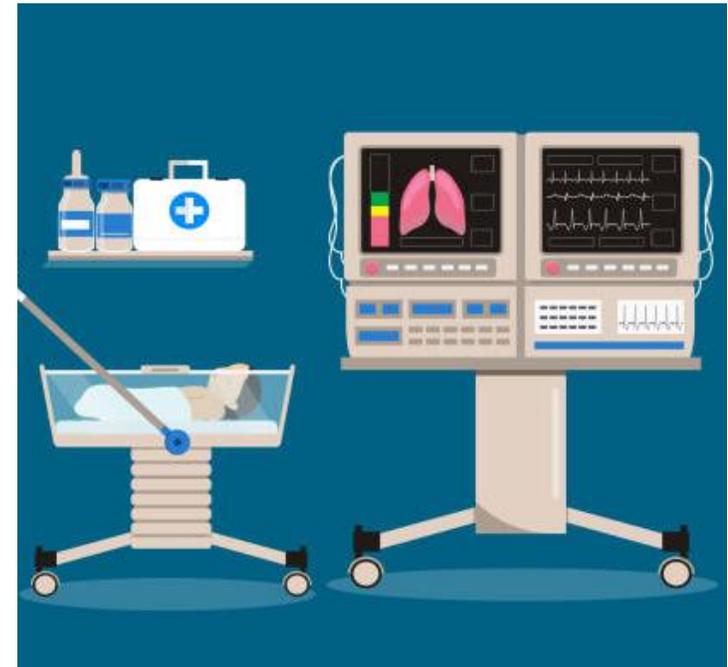
CASO CLÍNICO

Lactante mujer de 3 meses que ingresa por insuficiencia respiratoria aguda.

AP: Hipotonía a estudio, en seguimiento por Rehabilitación.

AF: Hipotonía en época de lactante de 2 primos de la madre, actualmente asintomáticos

EF: Presenta hipotonía generalizada, poco reactiva. Mala dinámica respiratoria con tiraje subcostal, AP con buena entrada de aire



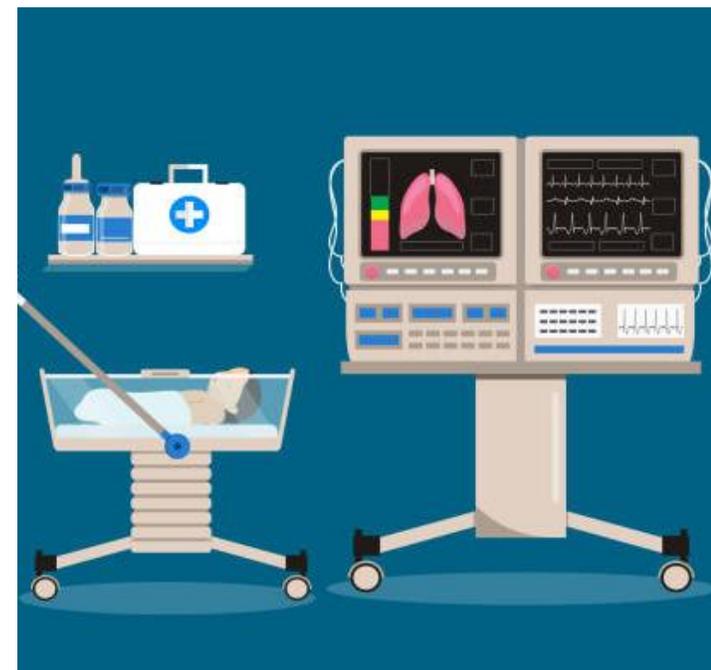
CASO CLÍNICO

Se procede a intubación. Mantiene ciclo respiratorio irregular, con apneas y sin uso de musculatura intercostal; presenta únicamente movimiento diafragmático

Al 6º día ingreso aparecen hipoglucemias, acidosis metabólica y niveles de lactato que llegan a 15

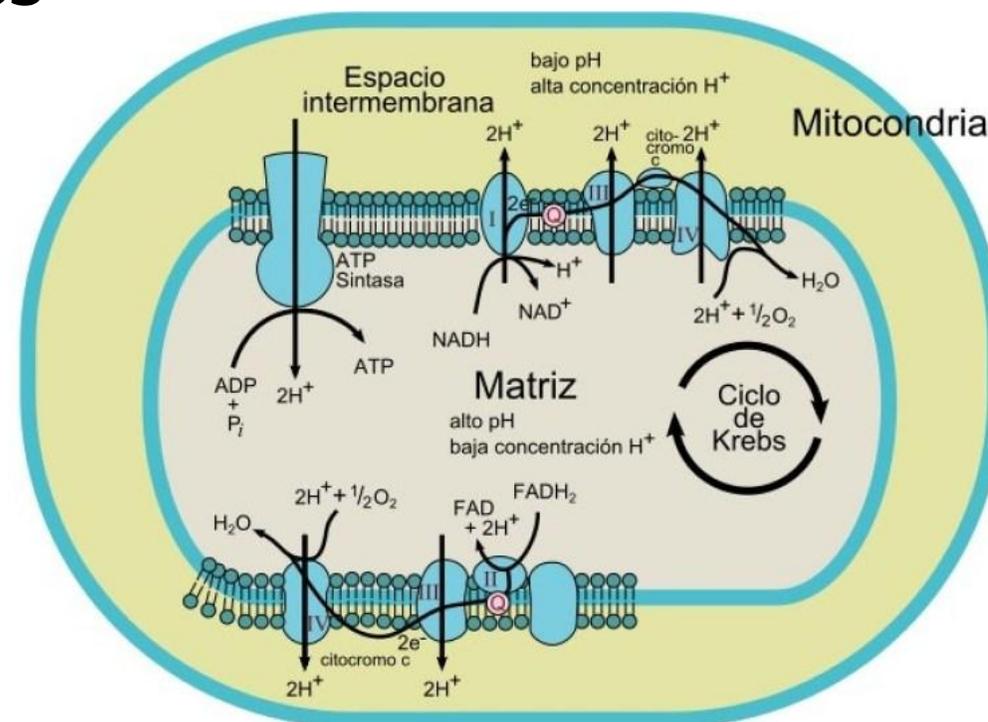
Se sospecha enfermedad metabólica y se inicia estudio

A pesar de tratamiento de soporte, presenta empeoramiento progresivo con datos clínicos de hipoxia tisular. Fallece pendiente estudio genético

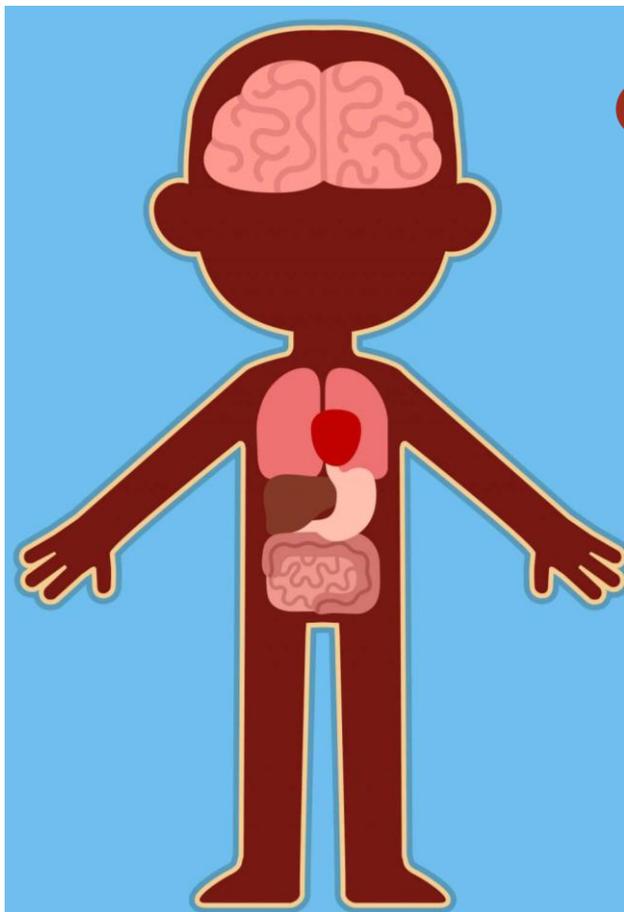


INTRODUCCIÓN

- Trastornos **multisistémicos progresivos** causados por disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial
- Afectan principalmente tejidos con alta demanda energética (SNC, músculo, corazón...)
- Presentación clínica variable, desde la infancia hasta la edad adulta



MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Encefalopatía, convulsiones, regresión del desarrollo, ictus mitocondriales (MELAS), ataxia cerebelosa, demencia, psicosis, migrañas recurrentes



Oftalmoplejía externa progresiva (CPEO): ptosis, parálisis ocular, neuropatía óptica

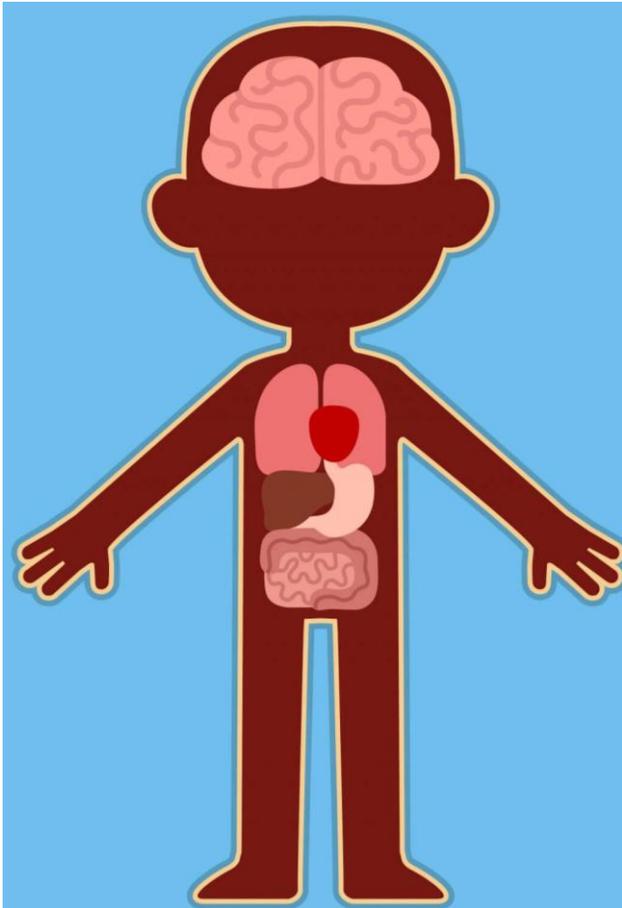


Sordera neurosensorial

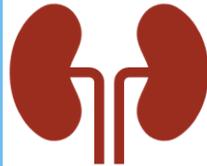


Arritmias, bloqueo AV

MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Debilidad proximal, intolerancia al ejercicio



Síndrome de Fanconi, insuficiencia renal



Pseudo-obstrucción, fallo hepático, pancreatitis



Diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, talla baja



Acidosis láctica, hipoglucemia, hipermetabolismo en estrés

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Sospecha clínica: Pruebas primer nivel

- Lactato, piruvato, cuerpos cetónicos en sangre y LCR (elevación lactato, cociente lactato/piruvato; más en LCR)
- Gasometría arterial (acidosis láctica)
- Creatinquinasa (CK): normal o algo elevada
- Perfil de aminoácidos y ácidos orgánicos

Confirmación funcional

- Electrodiagnóstico (EMG, EEG, ecocardiograma)
- Espectroscopía por RM: picos de lactato cerebral
- Biopsia muscular

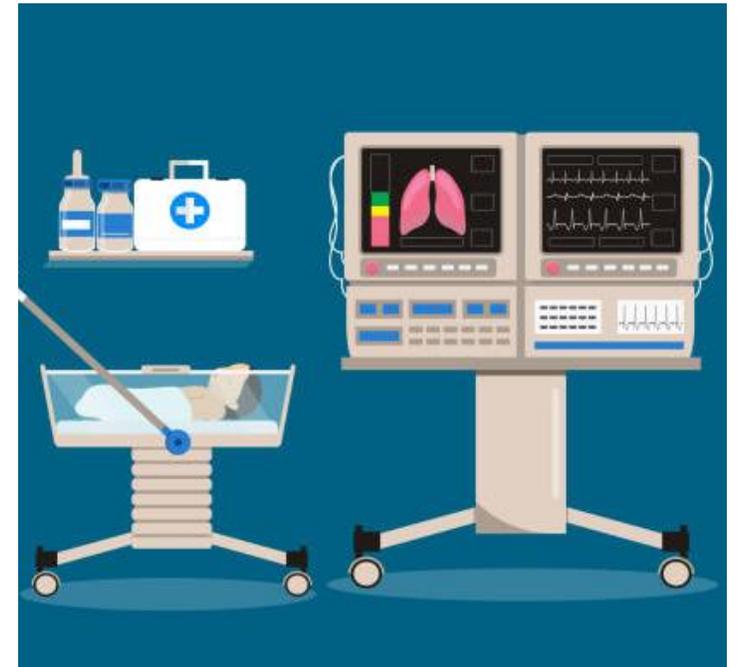
Diagnóstico definitivo

- ADN nuclear (ADNn): genes mitocondriales nucleares
- Paneles genéticos o exoma completo (NGS)
- ADN mitocondrial (ADNmt): mutaciones puntuales, deleciones.
Genoma mitocondrial

CASO CLÍNICO

Se detecta variante m.14674T>C en homoplasmia (99,60%) que codifica para una enfermedad con penetrancia del 30%. Madre portadora con homoplasmia 90%, hermano de 8 años portador y asintomático

Tras la obtención de resultados se realiza consejo genético, estando la madre embarazada de nuevo. Se realiza estudio de ADN fetal en la semana 26 de gestación y se objetiva variante patogénica en homoplasmia



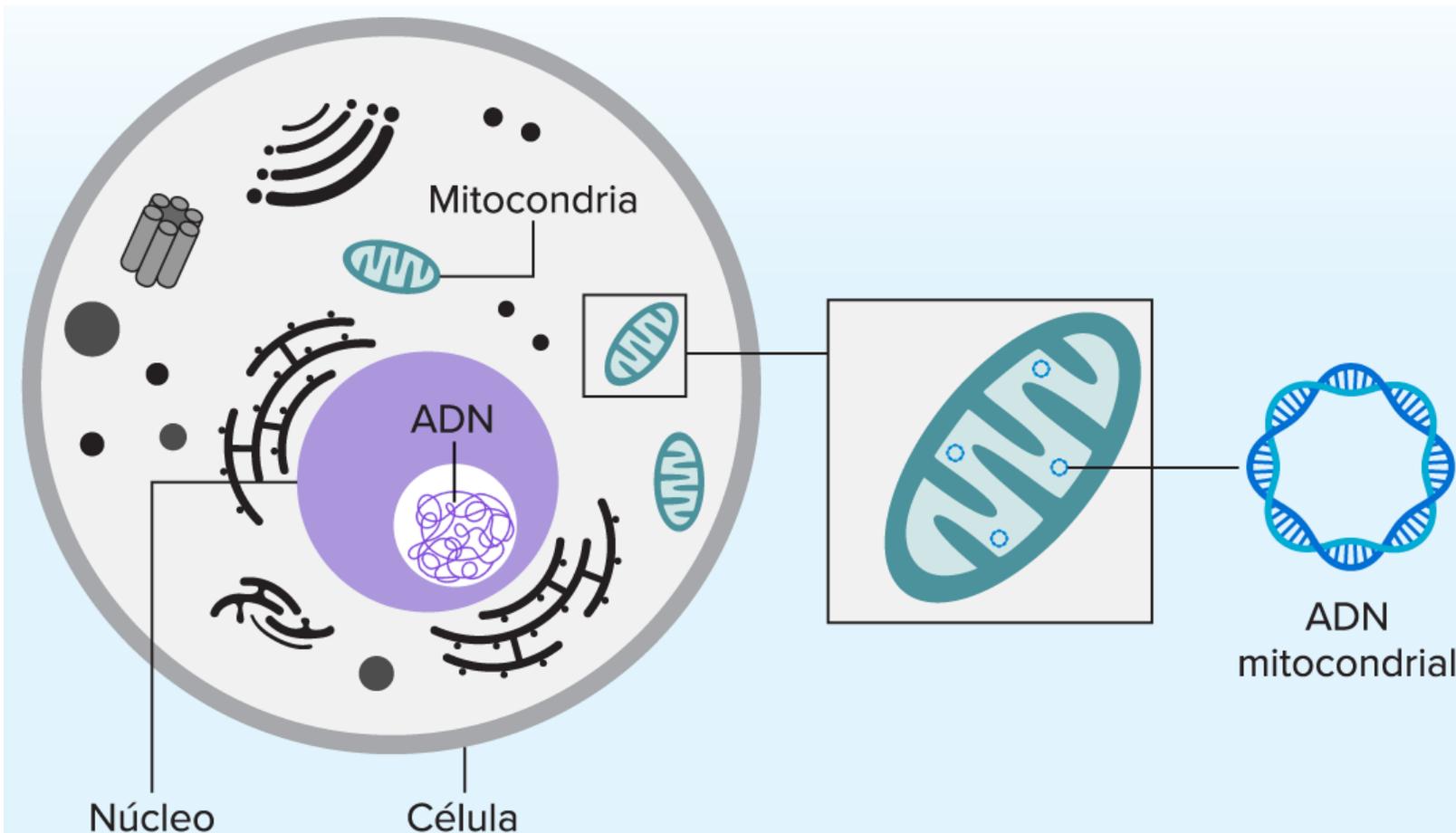
CASO CLÍNICO

Se detecta variante m.14674T>C en **homoplasmia** (99,60%) que codifica para una enfermedad con **penetrancia** del 30%. Madre portadora con homoplasmia 90%, hermano de 8 años portador y asintomático

Tras la obtención de resultados se realiza consejo genético, estando la madre embarazada de nuevo. Se realiza estudio de ADN fetal en la semana 26 de gestación y se objetiva variante patogénica en **homoplasmia**



TRANSMISIÓN GENÉTICA



Un 25% de las enfermedades mitocondriales se deben a mutaciones en el **ADN mitocondrial**

- Circular
- Libre de una envoltura nuclear
- DNA no empaquetado en cromatina

TRANSMISIÓN GENÉTICA

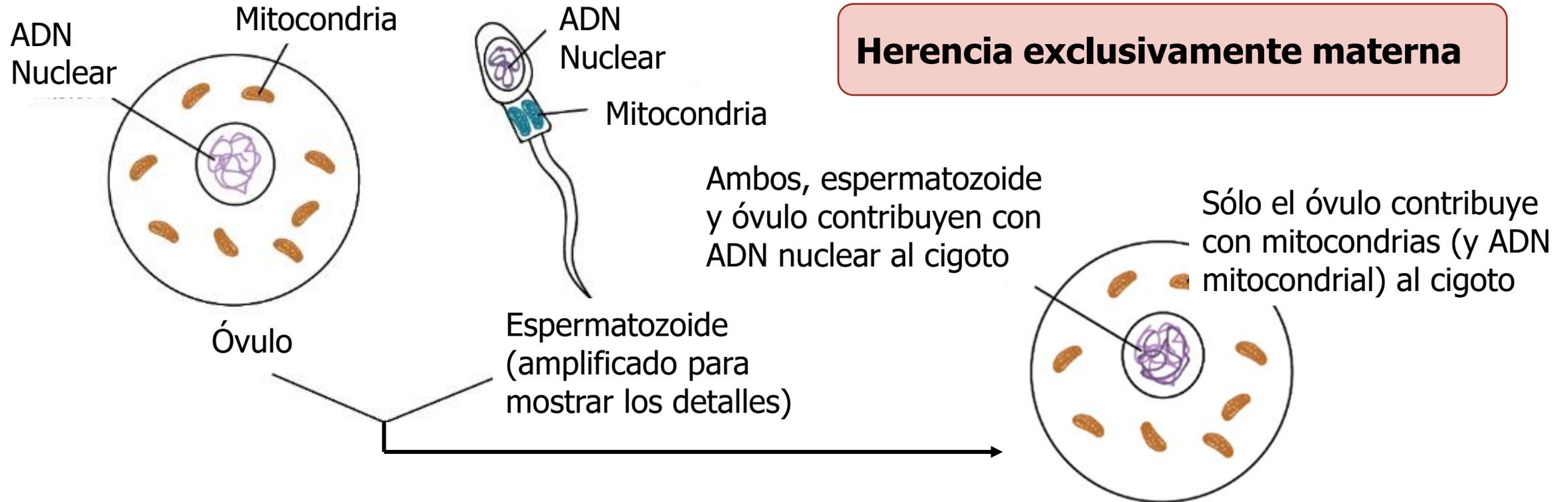
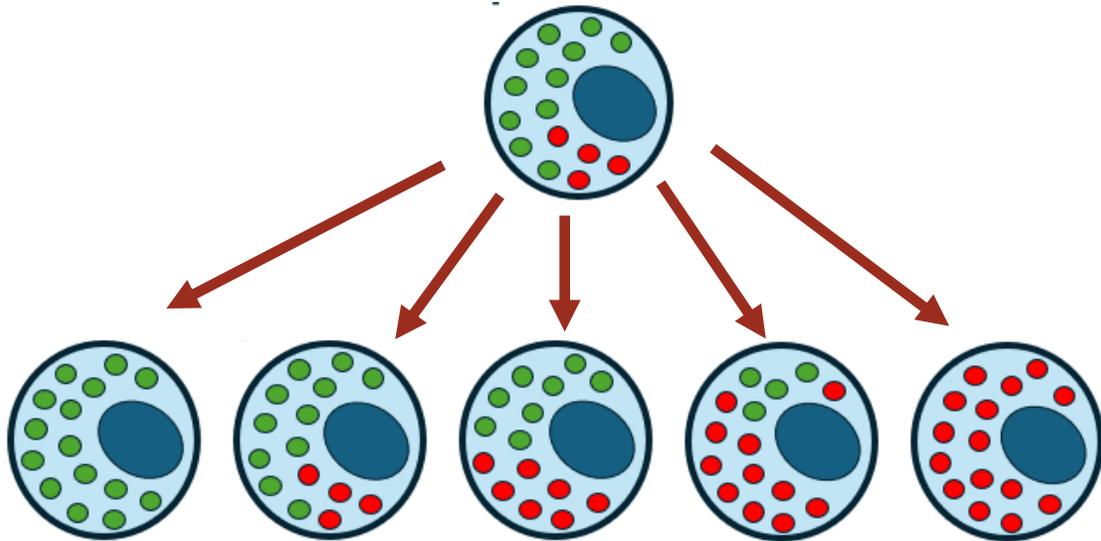


Imagen obtenida de <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/heredity/non-mendelian-genetics/a/mitochondrial-and-chloroplast-dna-inheritance>

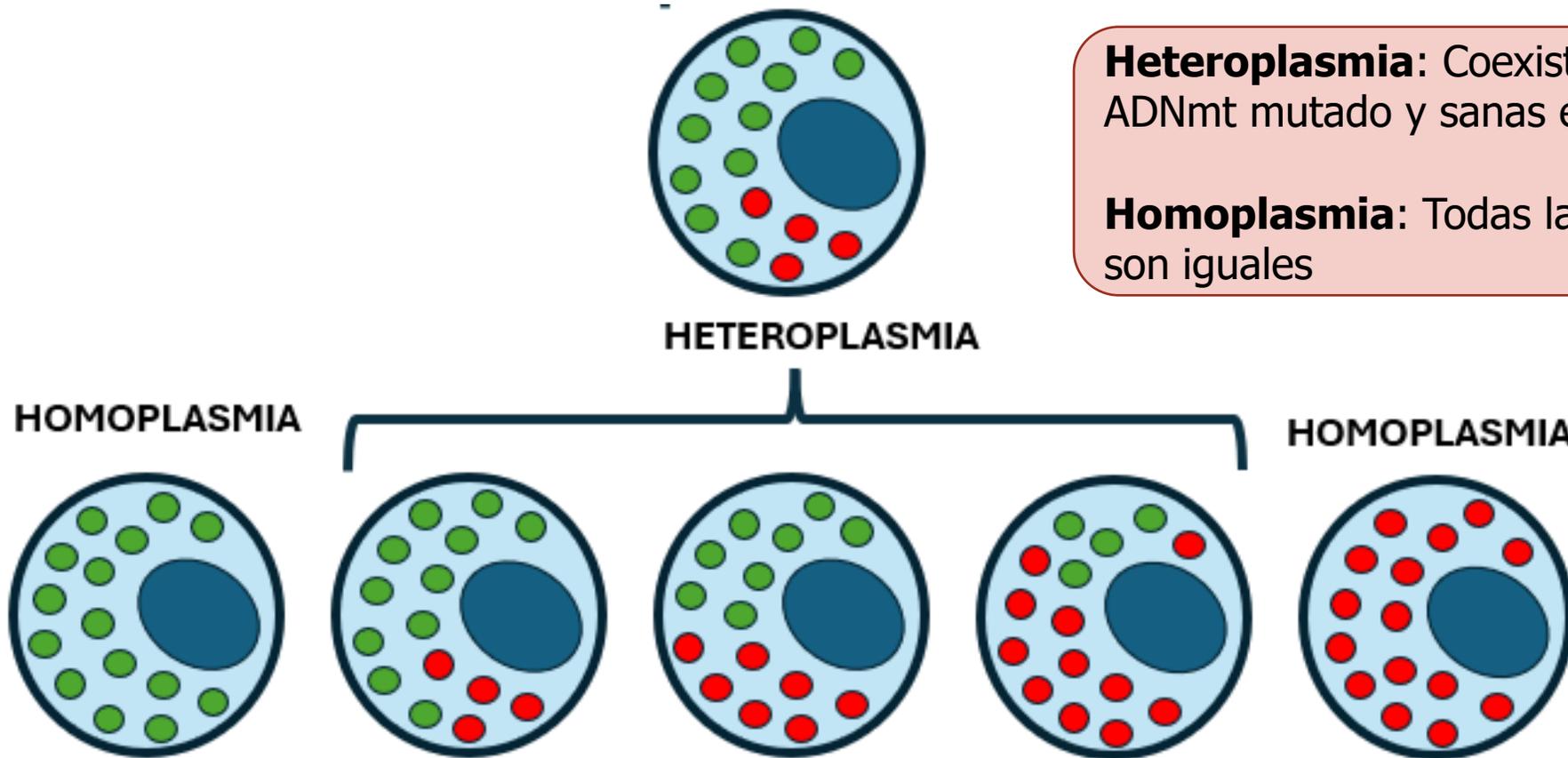
TRANSMISIÓN GENÉTICA



Deriva genética:

- Durante la división celular, múltiples copias del ADN mitocondrial (mtDNA), presentes en cada mitocondria, se replican y se distribuyen aleatoriamente entre las nuevas mitocondrias formadas
- Posteriormente, estas mitocondrias se reparten al azar entre las dos células hijas
- Este proceso es una característica distintiva de las mitocondrias, ya que carecen del control estricto de segregación que sí se aplica durante la replicación de los 46 cromosomas del núcleo celular

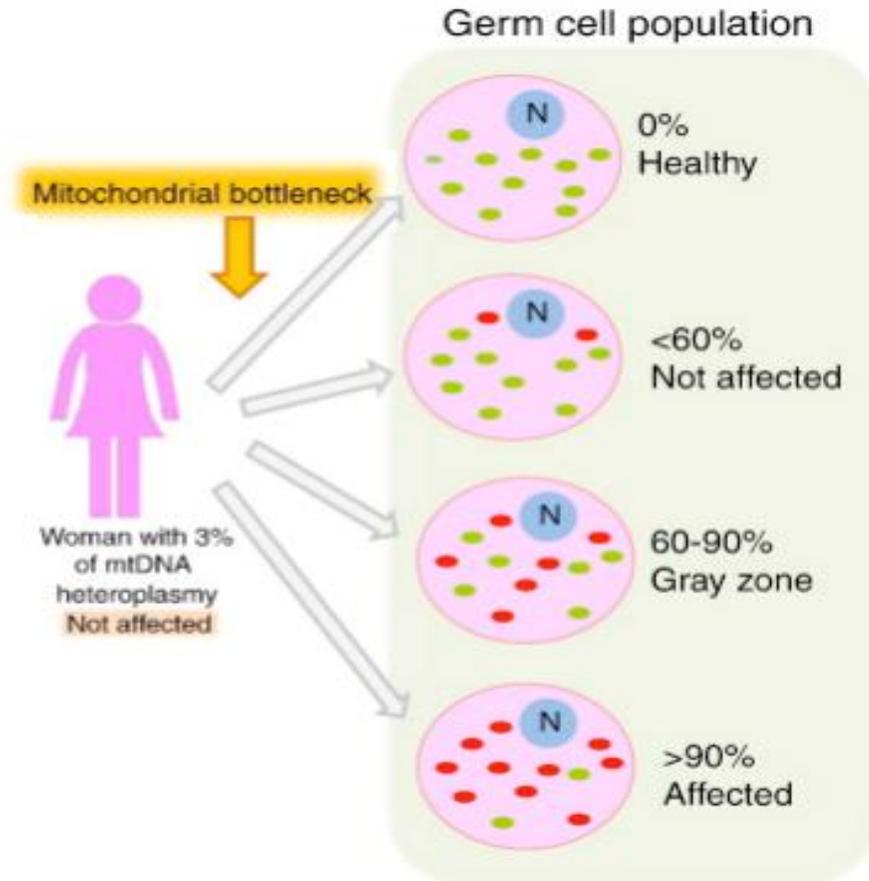
TRANSMISIÓN GENÉTICA



Heteroplasma: Coexistencia de copias de ADNmt mutado y sanas en una misma célula

Homoplasma: Todas las copias de ADNmt son iguales

TRANSMISIÓN GENÉTICA



El porcentaje de ADNmt mutado/ heteroplasma puede variar entre individuos de una misma familia y entre órganos y tejidos de un mismo individuo

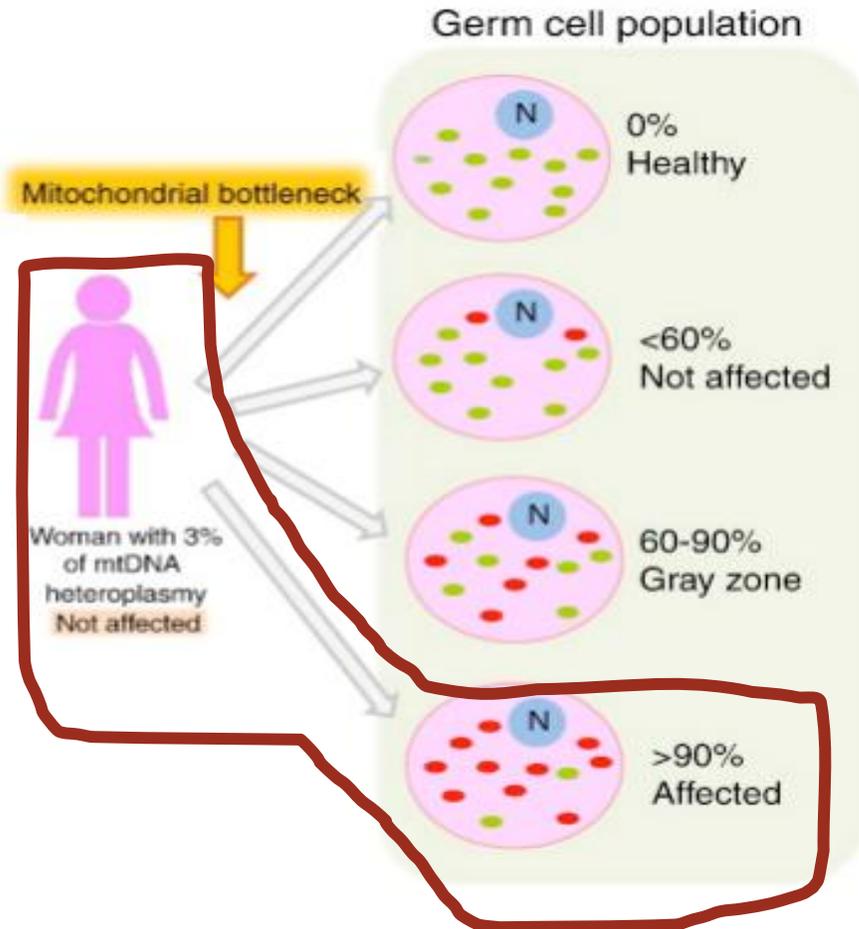
Efecto umbral:

Porcentaje de heteroplasma a partir del cual se desarrollan síntomas.

- Leves moderados a partir del 30-60%
- Graves a partir de 60-90%

Cada tejido tiene un umbral distinto según su demanda energética (más bajo en cerebro y músculo)

TRANSMISIÓN GENÉTICA



En homoplasma la expresión clínica dependerá del tipo de mutación

Penetrancia: proporción de individuos con una mutación que presentan la enfermedad. Puede ser incompleta: no todos los portadores de la mutación están enfermos

Expresividad: variación en la gravedad o características de los síntomas entre diferentes individuos que sí presentan la enfermedad

TRANSMISIÓN GENÉTICA

¿Qué hacemos con los hermanos?

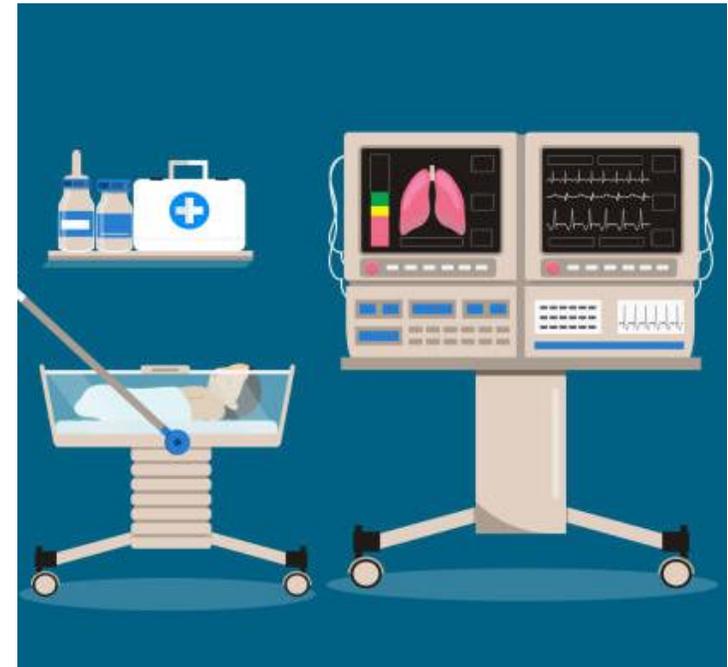
Las particularidades genéticas de estos casos hacen difícil prever y prevenir la herencia

Estudio genético dirigido y realizar seguimiento clínico y analítico, individualizando cada caso

CASO CLÍNICO

Nace varón a las 39+8 semanas de gestación, hipotónico, sin llanto, se aplica VPPI y recupera tono al primer minuto de vida

Gasometría capilar muestra láctico secundariamente elevado que corrige sólo. Permanece estable y asintomático, se programa seguimiento clínico y analítico al mes de vida. Permanece estable



CONCLUSIONES

- Las enfermedades mitocondriales son multisistémicas y progresivas
- La clínica afecta a tejidos consumidores de energía (cerebro, corazón, músculos...)
- 25% enfermedades mitocondriales se deben a mutaciones del ADN mitocondrial
- La herencia mitocondrial: es exclusivamente materna. Presenta deriva genética.
- La heteroplasmia es la presencia de mitocondrias con ADN mutado y no mutado en una misma célula.
- El umbral es la proporción mínima de mitocondrias mutadas necesaria para que se manifieste la enfermedad
- La homoplasmia es que todas las mitocondrias de una célula tienen el mismo tipo de ADN (todo mutado o todo sano). Las mutaciones homoplásmicas pueden no ser patológicas o tener expresión más uniforme. La penetrancia es la proporción de individuos con una mutación que presentan la enfermedad o rasgos clínicos. Puede ser incompleta: no todos los portadores de la mutación están enfermos.
- Debido a las particularidades genéticas es difícil prever y prevenir la herencia mitocondrial, por lo que, ante un caso, se recomienda estudio genético dirigido y seguimiento clínico y analítico

BIBLIOGRAFÍA

- Rahman S. Mitochondrial disease in children. J Intern Med. 2020;287(6):609-33
- Bellusci M, Paredes-Fuentes AJ, Ruiz-Pesini E, Gómez B; MITOSPAIN Working Group; Martín MA, Montoya J, Artuch R. The Genetic Landscape of Mitochondrial Diseases in Spain: A Nationwide Call. Genes (Base). 2021; 12(10): 1590

ANTE UN CASO DE ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

¿QUÉ HACEMOS CON LOS HERMANOS?

ANA MURILLO MARTÍNEZ
(R3)

CORREO:
ANNA.MMLT98@GMAIL.COM