

III JORNADAS DE ENFERMEDADES DE LOS NEUROTRANSMISORES

Encuentro de familias, investigadores y profesionales

Inscríbete
hasta el 20
de septiembre

Centro CREER
- Burgos -
12 de octubre
De 10 a 18:30h.

Inscripción: info@deneu.org
Más información: www.deneu.org

c/ Bernardino Obregón, 24
09001 Burgos



Sospecha clínica de los errores congénitos de los neurotransmisores y métodos de diagnóstico

Rosario Domingo Jiménez y Salvador Ibáñez Micó
Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario V.
Arrixaca.
IMIB-Arrixaca. Murcia

Arrixaca
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca"

IMIB-Arrixaca
Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria



COMPLEJIDAD DE LAS ENFERMEDADES DE LOS NT

Los millones de sinapsis se integran en circuitos

Un neurotransmisor puede actuar en uno o más circuitos

Los circuitos tienen relaciones entre sí

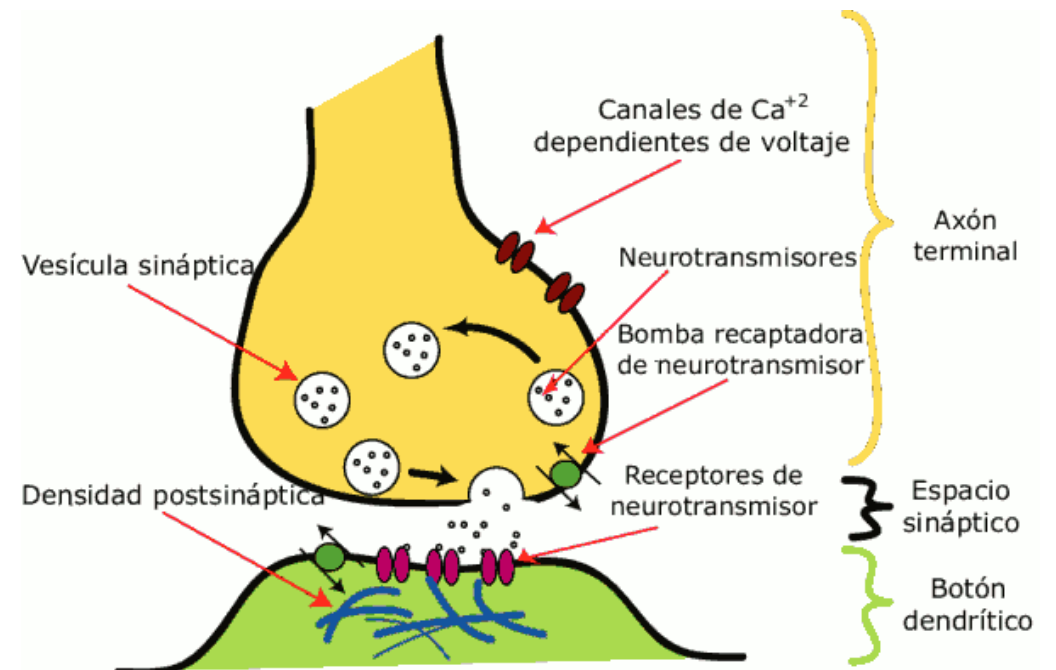
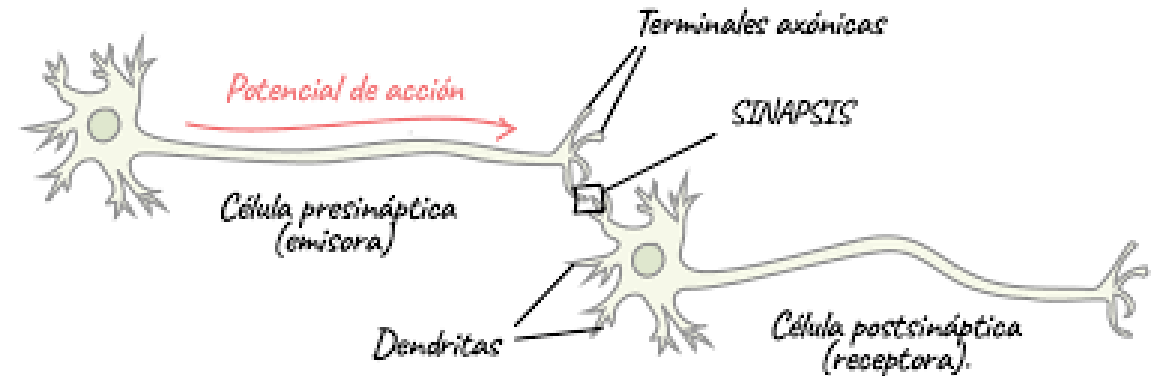
Los NT responden a la influencia de condicionantes fisiológicos y patológicos

Las sinapsis no son estáticas sino que están provistas de la capacidad de cambiar: plasticidad cerebral

¿Qué es un neurotransmisor?

Los NT convencionales son sustancias químicas que:

1. Se sintetizan en la neurona.
2. Presentes en la terminal presináptica, se liberan en las sinapsis para ejercer una acción determinada en la neurona posináptica.
3. Si se administra como fármaco en cantidades suficientes, debe reproducir la acción de la molécula liberada endógenamente.
4. Una vez finalizada su acción, debe existir un mecanismo específico para su eliminación del espacio sináptico.



Generalidades de los neurotransmisores

- TIPOS:
 - Aminoácidos: glicina, glutamato, GABA
 - **Aminas biógenas: catecolaminas, dopamina, serotonina** (esta comunicación está orientada principalmente a este grupo).
 - Neuropeptidos: oxitocina, vasopresina, orexinas
 - NT atípicos
- **Trastornos hereditarios de los NT** son enfermedades metabólicas raras producidas por afectación de:
 - biosíntesis, degradación o transporte de los NT o sus cofactores esenciales como tetrabiopterina /BH4, B6)
- Los síntomas pueden superponerse entre algunas de las entidades.
- Clínica muy variable y puede mimetizar enfermedades de otro tipo.

CLÍNICA

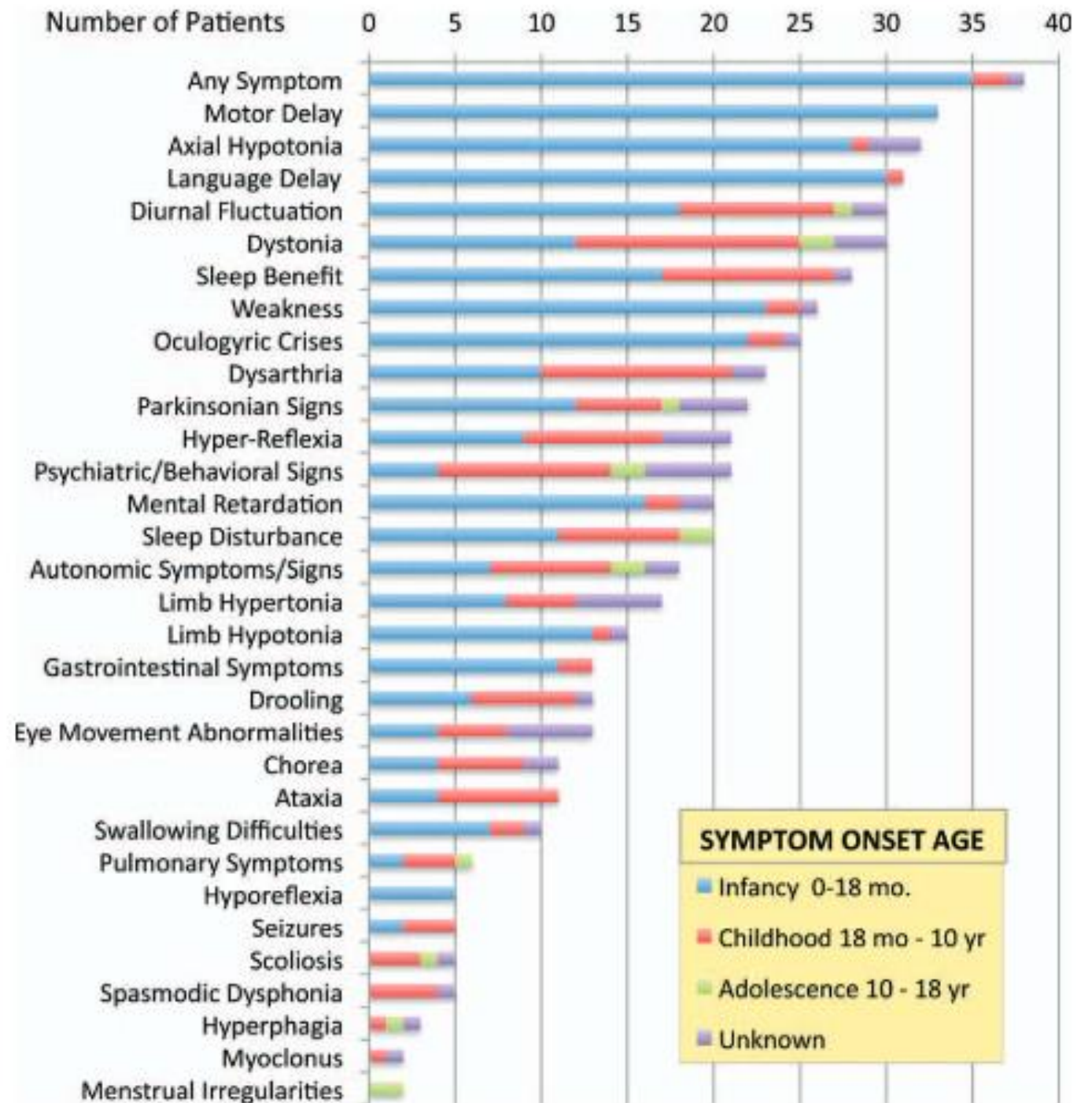
Publicaciones de revisiones clínicas multicéntricas nos han hecho conocer la historia natural de las enfermedades y hacen patente la variabilidad.

Ej. Deficiencia sepiapterina reductasa

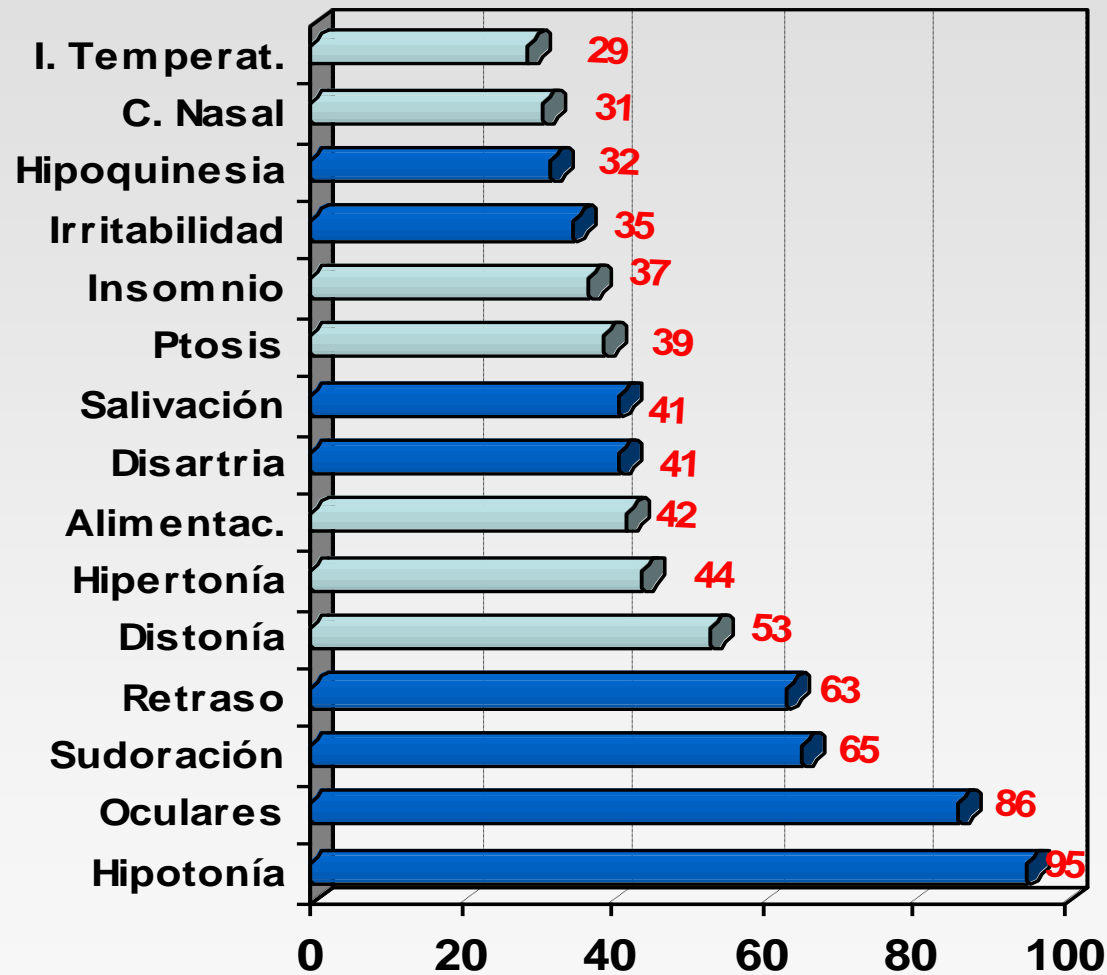
43 pacientes

Sepiapterin Reductase Deficiency: A Treatable Mimic of Cerebral Palsy.

Friedman J. et al. Ann Neurol. 2012



Clínica de la deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC)



Revisiones clínicas multicéntricas, nos permiten comparar nuestros casos y expandir el espectro clínico.

➡ Presentes en un caso atendido por nosotros

➡ No presentes

78 pacientes

Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Brun et al. Neurology 2010

PRESENTACIÓN CLÍNICA

- GRAVES:
 - Encefalopatía precoz
 - Crisis epilépticas
 - Parálisis cerebral
- Hipotonía. Retraso psicomotor
- Trastornos del movimiento:
 - Hipoquinesia. Parkinsonismo.
 - Distonía, rigidez, corea, temblor, coreoatetosis, disquinesias complejas
- Fluctuación diurna
- Disfunción bulbar
- Trastornos autonómicos

Buscar síntomas/signos distintivos
Mantener alto grado de sospecha

Encefalopatía epiléptica neonatal. Ej hiperglicinemia NK

Diagnóstico diferencial

- Encefalopatías adquiridas pre/perinatal: PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL
- ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA INFANTIL PRECOZ (82 Entradas en OMIM 3 oct 2019)
- ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO detectables en el cribado neonatal y otros

Sospecha de enfermedad NT

- Historia clínica y examen físico. Antecedentes gestación y perinatal
- Síntomas acompañantes: alteración movimientos, coma...
- Epilepsias con características atípicas para el síndrome epiléptico sospechado
- En general, RM normal o con hallazgos específicos
- Alteración LCR sugestivo diagnóstico

Espectro clínico en encefalopatía por glicina


Encefalopatía epiléptica neonatal (incluso prenatal)



Lactante con epilepsia grave (hipsarritmia, focales)



Niño con afectación cognitiva, trastorno de movimiento (oculares) y delirio



Adulto paraparesia espástica y atrofia óptica

Hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor “inespecífico” del lactante

Diagnóstico diferencial

- Encefalopatías adquiridas
 - Ej. hipoxia/isquemia perinatal
- Encefalopatías genéticas
 - Ej. síndromes dismorfológicos
- Enfermedades neuromusculares
 - Ej. atrofia muscular espinal
- Otros errores congénitos del metabolismo.
 - Ej. una enfermedad mitocondrial

Sospecha de enfermedad NT

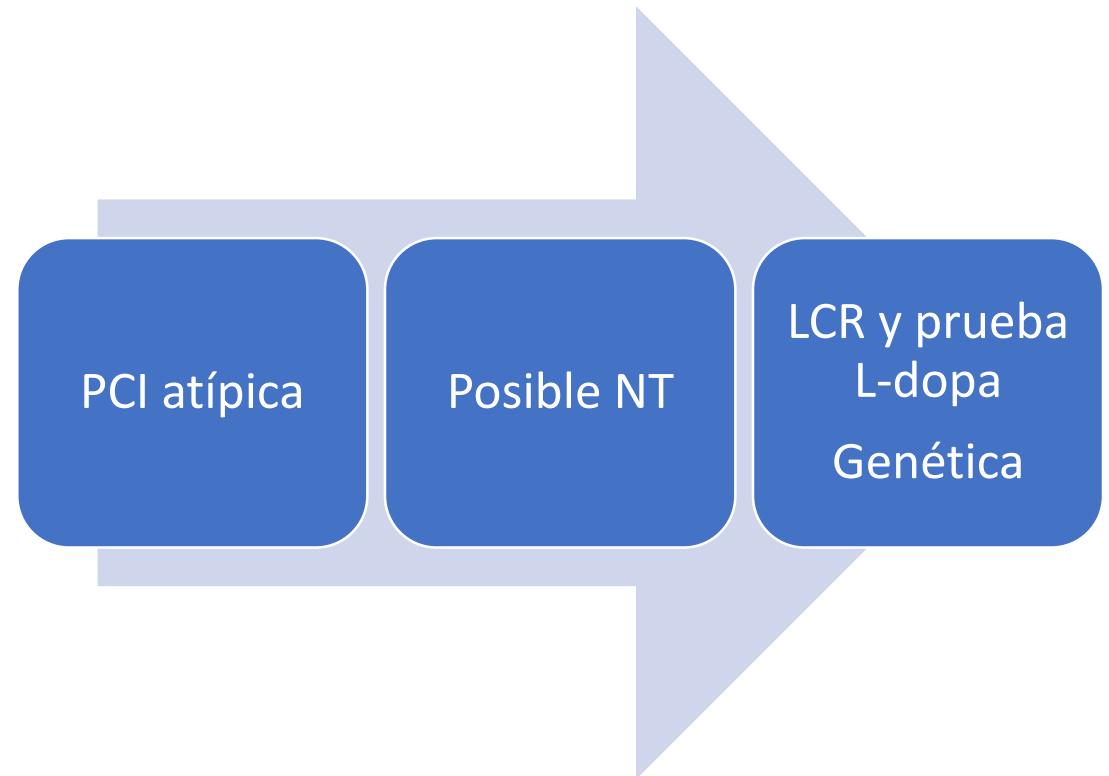
- Historia clínica, antecedentes y exploración.
- Cronología de síntomas
- Diferenciar patrones característicos de enfermedades neuromusculares
- Afectación sí/no SNC
- RM cerebral
- Otras pruebas

Parálisis cerebral: cuando pensar NT

Retraso del desarrollo, hipotonía. Ej. Deficiencia sepiapterina reductasa

Retraso desarrollo e hipotonía con alguno de los siguientes síntomas

- Crisis oculógiras
- Distonía y otros extrapiramidales
- Fluctuación diurna de síntomas
- Trastorno del sueño
- Síntomas autonómicos



Trastornos del movimiento

- Tono muscular estático
 - Hipotonía generalizada, más específico si se acompaña de aumento de tono en extremidades. Más apreciable en lactantes. **Fluctuante.**
 - **Distonía** focal o generalizada, intermitente a veces, variable en intensidad.
- Disquinesias
 - **Parquinsonismo, bradiquinesia.** Muy poco frecuente en pediatría.
 - Temblor. Especialmente si se acompaña de otros síntomas sugestivos.
 - Corea, coreoatetosis. Menos descritos pero también presentes cuando las enfermedades progresan.
 - **Crisis oculóginas** (TH, SR, AADC...)

Distonia/Parkinsonismo infantil, etiología

- Vascular
- Infecciosa
- Tóxicos
- Traumatismo
- Estructural
- **Metabólica**
(Errores Congénitos del Metabolismo)

CONCLUSIÓN: Es específica pero no exclusiva de las enfermedades de los neurotransmisores

- Aislada:
 - Homocistinuria
 - PKU
 - GTP ciclohidrolasa
 - PTP sintetasa
 - Sepiapterina reductasa
 - Tirosina hidroxilasa
- En cribado RN
- No cribado
- Con afectación de ganglios basales:
 - PDH, Wilson, CTX, Aciduria glutámica tipo I
- Con atrofia bitemporal:
 - Glutámica I
- Con paraparesia:
 - GTP ciclohidrolasa
- Con polineuropatía:
 - PDH, CTX, homocistinurias
- Con signos psiquiátricos:
 - Homocistinurias, Wilson, PKU, PDH
- Con episodios agudos:
 - Hiperglicinemia no cetótica, PDH deficiencia etc

Sintomatología fluctuante

- Especialmente apreciable en las horas diurnas
 - Atención a los cambios en sucesivas exploraciones o a cambios referidos por los padres
- Mejoría tras el descanso y empeoramiento a lo largo del día
 - Puede sugerir también otros ECM relacionados con metabolismo energético
- Puede ser poco apreciable en las primeras semanas/meses de vida
 - Periodos vigilia/sueño más cortos
- Puede ir desapareciendo con la edad. Referido en algunas enfermedades.
- No siempre está presente en todos los pacientes con enfermedades NT
- Principal diagnóstico diferencial:
 - **Síndromes miasténicos congénitos**
 - Otros: deficiencia GLUT1, problemas vasculares, psiquiátricos...

Crisis oculóginas

- Forma de **distonía focal**:
 - desviación tónica conjugada de la mirada, lo más frecuente
- Predominantemente hacia arriba, duración minutos a horas
- Habitualmente acompañando a otras manifestaciones distónicas
- Son raras y, por tanto, guía para el diagnóstico. Aunque NO son patognomónicas.
- Etiología:
 - Encefalitis letárgica, rarísima hoy (descripción clásica). DD con historia clínica+pruebas complementarias.
 - Intoxicación por fármacos, sobre todo antipsicóticos. Historia clínica.
 - Lesiones ganglios de la base/tronco. Historia clínica+pruebas.
 - Algunas enfermedades neurodegenerativas. Historia+pruebas.
 - **Enfermedad de los neurotransmisores.**

Otras manifestaciones sugestivas de enf NT

- **Trastorno de la marcha** en un niño, puede afectar a una sola extremidad y puede ser pasajera al inicio. Puede simular paraparesia espástica, al menos inicialmente.
- **Signos bulbares** (signos de distonía focal): dificultad para tragar, hipersalivación, babeo, disartria..., sin otra causa que lo justifique.
- **Trastornos autonómicos**: temperatura inestable, sudoración excesiva, congestión nasal, ptosis palpebral, hipotensión ortostática...
- **Trastornos del sueño** (por exceso o defecto)
- **Trastornos conductuales/psiquiátricos**: irritabilidad, depresión, disforia, deficiente atención...
- **Gastrointestinales**: diarrea, estreñimiento, reflujo GE...
- **Endocrinos**: hiperprolactinemia, hipoglucemia, deficiente crecimiento, etc.

Manifestación clínica	Enfermedad NT
Encefalopatía precoz grave	NKH, THD, SRD, AADC, AR-GTPCH1, DHPRD, PNPO
Hipotonía+retraso psicomotor	SRD y las anteriores en sus formas menos graves
Distonía	AD-GTPCH1, SRD, PTPSD, THD, AADC,
Parkinsonismo (rigidez, temblor, bradiquinesia)	AD-GTPCH1, THD, AADC
Afectación intelectual	SRD, AD-GTPCH1, PTPSD, THD, AADC
Psiquiátricas	SRD, AD-GTPCH1, AADC, SSADH
Crisis oculógiras	SRD, THD, AADC
Epilepsia	NKH, PTPSD, DHPRD, SSADH, PNPO
Trastornos endocrinos Disfunción autonómica	SRD, THD, AADC, DBHD
Cureso clínico no progresivo	SSADH, AADC

Resumen claves de sospecha clínica

- Antecedentes familiares, en algunos casos
- Periodo “libre” en un lactante o niño con parálisis cerebral atípica
- Movimientos anormales, parkinsonismo
- Variabilidad de la sintomatología en un paciente
- Algunas formas focales de distonía
- Progresión sugestiva de enfermedad de NT
- Presencia de signos de disfunción autonómica

Historia clínica

- Cuadros clínicos sugestivos
- Cuadros clínicos no específicos, causa desconocida

Priorizar

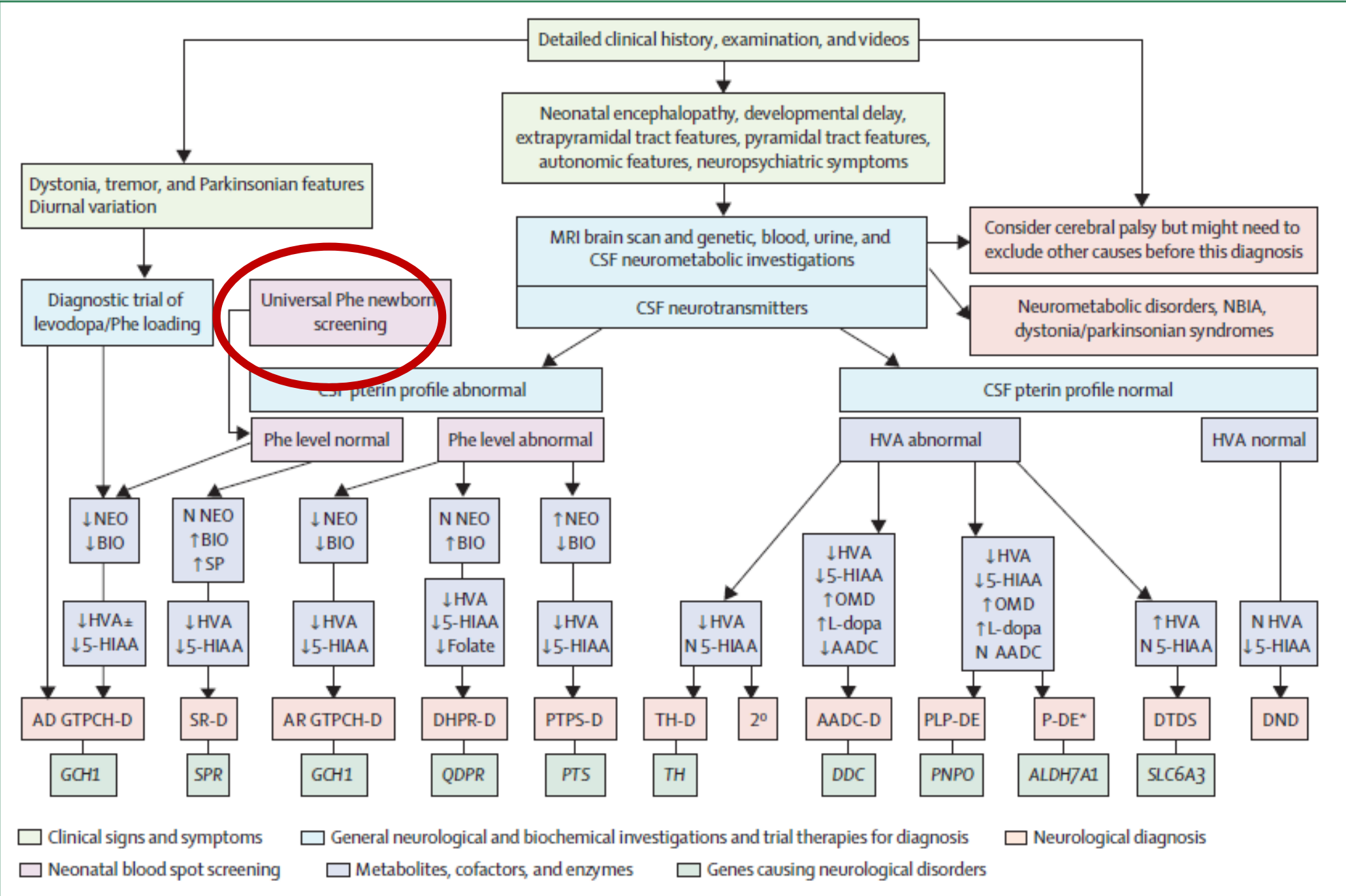
- Priorizar lo que tiene tratamiento
- Hacer prueba L-dopa, en algunos casos

Pruebas específicas

- Estudio metabólico sangre, orina y LCR + específico NT en LCR
- Neuroimagen, RM cerebral
- Estudios enzimáticos y/o genéticos

Algoritmo de Kurian et al.

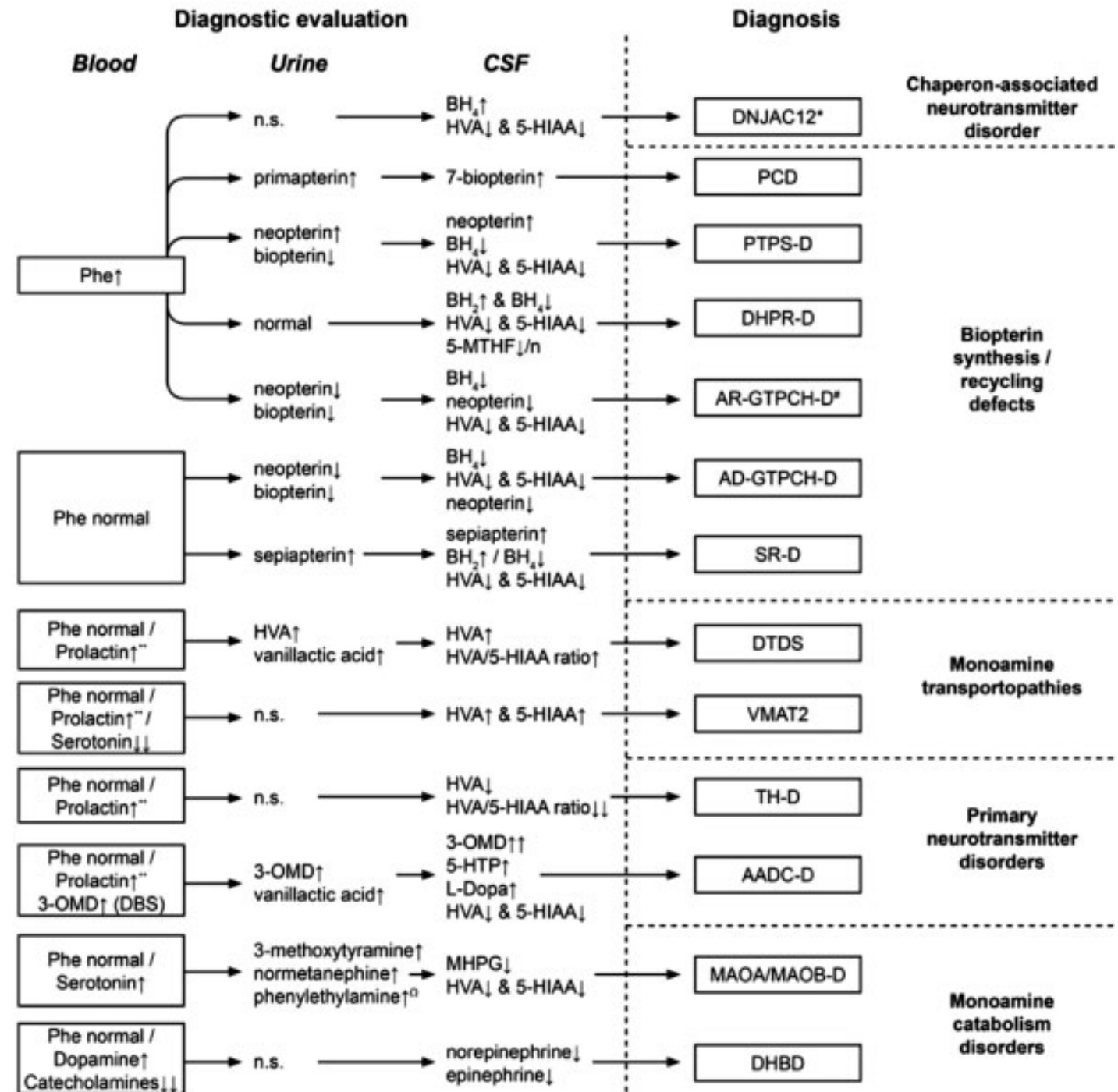
The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. Lancet Neurol. 2011



Algoritmo publicado por Brennenstuhl H. et al.

Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment.

Neuropediatrics. 2019



Respecto a LCR

- Hacer siempre también el estudio basal (células, glucosa, proteínas, lactato) simultáneo al estudio en sangre (glucemia, aa, etc)
- Imprescindible para el diagnóstico de algunas enfermedades. Ej. tabla
- LCR aséptico no hemorrágico, protegido de la luz, congelar inmediatamente (si puede ser a -80°C) hasta el envío congelado.
- Seguir las indicaciones del Laboratorio al que vamos a enviar las muestras para el estudio de NT

ENFERMEDAD	EN LCR
Enfermedades congénitas de los NEUROTRANSMISORES MONOAMINAS	Alteración de aminas biógenas y pterinas
Hiperglicemia NK	Aumento glicina LCR/plasma
Deficiencia GLUT1	Hipoglucorraquia , disminución relación LCR/S
Síndrome Aicardi-Goutieres	Linfocitosis, aumento α -interferon
Leucodistrofias	Aumento proteínas
Enfermedad mitocondrial Acidemia glutárica I Met. GABA, folato, serina, etc.	Aumento lactato Aumento glutárico ...

Estudios genéticos

- UTILIDAD:

- Confirmar diagnóstico
- Poder anticipatorio historia enfermedad y utilidad de las guías clínicas.
- Tratamiento específico
- Asesoramiento genético familiar
- Puede facilitar la entrada en estudios investigación

- TIPOS:

- Estudio de gen único. Cuando la sospecha clínica y analítica sea específica.
- Estudio de paneles dirigidos a grupos de enfermedades que tengan manifestaciones similares. Ej. enfermedad de NT, distonía. etc.
 - Más fácil y barato que el estudio gen a gen, si ese fuese el caso.
- Estudio de exoma o genoma completo, si lo anterior no fue diagnóstico.
 - Con diversas implementaciones y técnicas. Cada vez más accesibles para el uso clínico.

Guía consenso para AADC, como ejemplo para recomendaciones sobre el diagnóstico

(Wasserberg et al. 2017)

- Recomendación en cuanto a test diagnósticos para identificar deficiencia de AADC. Hay tres claves:
 1. En LCR. Niveles bajos de 5-HIAA, HVA y MHPG, aumento de 3-OMD, L-Dopa and 5-HTP, y pterinas normales.
 2. Presencia de variantes patogénicas en el gen DDC en homocigosis o heterocigosis compuesta.
 3. Disminución de la actividad enzimática de AADC en plasma.
- Para diagnosticar deficiencia AADC: al menos dos de los tres test diagnósticos clave deberían ser positivos. Se debería realizar análisis genético.