



CENTRO HOSPITALAR
UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
CENTRAL



IX CURSO
DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO
SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA

Doenças Raras - Situações Comuns -

17 e 18 de junho de 2021

Sana Silver Coast Hotel, Caldas da Rainha

Manifestações clínicas comuns das DHM

- MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS -

Sandra Jacinto

Serviço de Neurologia Pediátrica

Hospital Dona Estefânia

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central

RESUMO DA APRESENTAÇÃO

Introdução

1. Convulsões
2. Perturbação do desenvolvimento intelectual /Regressão
3. Perturbação do movimento
4. Ataxia
5. Encefalopatia aguda
6. Neuropatia

Comentários finais

INTRODUÇÃO

- As doenças hereditárias do metabolismo são individualmente raras (1:1000 nascimentos)
- Recentemente a área das DHM modificou-se:
 - Identificação de “novas doenças” ou de fenótipos atípicos
 - Desenvolvimento de “novas terapêuticas” para “velhas doenças”
- Em 85% das DHM existem sintomas neurológicos, muitas vezes num quadro clínico complexo
- Frequentemente os sinais neurológicos surgem associados a outras manifestações sistémicas

1. CONVULSÕES

CONVULSÕES

- Epilepsia tem incidência 0,5% na população geral
- Prevalência de “epilepsia metabólica” é desconhecida
- Descrita em >200 EIM
- Convulsões podem ser a manifestação inicial ou predominante em diversos erros inatos do metabolismo (EIM)
- Reconhecimento é importante porque alguns desses IEM têm **tratamento específico**
- Início precoce, coexistência de atraso desenvolvimento/regressão, resistência ao tratamento AE's convencionais

Epilepsies of metabolic origin according to their pathogenesis

Energy deficiency	Hypoglycemia GLUT1-deficiency Respiratory chain deficiency, PDH deficiency, Krebs cycle Creatine deficiency
Toxic effect	Amino acidopathies, organic acidurias, urea cycle defects
Impaired neuronal function	Storage disorders
Disturbance of neurotransmitter systems	Nonketotic hyperglycinemia GABA transaminase deficiency Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency
Associated brain malformations	Peroxisomal disorders (Zellweger) O-glycosylation defects
Vitamin/cofactor dependency	Biotinidase deficiency Pyridoxine-dependent and pyridoxal phosphate-dependent epilepsy, folinic acid-responsive seizures Menkes disease
Miscellaneous	Congenital disorders of glycosylation Serine biosynthesis deficiency Inborn errors of brain excitability (ion channel disorders)

Inborn errors of metabolism causing epilepsy

SHAMIMA RAHMAN | EMMA J FOOTITT | SOPHIA VARADKAR | PETER T CLAYTON

Developmental Medicine & Child Neurology 2013, 55: 23–36

Table 1: Classification of metabolic epilepsies according to age at presentation

Neonatal period to early infancy	Late infancy to early childhood	Late childhood to adolescence
PDE PNPO deficiency Folinic acid responsive seizures	Creatine synthesis defects Infantile and late infantile NCL Mitochondrial disorders (Alpers syndrome and others)	CoQ ₁₀ deficiency Lafora body and Unverricht–Lundborg disease MERRF
Biotinidase deficiency GLUT1 deficiency Non-ketotic hyperglycinaemia	Sialidosis Gangliosidosis Milder variants of PDE and PNPO deficiency	MELAS POLG-related disease: MIRAS, SCAE, MEMSA Juvenile NCL
Serine biosynthesis defects	Congenital disorders of glycosylation	Late onset GM2 gangliosidosis (Sandhoff, Tay–Sachs) Gaucher type III
Molybdenum cofactor and sulphite oxidase deficiencies Menkes disease Disorders of peroxisome biogenesis and β -oxidation Congenital disorders of glycosylation Cathepsin D deficiency (congenital NCL)		Niemann–Pick type C Peroxisomal disorders

PDE, pyridoxine-dependent epilepsy; CoQ₁₀, coenzyme Q₁₀; PNPO, pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase; MERRF, myoclonic epilepsy with ragged-red fibres; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes; GLUT1, glucose transporter across the blood–brain barrier; POLG, gene encoding catalytic subunit of DNA polymerase gamma; MIRAS, mitochondrial recessive ataxia syndrome; SCAE, spinocerebellar ataxia with epilepsy; MEMSA, myoclonus, epilepsy, myopathy, sensory ataxia; NCL, neuronal ceroid lipofuscinosis.

CONVULSÕES

▪ NEONATAL PERIOD TO EARLY INFANCY

- Convulsões ocorrem em 1:1000 recém-nascidos
- Causa mais frequente encefalopatia hipoxico-isquémica

- Quando suspeitar:
 - Consanguinidade
 - HF mortes NN, doença neurológica
 - Gravidez – síndrome HELLP
 - Soluços *in utero* ou neonatais
 - Deterioração após um período de aparente normalidade
 - Convulsões persistentes e difíceis de tratar com AE convencionais
 - Espasmos tónicos ou convulsões mioclónicas
 - EEG – hipsarritmia ou padrão surto-supressão

CONVULSÕES

▪ NEONATAL PERIOD TO EARLY INFANCY

▪ TRATÁVEIS

- Epilepsias dependentes de vitamina B6
 - Vitamina dependente piridoxina (ALDH7A1)
 - Défice piridoxal-fosfato (PNPO)
 - Mutações PROSC
 - Glutamate oxaloacetate transaminase (GOT2)
- Epilepsia responsiva ácido folínico
- Défice biotinidase
- Défice GLUT-1
- Hiperglicinémia não-cetótica
- Defeitos biossíntese de serina
- Défice sulfito oxidase e cofactor molibdenium
- Doença Menkes

▪ NÃO TRATÁVEIS

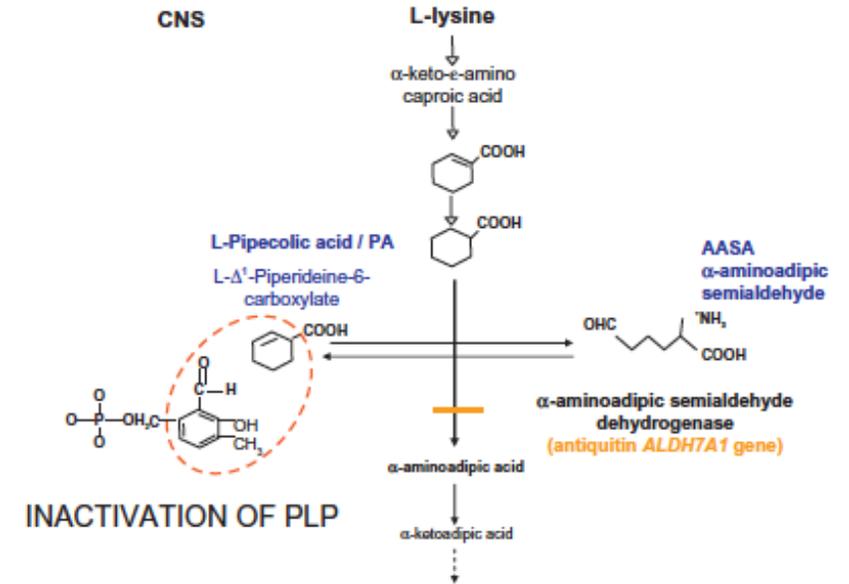
- Doenças peroxissomas
- Epilepsias mitocondriais
- Défices congénitos glicosilação
- Défice adenilsuccinato liase
- Défice catepsina D
- Défice GABA transaminase

CONVULSÕES

▪ EPILEPSIA DEPENDENTE de PIRIDOXINA

- 1ª descrição por Hunt *et al* em 1954
- Defeito genético identificado em 2006
- Mutações gene ALDH7A (antiquitina) - deficiência α -aminoadipico semialdeído desidrogenase
- Convulsões nas primeiras horas - dias de vida
- Hiperalerta, irritabilidade, alterações GI, anomalia movimentos oculares
- EEG inespecífico
- RMN encefálica: normal, alt inespecíficas SB, disgenesia CC
- Tratamento – UCI
 - Risco apneia, hipotonia e hipotensão
 - Piridoxina 100mg IV (sob monitorização EEG)
 - Piridoxina oral 30mg/kg/dia 2id
 - Terapêutica prolongada >> neuropatia periférica
- Diagnóstico
 - Doseamento AASA (sangue, urina, LCR) \uparrow
 - Ác pipecólico (sangue, LCR) \uparrow
 - Estudo molecular gene ALDH7A1

ENZYME DEFECT AND BIOMARKERS IN PDE



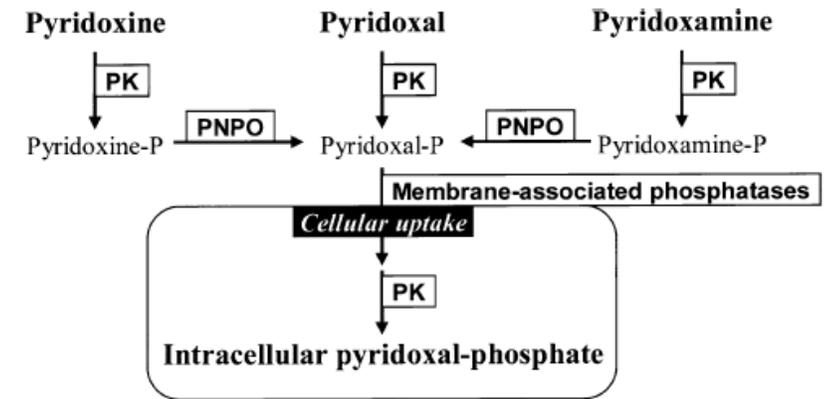
B Plecko. Handbook of Clinical Neurology, 2013



CONVULSÕES

▪ DÉFICE de PIRIDOXAL FOSFATO

- Mutações gene PNPO >>> déficit piridoxal-fosfato
- Prematuridade
- Índice Apgar baixos
- Convulsões início <2 semanas de vida
- Crises mioclónicas + encefalopatia
- EEG – padrão de surto-supressão
- Neurotransmissores (LCR): HVA e 5-HIAA ↓; L-dopa, 5-HT e 3-O-MD ↑
- Doseamento (urina): ác vaniláctico ↑
- AA (LCR): treonina e glicina ↑ arginina ↓
- Tratamento
 - Resposta parcial à piridoxina
 - Piridoxal fosfato 30-60mg/kg/dia 4-6id
 - Risco alterações hepática com uso prolongado
- Diagnóstico – estudo molecular gene PNPO



Hoffman et al. J Inher Metab Dis, 2007

CONVULSÕES

■ EPILEPSIAS DEPENDENTES de VITAMINAS

TABLE 6: Pyridoxine and pyridoxal-5'-phosphate-dependent Epilepsies.

	<u>Pyridoxine-</u> or <u>folinic-acid</u> -dependent epilepsies (PDE)	<u>Pyridoxal-5'-phosphate</u> (PLP-) dependent epilepsy
Deficient enzyme	Antiquitin (ATQ)	Pyridox(am)ine phosphate oxidase (PNPO)
Blood chemistry	Normal, but hypoglycemia and lactic acidosis have been reported	Hypoglycemia and <u>lactic acidosis</u> common
Vanillic acid (Urine)	Absent	Present
Pipecolic acid (blood, CSF)	↑	Normal
AASA* (blood, urine, CSF)	↑	Normal
Neurotransmitter metabolites (CSF)	(Possible) ↑ 3-Methoxytyrosine	↑ L-DOPA, 3-Methoxytyrosine ↓ Homovanillic acid, 5-Hydroxyindoleacetic acid
Clinical signs	Postnatal refractory seizures, gastrointestinal symptoms, encephalopathy with hyperalertness, sleeplessness	<u>Fetal distress</u> and in utero fetal seizures, postnatal refractory seizures and encephalopathy

* AASA: alpha-aminoadipic semialdehyde. Adapted from Pearl [2].

CONVULSÕES

▪ **EPILEPSIA RESPONSIVA ao ÁCIDO FOLÍNICO**

- Mutações gene ALDH7A1 (antiquitina)
- Quadro clínico sobreponível à epilepsia dependente de piridoxina
- Prova terapêutica com ác folínico 3-5mg/kg/dia nos RN com ausência de resposta / resposta incompleta à piridoxina

▪ **DÉFICE DE BIOTINIDASE**

- Biotinidase é cofactor para várias carboxilases
- Epilepsia início 3-4 meses idade, frequentemente espasmos infantis
- Atrofia óptica, surdez, alopecia e dermatite
- Atraso desenvolvimento, ataxia, mielopatia com paraparésia espástica progressiva
- Acidose láctica, hiperamoniémia ligeira
- Tratamento: biotina 5-20mg/dia

CONVULSÕES

▪ DÉFICE DE GLUT1

- Déficit transportador glucose cerebral (GLUT1)
- Mutações gene SLC2A1
- Infância:
- Epilepsia refractária
 - Vários tipos de crises
 - Epilepsia de ausências início precoce (< 4 anos)
- Atraso desenvolvimento / déficit cognitivo
- Microcefalia adquirida
- Anomalia movimento (ataxia, distonia, discinésia paroxística)
- Relação com jejum!

- Quadros clínicos atípicos sem epilepsia

▪ Diagnóstico

- Glucose LCR ↓
- ratio glucose LCR /sangue <0,4
- Glucose LCR < 40mg/dl (2.2 mmol/L)
- Gold-standard: estudo molecular

▪ Tratamento

- Dieta cetogénica

CONVULSÕES

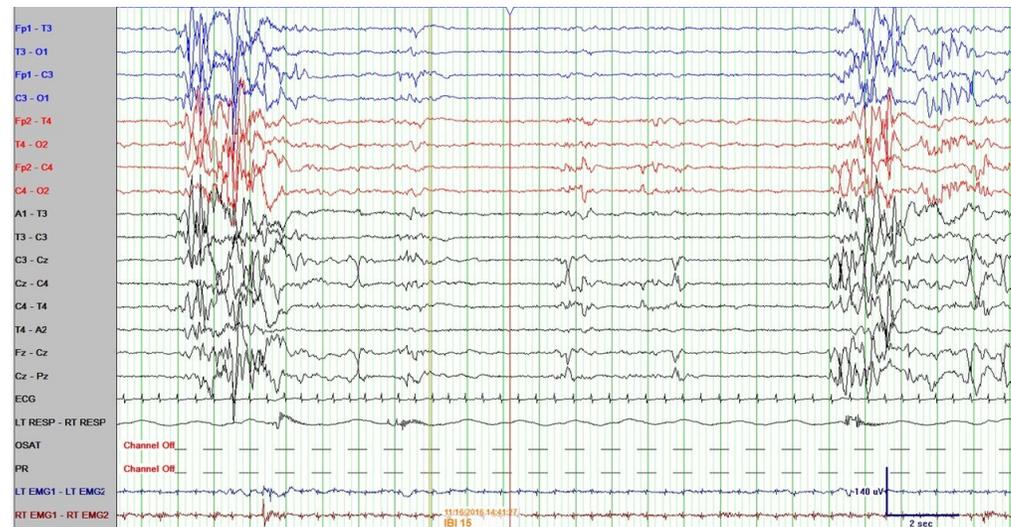
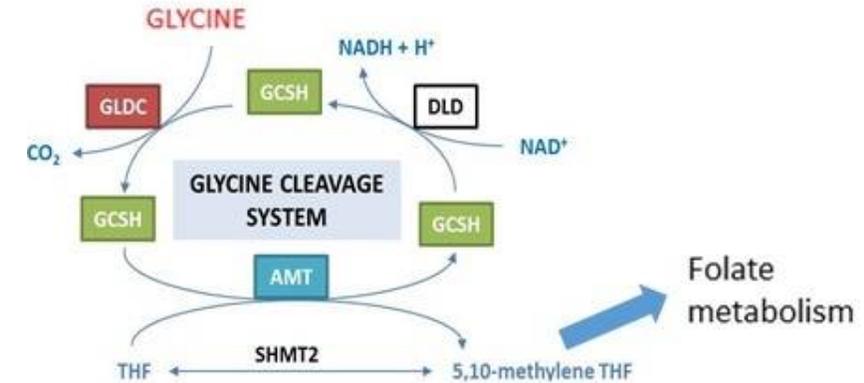
■ HIPERGLICINÉMIA NÃO CETÓTICA

- Defeito metabolismo glicina
- Acumulação glicina no cérebro
 - Neurotransmissor inibitório (medula)
 - Co-agonista receptor NMDA glutamato (excitatório)

■ Apresentação clássica neonatal

- Hipotonia
- Dificuldades alimentares
- Encefalopatia
- Convulsões
- Apneia
- Soluços

■ EEG: padrão surto-supressão



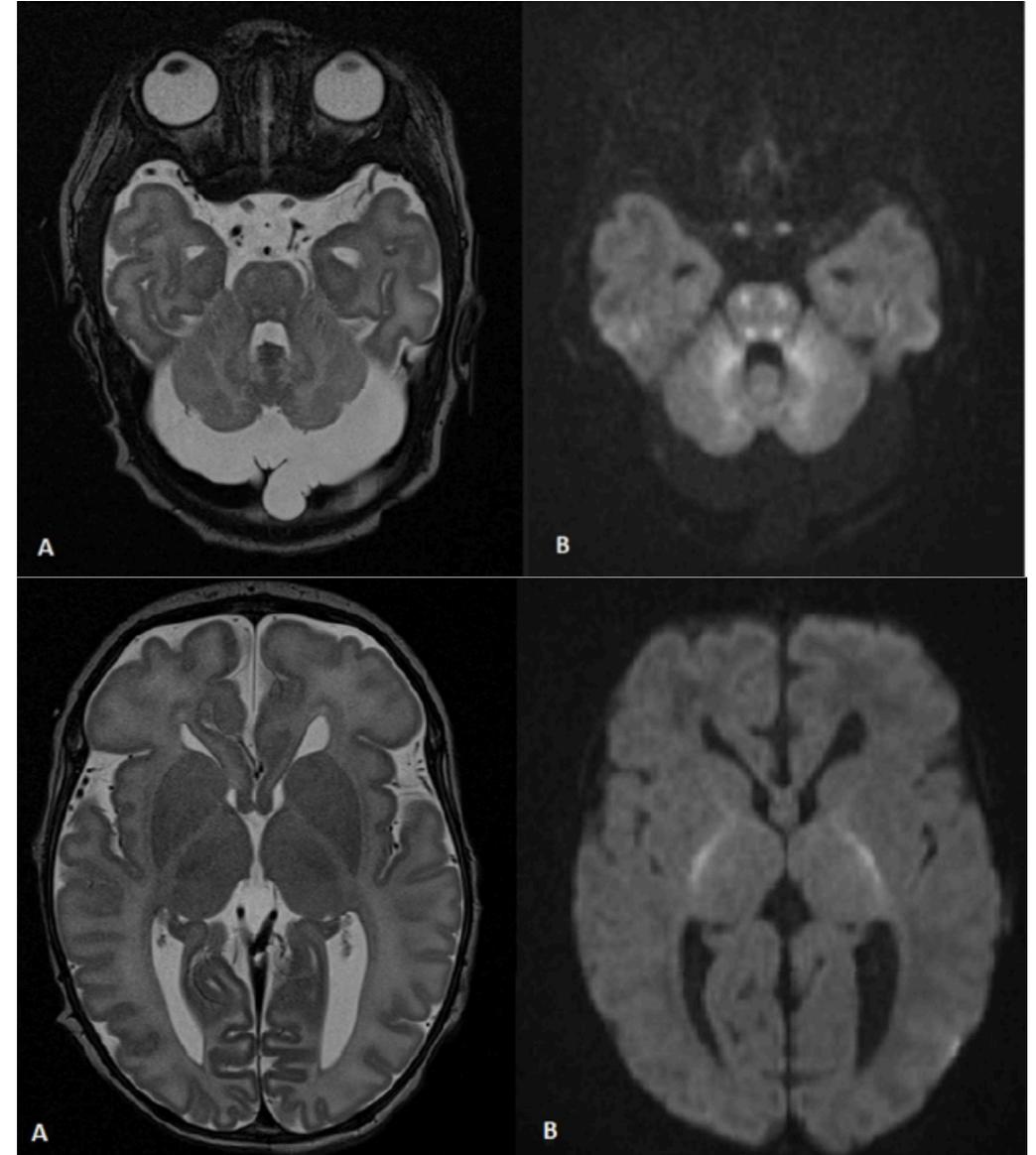
CONVULSÕES

▪ HIPERGLICINÉMIA NÃO CETÓTICA

- Elevação glicina (sangue, urina, LCR)
- Glicina LCR/plasma $>0,08$

- RM encefálica
 - Hipoplasia ou agenésia corpo caloso
 - Fase aguda: hipersinal via piramidal e braço posterior cápsula interna
 - MRS¹ pico glicina

- Tratamento
 - Benzoato de sódio
 - Dextrometorfano (antagonista receptor NMDA)
 - Evição valproato sódio



CONVULSÕES

■ CEROIDO-LIPOFUSCINOSES

- Doenças lisossomais neurodegenerativas que resultam em disfunção progressiva do SNC

Classificação segundo idade apresentação:

- Congénita
- Infantil precoce
 - Convulsões, encefalopatia, microcefalia
- Infantil tardia (2-4 anos)
 - Anomalia movimento, regressão DPM, convulsões, déficit visual
- Juvenil

Table 1 Neuronal ceroid lipofuscinosis diseases with their age at manifestation, genes, and dysfunctional proteins

Designation of disease					OMIM	Gene	Protein	Cellular localization
CLN1 disease	Infantile	Late infantile	Juvenile	Adult	256730	<i>CLN1 (PPT1)</i>	Palmitoyl protein thioesterase 1 (PPT1)	Soluble lysosomal protein
CLN2 disease		Late infantile	Juvenile		204500	<i>CLN2 (TPP1)</i>	Tripeptidyl peptidase (TPP1)	Soluble lysosomal protein
CLN3 disease			Juvenile		204200	<i>CLN3</i>	CLN3	Lysosomal membrane protein
CLN4 disease ^a				Adult	162350	<i>CLN4 (DNAJC5)</i>	Cysteine string protein α (CSP α)	Cytosolic, associated with vesicular membranes
CLN5 disease		Late infantile	Juvenile	Adult	256731	<i>CLN5</i>	CLN5	Soluble lysosomal protein
CLN6 disease		Late infantile		Adult	601780	<i>CLN6</i>	CLN6	ER membrane protein
CLN7 disease		Late infantile	Juvenile		610951	<i>CLN7 (MFSD8)</i>	CLN7	Lysosomal membrane protein
CLN8 disease		Late infantile	Juvenile		600143	<i>CLN8</i>	CLN8	ER membrane protein
CLN10 disease	Congenital		Juvenile	Adult	610127	<i>CLN10 (CTSD)</i>	Cathepsin D (CTSD)	Soluble lysosomal protein
CLN11 disease				Adult	614706	<i>CLN11 (GRN)</i>	Progranulin	Soluble lysosomal protein
CLN12 disease			Juvenile		610513	<i>CLN12 (ATP13A2)</i>	ATP 13A2	Lysosomal membrane protein
CLN13 disease				Adult	615362	<i>CLN13 (CTSF)</i>	Cathepsin F	Soluble lysosomal protein
CLN14 disease	Infantile	Late infantile			611725	<i>CLN14 (KCTD7)</i>	Potassium channel tetramerization domain-containing protein type 7	Cytosolic, partially associated with membranes

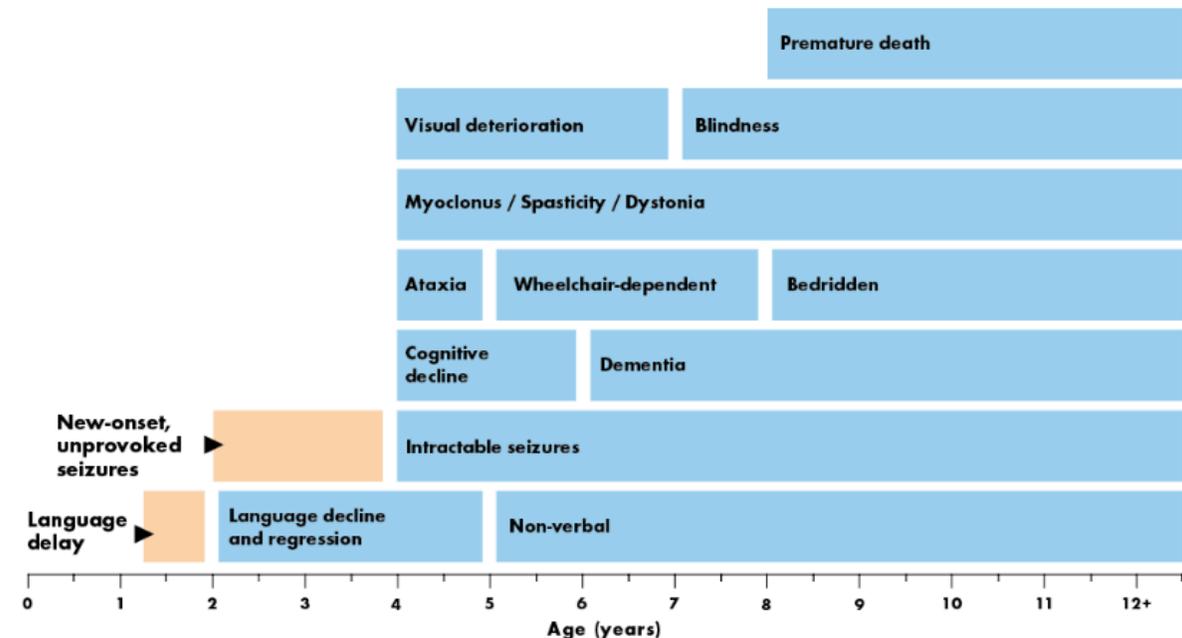
ER endoplasmic reticulum

^aAutosomal dominant inheritance

CONVULSÕES

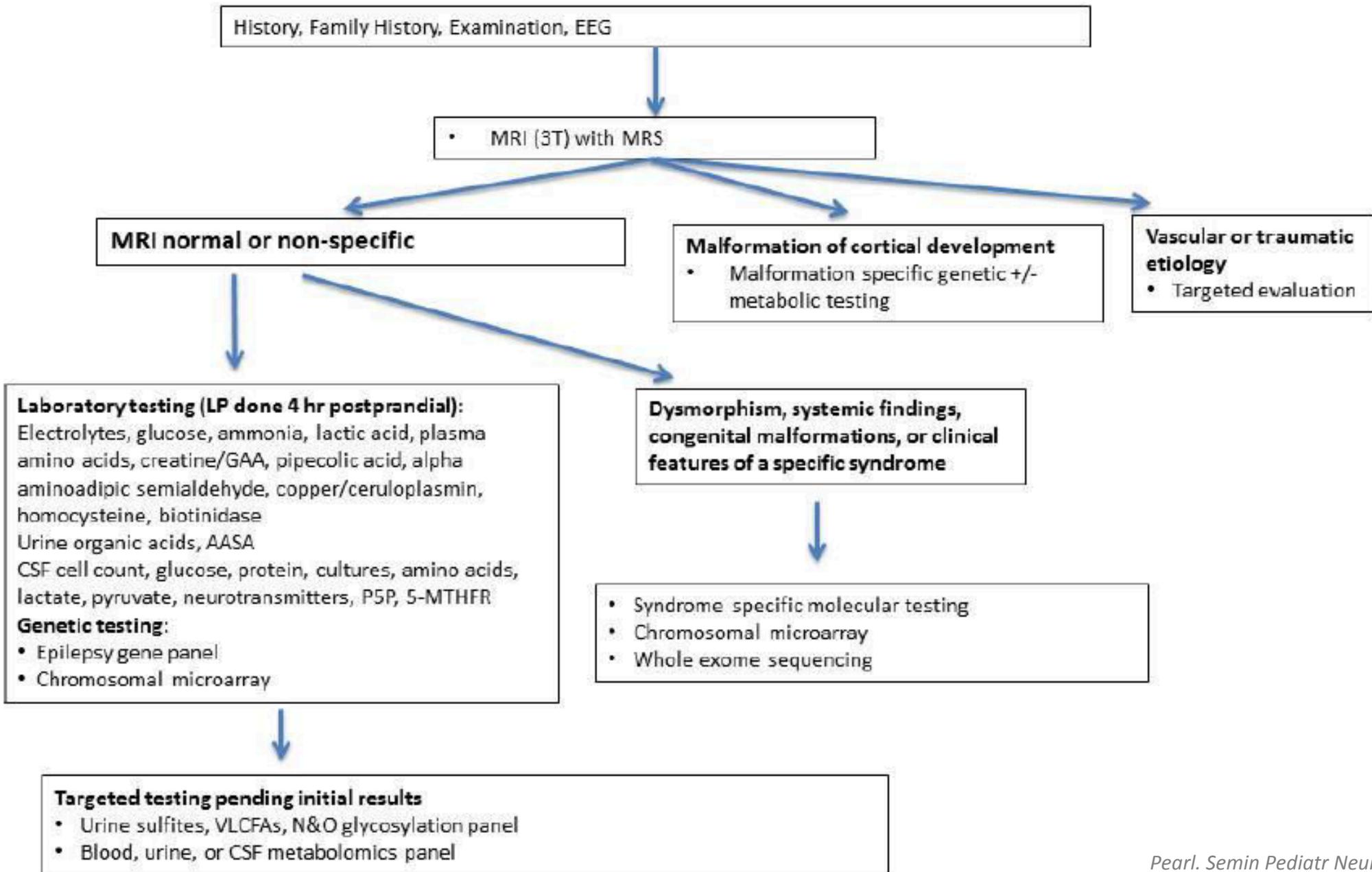
- **CLN2**
 - Mutações no gene CLN2/TPP1
 - Deficiência actividade enzima tripeptidil peptidase 1 (TPP1)
- **FORMA CLÁSSICA**
 - Epilepsia, ataxia
 - Atraso linguagem prévio
 - Progressão rápida, regressão desenvolvimento
 - Ataxia progressiva, perturbação movimento (mioclonias, distonia), deterioração visual, demência >>> morte
- RM cerebral
 - atrofia cerebral e cerebelosa
 - Hiperintensidade SB posterior em T2 FLAIR
- EEG - resposta fotoparoxística para baixas frequências (1-3Hz)
- Tratamento
 - Cerliponase alfa intra-tecal
 - Pro-enzima recombinante

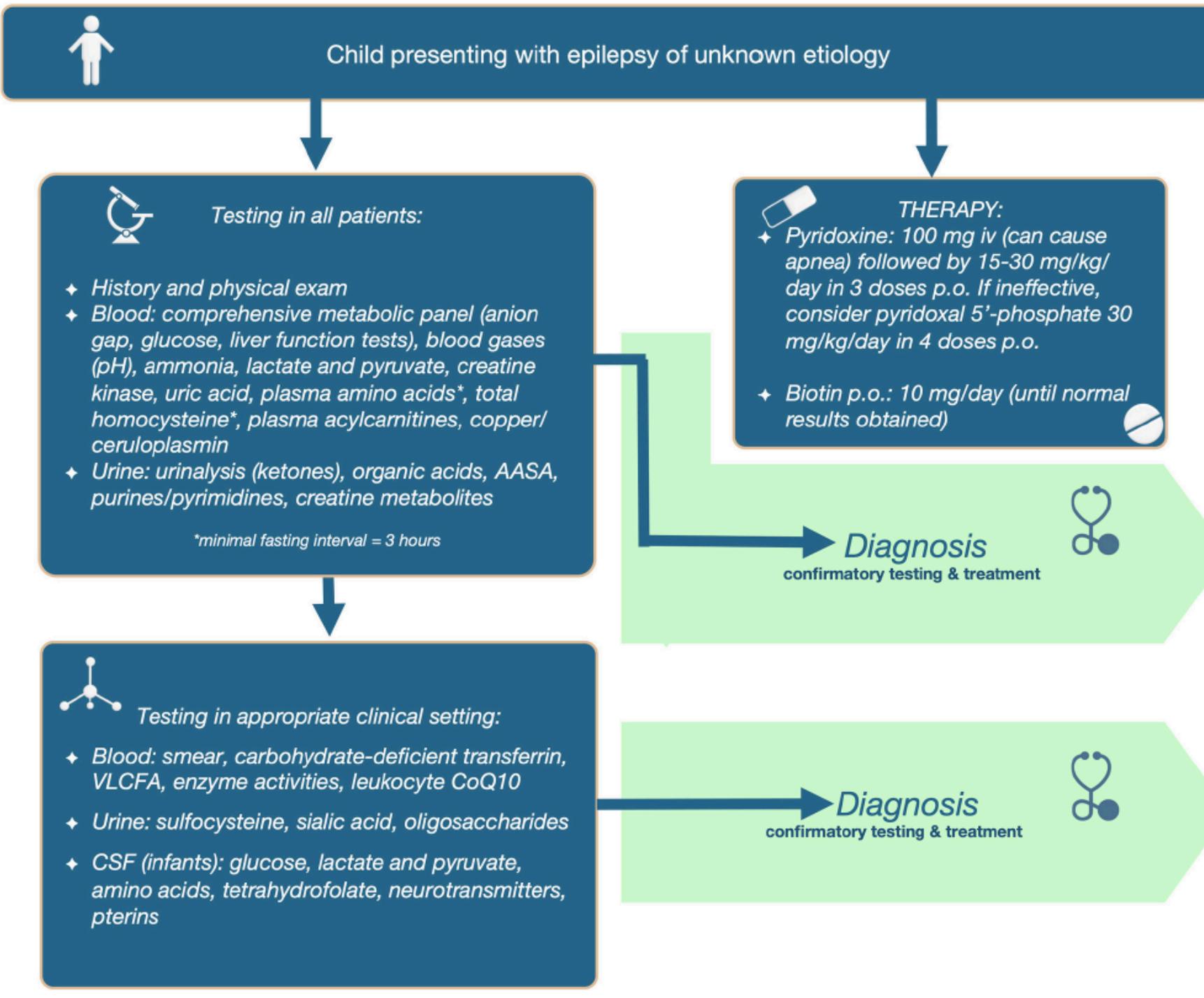
Timeline of classic CLN2 disease: symptom onset and loss of function¹⁻⁷



Age ranges depicted are averages for the classic late-infantile phenotype. Atypical phenotypes of CLN2 disease can vary in age of onset, rate of progression and disease manifestation.

NEONATAL/EARLY ONSET EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY





2. PERTURBAÇÃO DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

PERTURBAÇÃO do DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL

- Perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI)
 - Compromisso significativo das funções cognitivas associado a limitações na aprendizagem, no comportamento adaptativo e na autonomia
 - Historicamente denominado “Défice cognitivo” ou “atraso mental”
 - ≥ 5 anos
 - $QI < 70$
- 2,5% população geral
- Acompanha-se frequentemente de perturbações do comportamento
- Elevada morbidade, custos sociais, psicológicos e económicos
- Etiologia genética é a mais frequente
 - Anomalias cromossómicas, CNV's, anomalia padrão metilação, *single gene*
 - Cariotipo + arrayCGH – rentabilidade 20%

Treat
causi
and c



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



Minireview

Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review

Eva M. M. F
Roderick H

Clara D.M. van Karnebe [Molecular Genetics and Metabolism 105 \(2012\) 368–381](#)

A. Tseng^{1,4},
K^{1,2,4,8*} 

- 116 ERROS INATOS DO METABOLISMO **TRATÁVEIS** causam ADPM/ PDI
- Quase todos se associam a outras manifestações
 - Neurológicas
 - Ataxia, perturbação de comportamento, anomalia de movimento, epilepsia, surdez, alterações oftalmológicas, miopatia, neuropatia, alterações imagiológicas
 - Não-neurológicas
 - Osteo-articulares, cutâneas, endocrinológicas, dismorfismo, cardíacas, G-I, hematológicas, imunológicas, renais, hepáticas
- O atraso de desenvolvimento pode ser a única manifestação durante muito tempo antes de surgirem outras manifestações

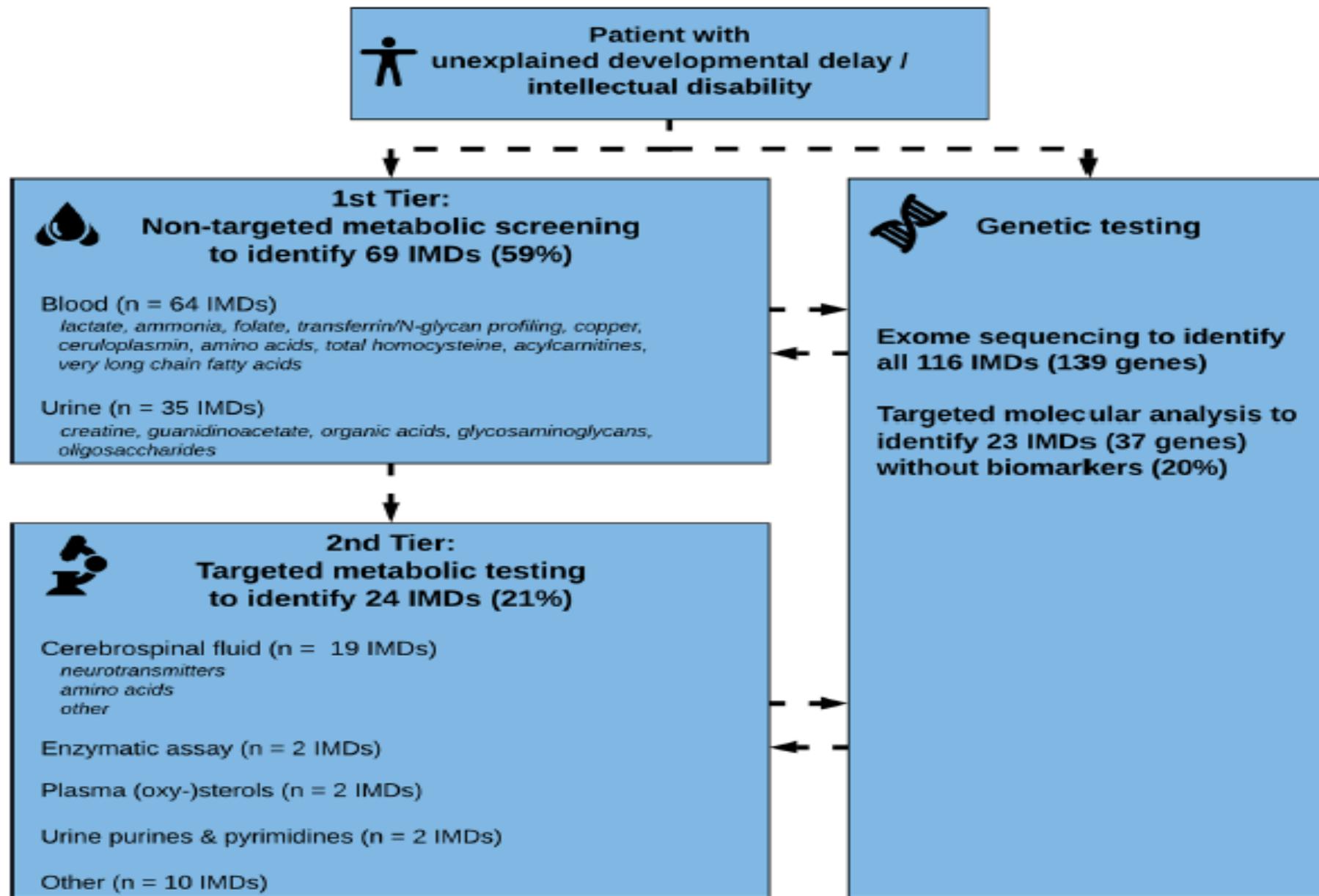


Fig. 1 Diagnostic algorithm for treatable IDs. 1st Tier consists of non-targeted metabolic screening tests that are readily available in most developed countries. 2nd Tier consists of targeted metabolic tests, often more invasive and/or less available. Some IMDs are identified by multiple (screening) tests in the 1st and 2nd Tier. Genetic testing (targeted molecular analysis as well as exome sequencing) can be performed in parallel. (ID = Intellectual disability; IMD = Inherited Metabolic Disorder)

A Scoping Review of Inborn Errors of Metabolism Causing Progressive Intellectual and Neurologic Deterioration (PIND)

Hilde A. G. Warmerdam^{1†}, Elise A. Termeulen-Ferreira^{1†}, Laura A. Tseng¹, Jessica Y. Lee², Agnies M. van Eeghen^{1,3}, Carlos R. Ferreira⁴ and Clara D. M. van Karnebeek^{1,5*}

February 2020 | Volume 10 | Article 1369

85 ERROS INATOS DO METABOLISMO apresentam-se como regressão DPM

- **Doenças do metabolismo de moléculas complexas (40%)**
 - Ceroidlipofuscinoses
 - Leucodistrofia metacromática
 - Gangliosidoses GM1 e GM2
 - Mucopolissacaridoses
 - Krabbe
 - Doença Gaucher
 - Niemann-Pick tipo C
- **Defeitos metabolismo aminoácidos (17%)**
 - Argininemia, acidúria glutárica tipo I, leucinoase, síndrome HHH
- **Defeitos vitaminas, cofatores, metais ou minerais (17%)**
 - Défice biotinidase, défice MTHFR, Menkes, defeitos metilcobalamina, NBIA, doença de Wilson
- **Doenças metabolismo energético (16%)**
 - Síndrome Leigh
 - MELAS, Défice CoQ2
- **Defeitos metabolismo carboidratos**
 - Pompe
- **Doenças peroxisomas**
 - Adrenoleucodistrofia ligada-X, especto Zellweger
- **Doenças lípidos**
 - Xantomatose cerebrotendinosa
- **Défices congénitos glicosilação**

Neuronal ceroid lipofuscinosis (n = 85)
Leigh syndrome (n = 36)
Niemann-Pick type C (n = 26)
Metachromatic leucodystrophy (n = 20)
X-linked adrenoleukodystrophy (n = 19)
GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs/Sandhoff) (n = 18)
Mucopolysaccharidosis (n = 18)
Krabbe disease (n = 15)
Menkes disease (n = 6)
MELAS (n = 6)
Other (n = 69)



Doente (0-18 anos) com regressão cognitiva ou do desenvolvimento



1ª LINHA (todos os doentes)

História clínica + Exame físico + exame neurológico

Estudos metabólicos “base”

Sangue: gasimetria, glicose, CK, ácido úrico, cobre, ceruloplasmina, amónia, lactato, aminoácidos, homocisteína, acilcarnitinas

Urina: cetonúria, ácidos orgânicos, creatina, purinas e pirimidinas, GAGs e oligossacáridos



Tratamento

De acordo com o diagnóstico



2ª LINHA (casos específicos)

Estudos laboratoriais dirigidos

Genéticos
Enzimáticos
Outros



DIAGNÓSTICO

- 62,5 – 75% dos casos de regressão são causados por EIM (*Nunn et al; Keene et al*)
- Dos 85 EIM identificados que causam regressão, 35 **(41%) são tratáveis**



- 52 % das DHM que causam ADPM / regressão podem ser detetados numa avaliação metabólica *standard*
 - Rápidos
 - Baratos
 - Indicam uma via metabólica

PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

- Perturbação do movimento é um dos sintomas neurológicos mais frequentes em crianças com DHM

- Morbilidade e mortalidade

- Envolvimento gânglios basais

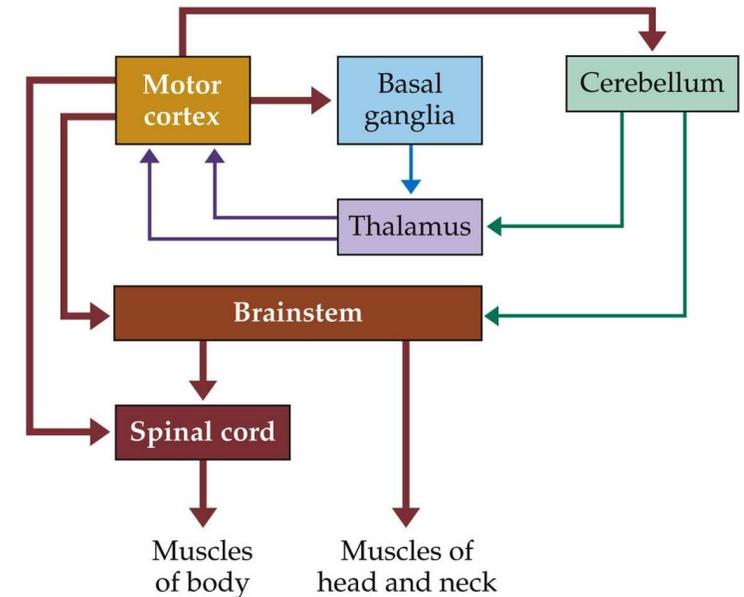
- Controlo dos movimentos voluntários
- Particularmente vulnerável no contexto de doença metabólica

- Estudo prospectivo 170 doentes com DHM (Gouider-Khouja et al. *Eur J Pediat Neurol* 2010)

- ≈ 30% dos doentes apresentavam 1 ou mais anomalias movimento

- Estudo população pediátrica 51 doentes com doença movimento (Cordeiro D et al. *Neurol Genet* 2018)

- 22% tinham DHM



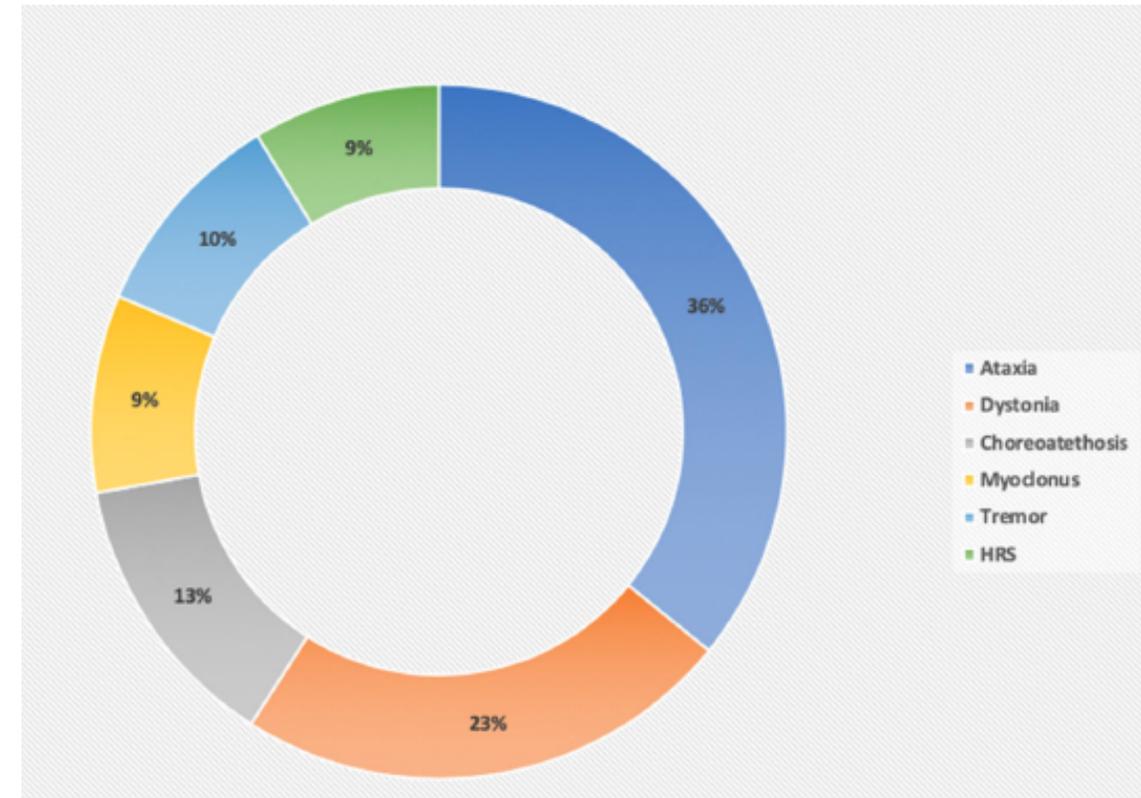
PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

PRINCIPAIS TIPOS DE PERTURBAÇÃO DO MOVIMENTO

- Hipercinético/discinético
 - Distonia, coreia, mioclonus, tremor (tiques/estereotípias)
- Hipocinético-rígido



Hiperglicinemia não-cetótica



Ortigoza-Escobar JD. Frontiers in neurology 2020

PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

PRINCIPAIS GRUPOS DE DHM QUE CAUSAM DOENÇA DE MOVIMENTO

- Doenças do metabolismo dos metais
 - Defeitos neurotransmissores
 - Doenças do metabolismo energético
 - Doenças dos lisossomas
-
- *Vários tipos de movimentos anormais podem coexistir no mesmo doente*
 - *O tipo de perturbação de movimento pode modificar-se ao longo do tempo*
 - *A correcta classificação clínica do tipo de movimento é fundamental para o diagnóstico diferencial*

PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

Doença neurotransmissores

Xantomatose cerebrotendinosa

Doença de Wilson

Défice POLG

Niemann-Pick tipo C

Défice GLUT-1

Podem causar virtualmente qualquer tipo de movimento anómalo

Devem ser sempre incluídos no DD numa criança com doença do movimento

A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders

Juan Darío Ortigoza-Escobar*

November 2020 | Volume 11 | Article 582160

1. Quando suspeitar duma DHM numa criança com doença movimento?

- a. Coexistência de sintomas neurológicos e não-neurológicos
- b. Combinação de vários tipos de movimentos anómalos
- c. Início agudo / subagudo, sobretudo se coincidente com encefalopatia, desencadeado por intercorrência febril, infecciosa, jejum prolongado
- d. Início insidioso em criança com múltiplas manifestações não-neurológicas prévias
- e. Alterações imagiológicas sugestivas – anomalia gânglios base, substância branca (hipomielinização, leucodistrofia) ou atrofia cerebelosa
- f. Consanguinidade ou padrão sugestivo de transmissão recessiva ou ligada-X
- g. Resistência à terapêutica *standard*
- h. Ausência de diagnóstico alternativo (anomalia cerebral estrutural, causa infecciosa/parainfecciosa ou autoimune, fármacos/tóxicos ou outras doenças neurodegenerativas genéticas)

A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders

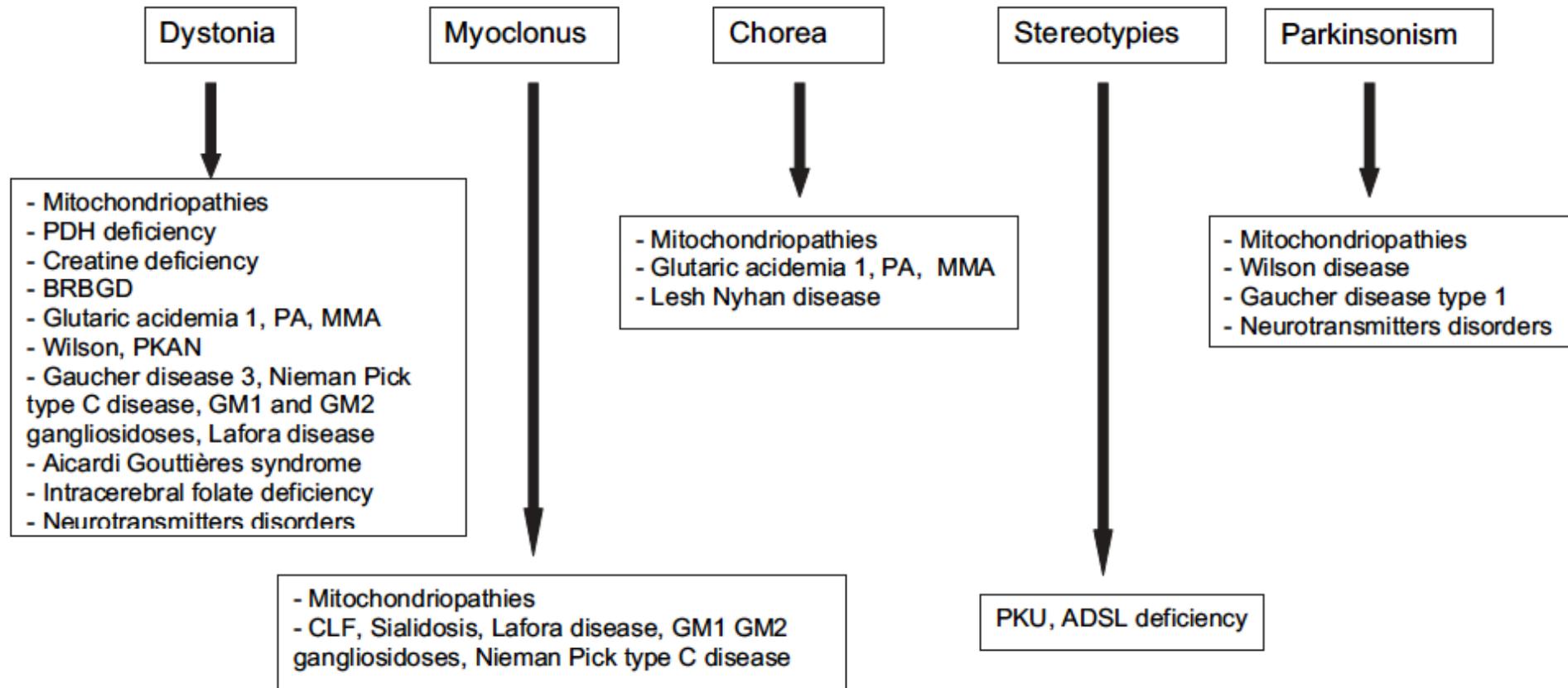
*Juan Darío Ortigoza-Escobar**

November 2020 | Volume 11 | Article 582160

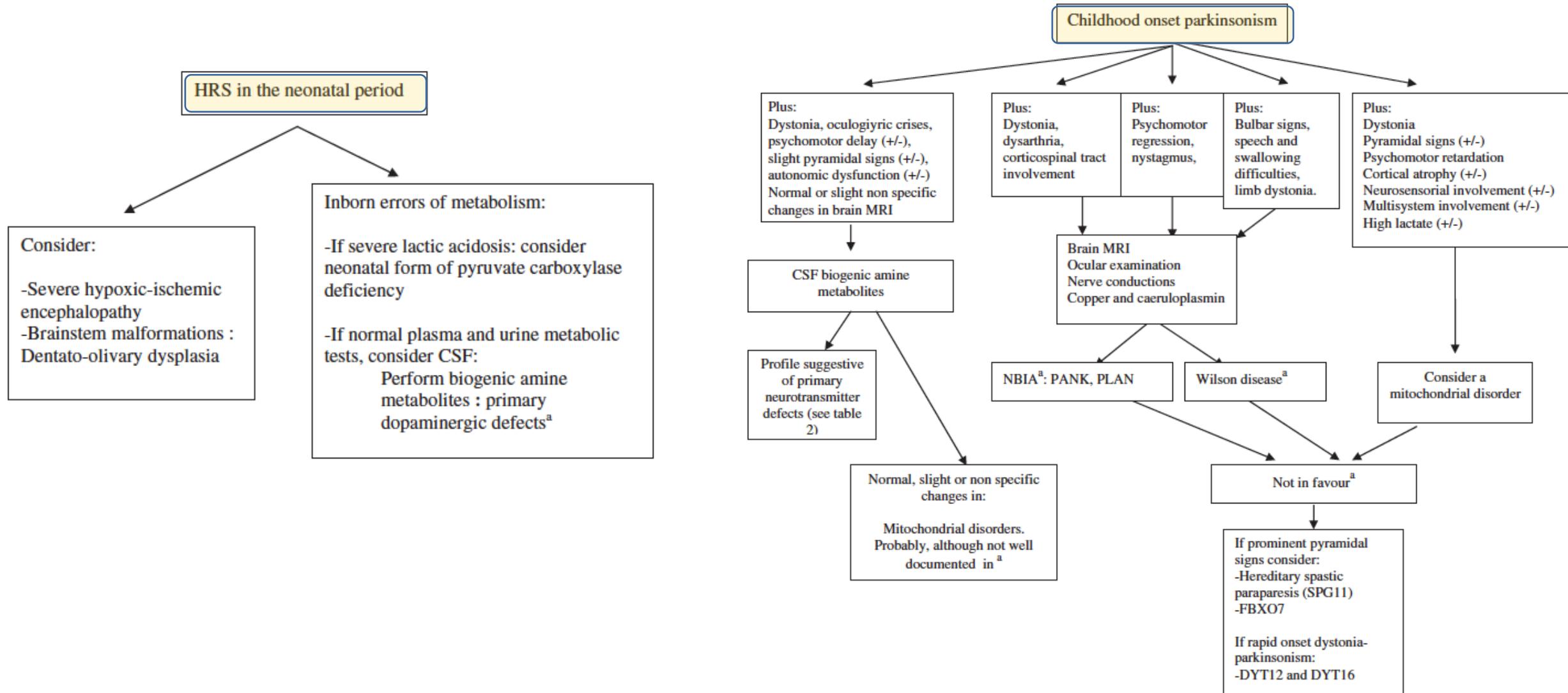
2. Caracterizar o padrão da doença de movimento

- a. Caracterizar e definir o padrão de movimento dominante
- b. Idade de apresentação
- c. Modo de início
- d. Distribuição (focal, multifocal ou segmentar)
- e. Padrão temporal (progressivo, episódico, flutuante)

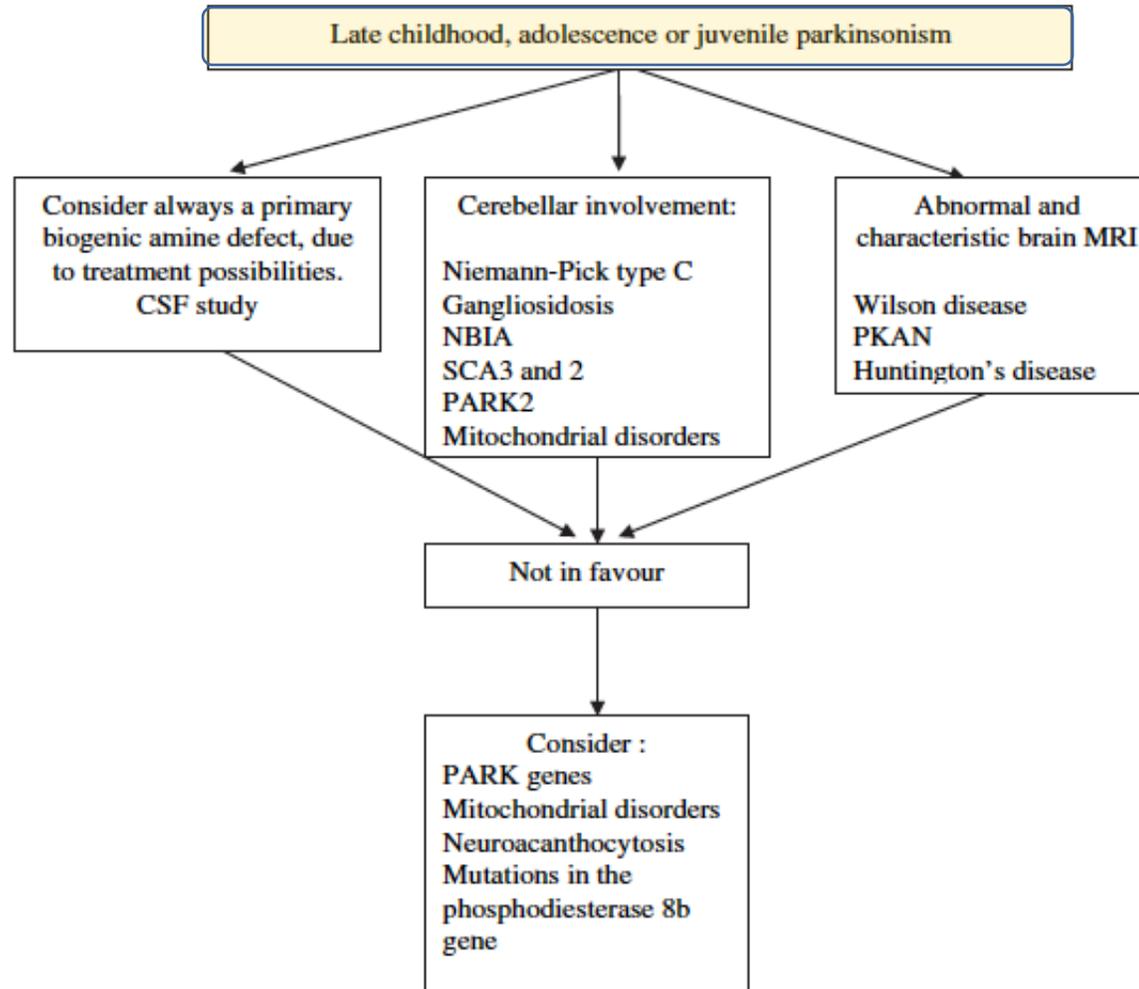
- f. Sinais e sintomas associados
 - a. Neurológicos
 - b. Não-neurológicos



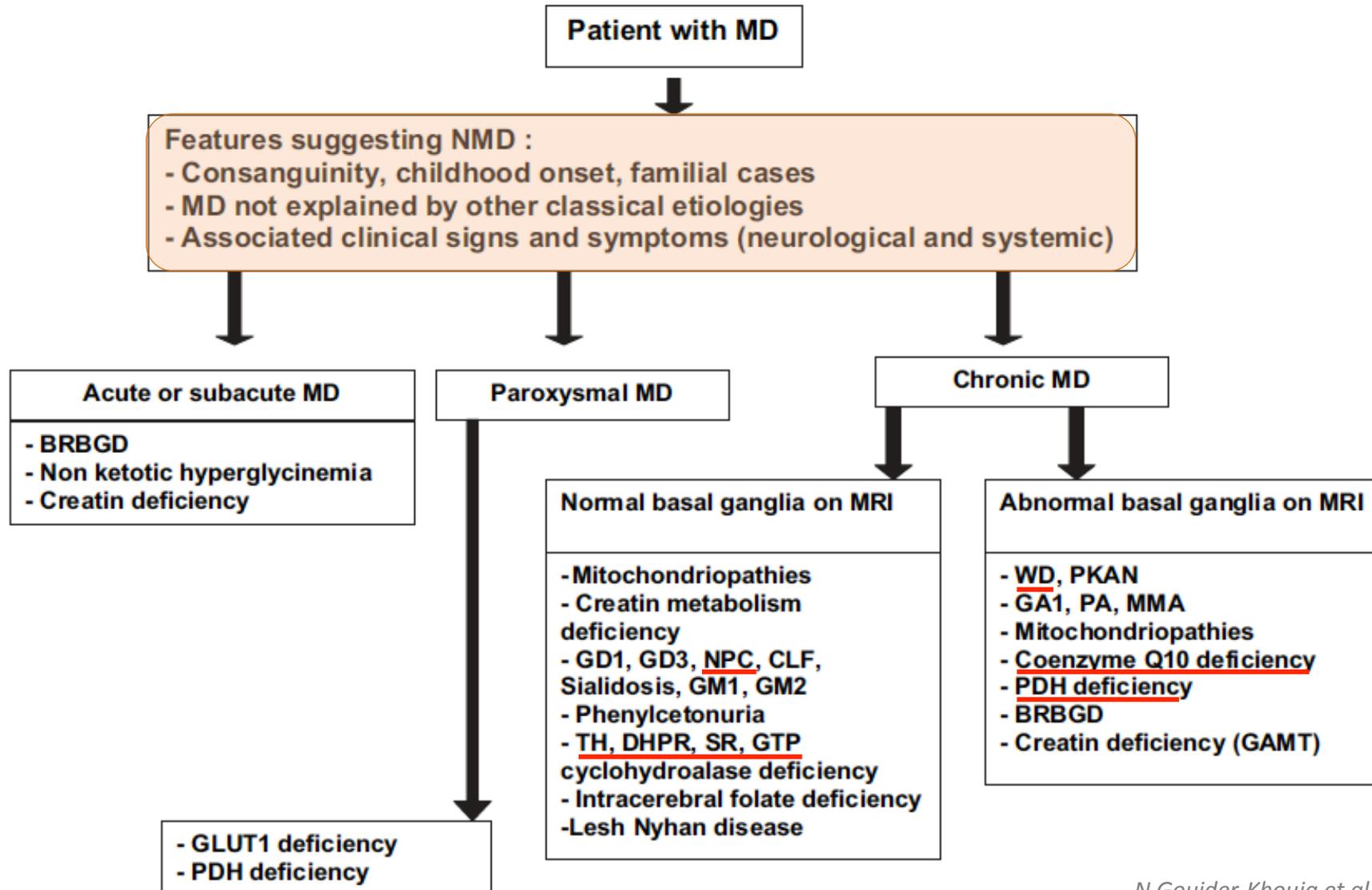
PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO



PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO



PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO



A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders

Juan Darío Ortigoza-Escobar*

November 2020 | Volume 11 | Article 582160

3. Investigação etiológica

Bioquímica

- a. 88% das DHM que têm anomalia de movimento podem ser diagnosticadas por avaliação analítica relativamente acessível (sangue, urina, fibroblastos, LCR)
- b. Orientada pelo padrão de movimento mais importante e/ou mais específico
- c. Considera PL na avaliação inicial
 - a. Sintomas flutuantes, síndrome hipocinético-rígido, crises oculogiras, sintomas autonómicas
- d. **Prioritário excluir doenças tratáveis**

Imagiológica

- a. Incluir na avaliação inicial dum doente com doença movimento
- b. Ressonância Magnética (com MRS¹) é o exame *gold standard*
- c. Padrão específico / sugestivo de determinada patologia
- d. Avaliação inicial pode ser normal

A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders

*Juan Darío Ortigoza-Escobar**

November 2020 | Volume 11 | Article 582160

4. Estudos genéticos

- a. Estudos indicam rentabilidade diagnóstica $\approx 40\%$ (11-51%)
- b. Painel NGS / WES
- c. Confirmação de diagnóstico bioquímico
- d. Aconselhamento familiar

A Proposed Diagnostic Algorithm for Inborn Errors of Metabolism Presenting With Movements Disorders

*Juan Darío Ortigoza-Escobar**

November 2020 | Volume 11 | Article 582160

5. Tratamento

a. Tratamento específico

- a. Modificação dietética – Déficit GLUT1
- b. Suplementação vitaminas, cofactores – Déficit biotinidase, déficits cobalamina
- c. Terapêutica substituição enzimática – CLN2

b. Tratamento sintomático

PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO 1

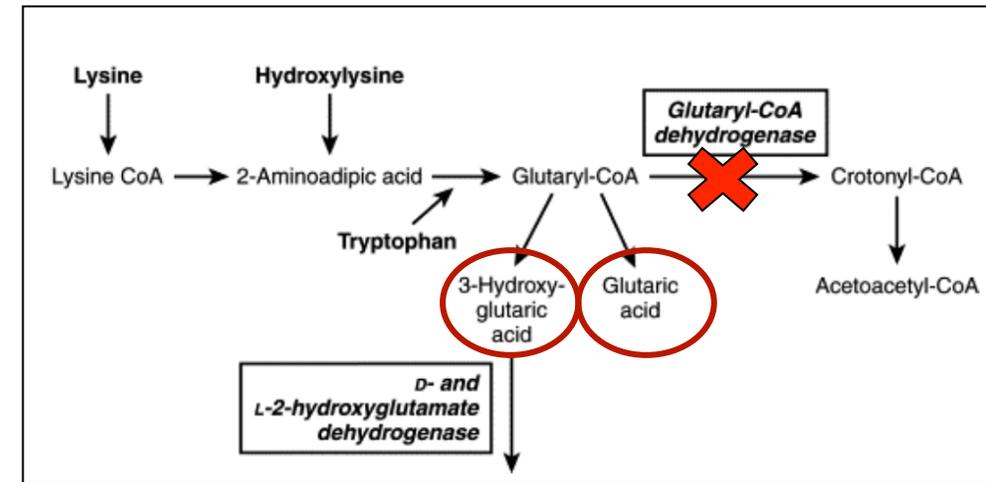
- Prevalência estimada 1:110.000
- Deficiência glutaril-CoA desidrogenase (GCDH)
- Assintomáticos ou sinais e sintomas neurológicos inespecíficos (hipotonia, ADPM)
- Macrocrânea (75%)

FORMA DE APRESENTAÇÃO CLÁSSICA

- Crise encefalite-like (3-36 meses)
 - Intercorrência febril, vacinação ou traumatismo craniano minor
 - Perturbação movimento – distonia, coreoatetose, discinésias oromandibulares, opistótonus
 - Alteração estado consciência

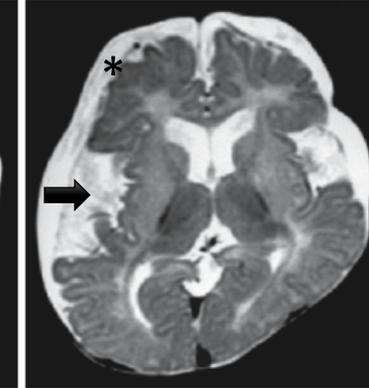
OUTRAS FORMAS DE APRESENTAÇÃO

- Início insidioso
 - Sinais e sintomas – doença de movimento – surgem progressivamente na ausência de crise encefalopática
 - Diagnóstico diferencial com PC discinética

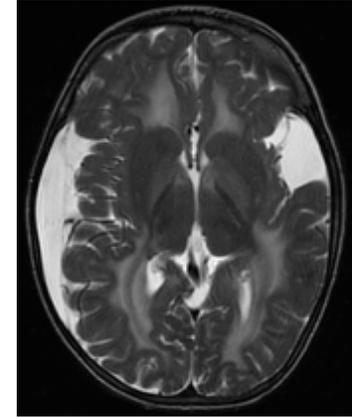


PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

- Ressonância Magnética encefálica
 - Alargamento espaços LCR (*)
 - Atrofia fronto-temporal, valas sílvicas alargadas
 - Predisposição hematomas subdurais
- Em crise: alteração sinal *striatum* (putamen e caudado) (▲)

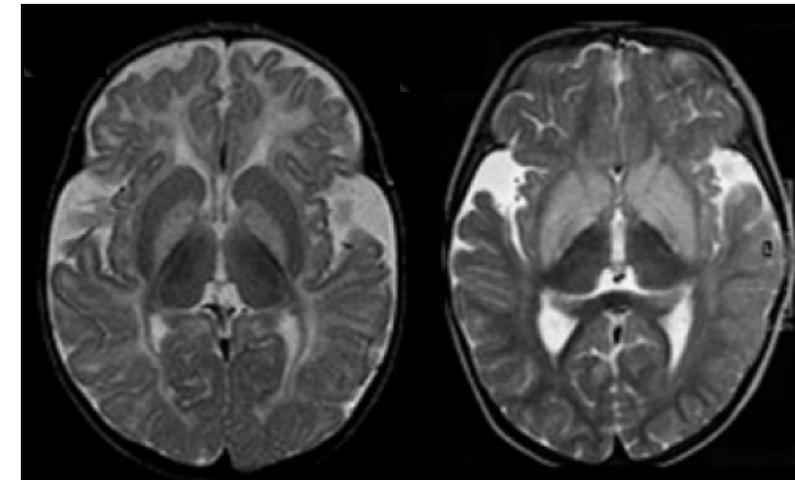


10 meses, GA-I não tratada
Van der Knaap



C Conceição

- Portugal: incluído rastreio neonatal desde 2004
- Metabolito diagnóstico C5DC (glutaril-carnitina) no cartão de Guthrie
- Limitações:
 - Não identifica todos os doentes (baixo-excretadores)
 - **Rastreio neonatal negativo não exclui definitivamente o diagnóstico de GA-I**

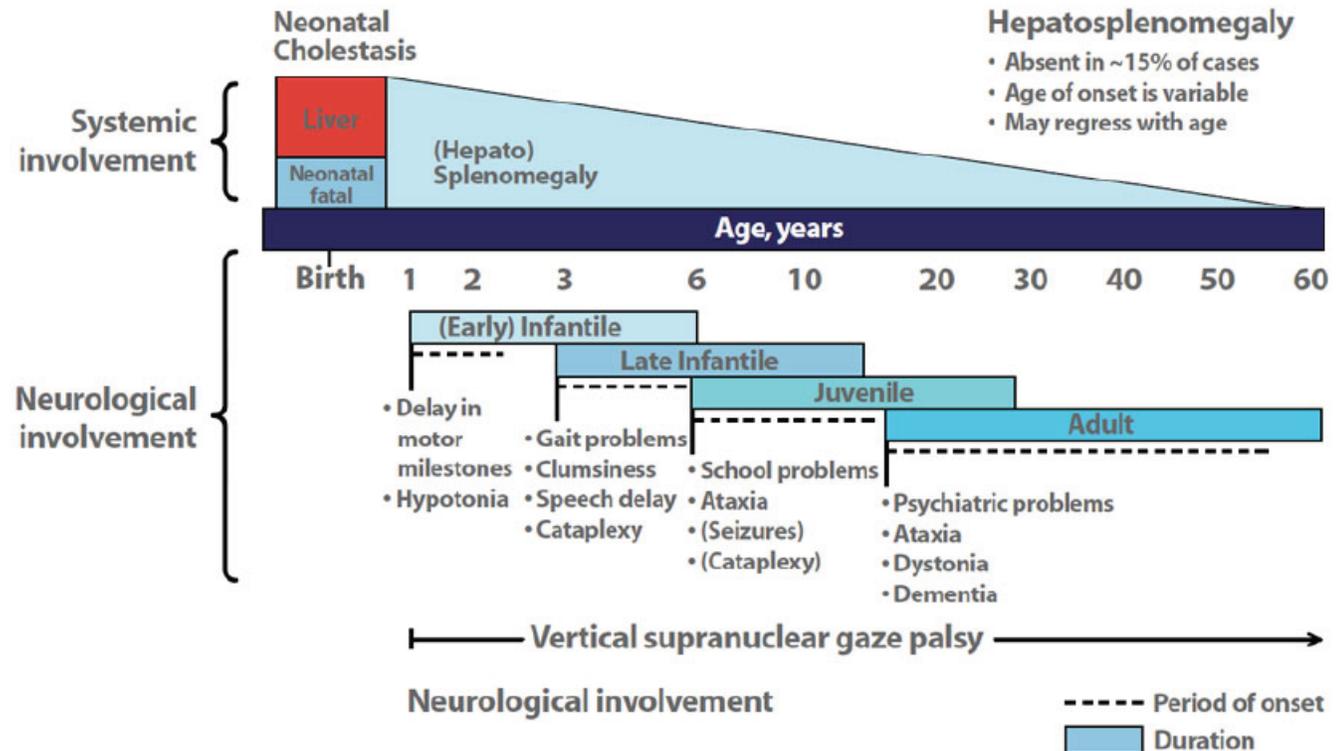


14 dias após "crise" encefalopática
Harting I, Brain 2009

PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

NIEMANN-PICK TIPO C

- Defeito tráfico intracelular de lípidos
 - Incidência 1 / 120.000-150.000
 - Manifestações clínicas podem surgir em qualquer idade
 - Sistêmicas
 - Neurológicas
 - Psiquiátricas
- >>> têm uma evolução independente



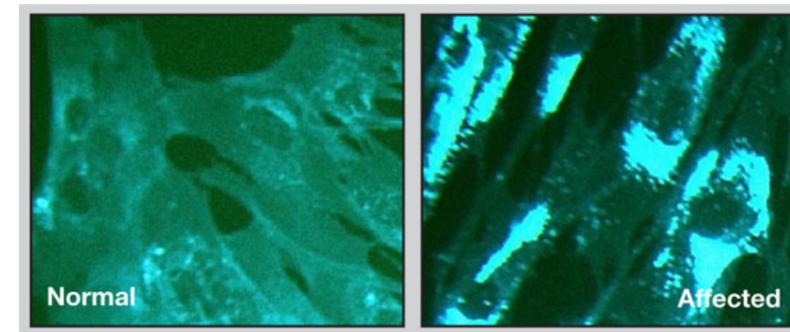
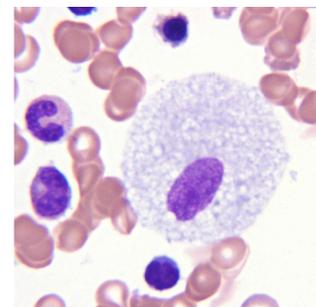
PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

NIEMANN-PICK TIPO C

- Suspeita clínica
 - *Score* Índice de Suspeição
- Doseamento quitotriosidase
- MO: "foam cells"
- Teste da Filipina
 - Biópsia de pele
 - acumulação patológica de colesterol nos lisossomas em microscopia fluorescência
 - 80-85% diagnóstico na forma clássica
- Estudos moleculares
 - sequenciação genes NPC1 e NPC2
- Perfil plasmático de oxi-esteróis
 - produtos de oxidação do colesterol
 - biomarcadores plasmáticos de doença Niemann-Pick C
 - potencial para substituir necessidade biópsia pele
 - ainda em validação

	Visceral	Neurological	Psychiatric
Very strong 40 points per item		Vertical supranuclear gaze palsy Gelastic cataplexy	
Strong 20 points per item	Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis Isolated unexplained splenomegaly (historical ± current) with or without hepatomegaly		Pre-senile cognitive decline or dementia
Moderate 10 points per item		Ataxia, clumsiness or frequent falls Dysarthria and/or dysphagia Dystonia	Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder)
Weak 5 points per item		Acquired & progressive spasticity	Treatment-resistant psychiatric symptoms Other psychiatric disorders
Ancillary 1 point per item	Hydrops fetalis Siblings with fetal ascites	Hypotonia Delayed developmental milestones Seizures (partial or generalised) Myoclonus	Disruptive or aggressive behaviour in adolescence and childhood
Combinations	Visceral + Psychiatric 40 points	Visceral + Neurological 40 points	Psychiatric + Neurological 20 points
	Family history		
1st Degree 40 points	Parent or sibling with NP-C		
2nd Degree 10 points	Cousin with NP-C		

[Calculate](#)



PERTURBAÇÃO do MOVIMENTO

NIEMANN-PICK TIPO C

- **TRATAMENTO**
- **MIGLUSTAT**
- inibe síntese de glicosfingolípido por inibição competitiva
- atravessa barreira hemato-encefálica
- Europa desde 2009
 - aprovado para o tratamento das manifestações neurológicas em doentes pediátricos e adultos

Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update

Marc C. Patterson ^{a,*}, Christian J. Hendriksz ^b, Mark Walterfang ^c, Frederic Sedel ^d,
Marie T. Vanier ^e, Frits Wijburg ^f
on behalf of the NP-C Guidelines Working Group ¹

Molecular Genetics and Metabolism 106 (2012) 330–344

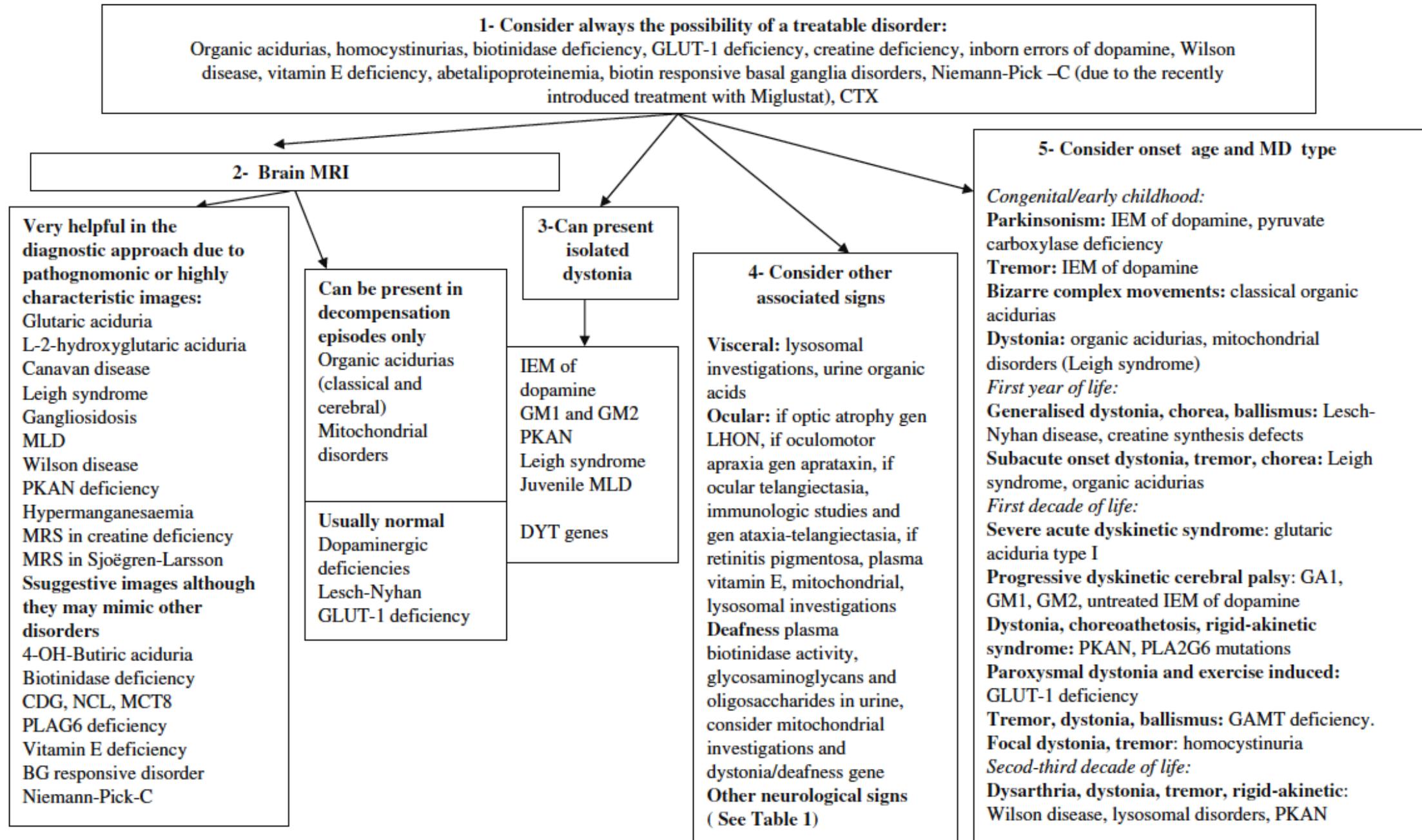


Fig. 2 Diagnostic approach for metabolic disorders with prominent movement disorders (MD) other than ataxias

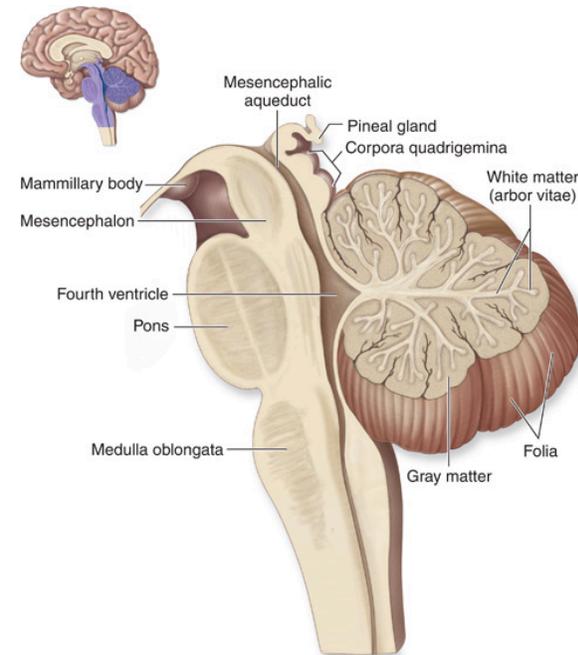
ATAXIA

ATAXIA

- Incapacidade de manter a postura e descoordenação dos movimentos
- O cerebelo é particularmente susceptível a desequilíbrios metabólicos devido às elevadas necessidade energéticas

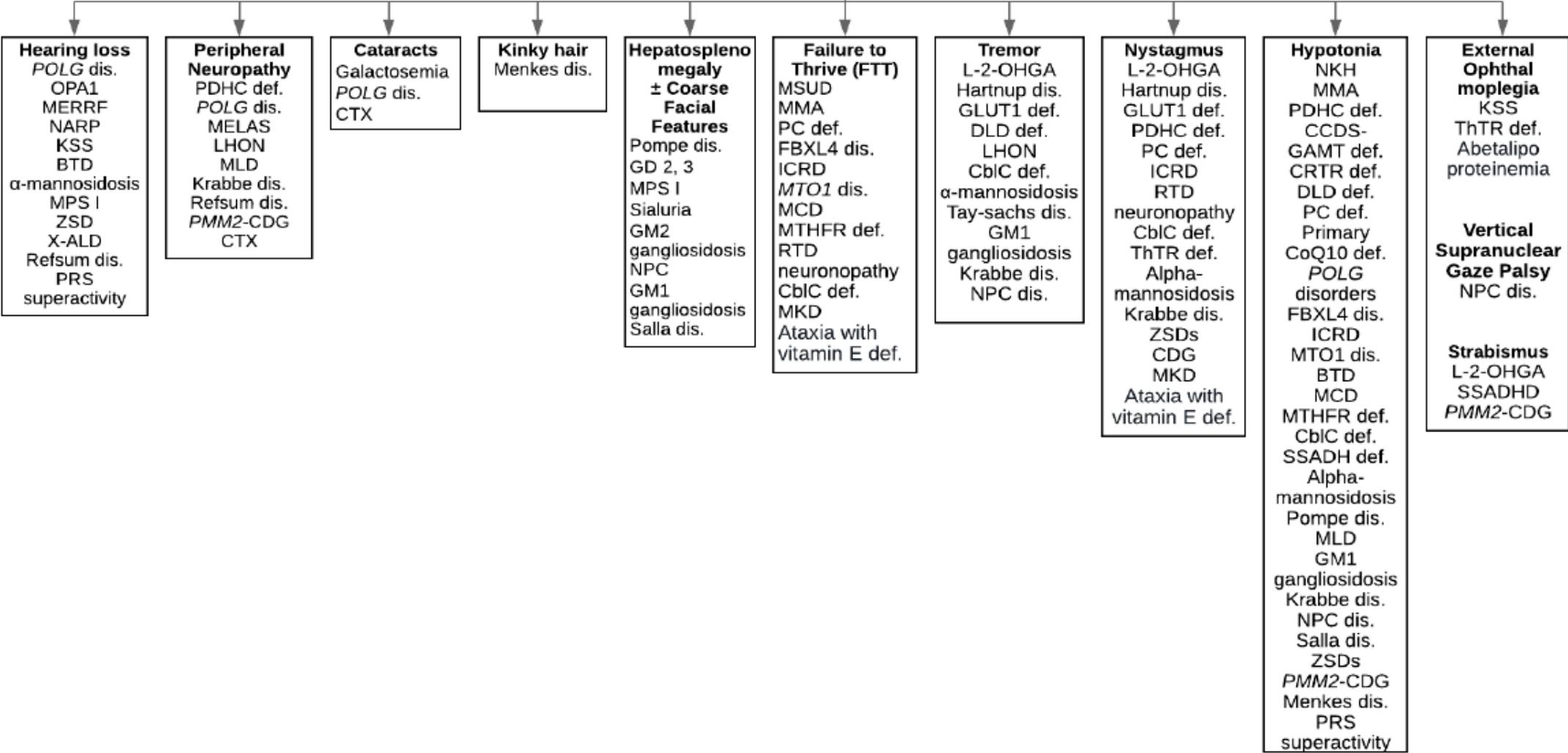


- **ATAXIA EPISÓDICA**
- **ATAXIA CRÓNICA**



Ataxia
±GDD
±cognitive dysfunction
±seizures
±other movement disorders

Specific Clinical Features



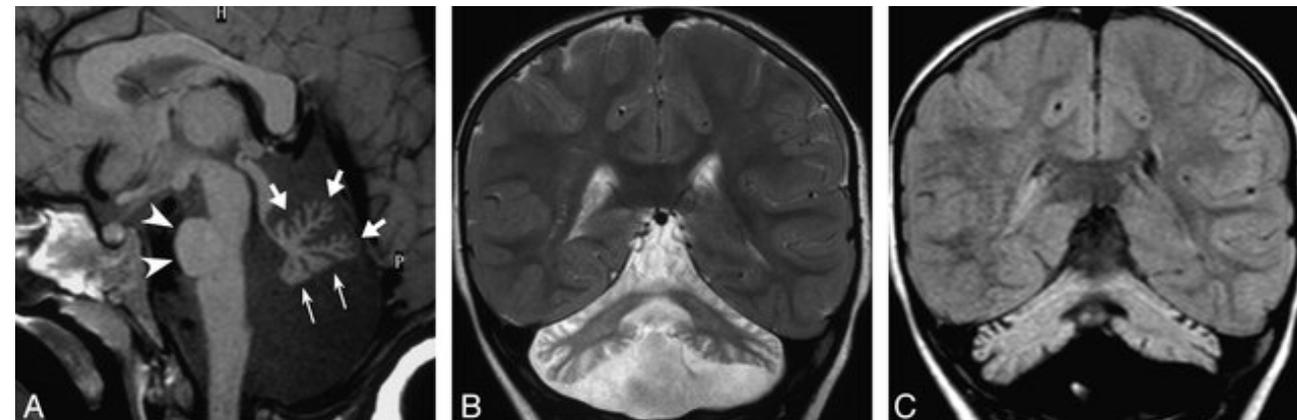
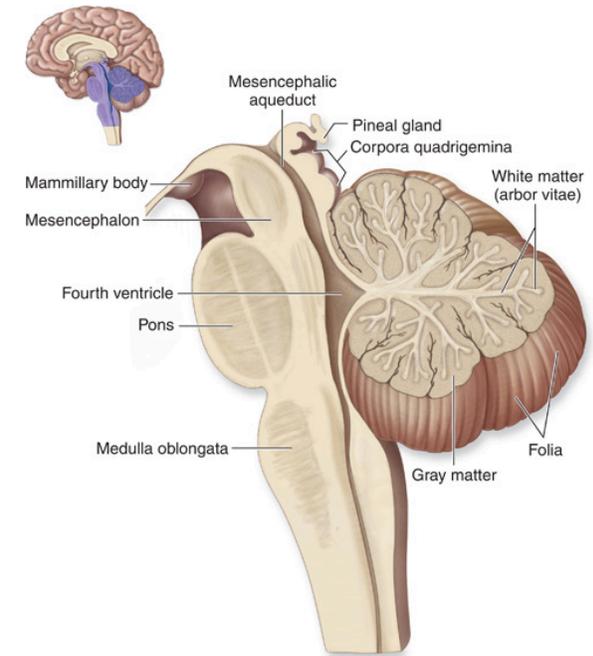
ATAXIA

- **DEFEITOS CONGÊNITOS da GLICOSILAÇÃO (CDG)**

- >100 doenças
- Envolvimento multissistémico mas a disfunção do SN é muito frequente
- Hipoplasia do cerebello início prenatal

- PMM2-CDG (CDG tipo 1A)
- Distroglicanopatias

- Diagnóstico:
 - Focagem isolelétrica transferrina
 - Estudo molecular



ATAXIA

- **ATAXIAS CRÓNICAS PROGRESSIVAS**
 - Défice vitamina E
 - Abetalipoproteinémia
 - Xantomatose cerebrotendinosa
 - Doença de Krabbe
 - Doença de Alexander
 - Niemann-Pick tipo C
 - Acidúria propiónica e metilmalónica
 - Doença de Refsum
 - Doenças mitocondriais
 - NARP, IOSCA, MERRF
 - Défice coenzima Q10

ATAXIA

- **ATAXIAS INTERMITENTES**

- Episódios de descompensação aminoacidopatias (leucínose), ciclo ureia
 - Piruvato-desidrogenase
 - Défice biotinidase
 - GLUT-1
 - Mitocondriais: NARP
-
- Lactato, amónia, piruvato, AA, AO e biotinidase
 - ***As alterações analíticas podem só estar presentes nos episódios de descompensação***

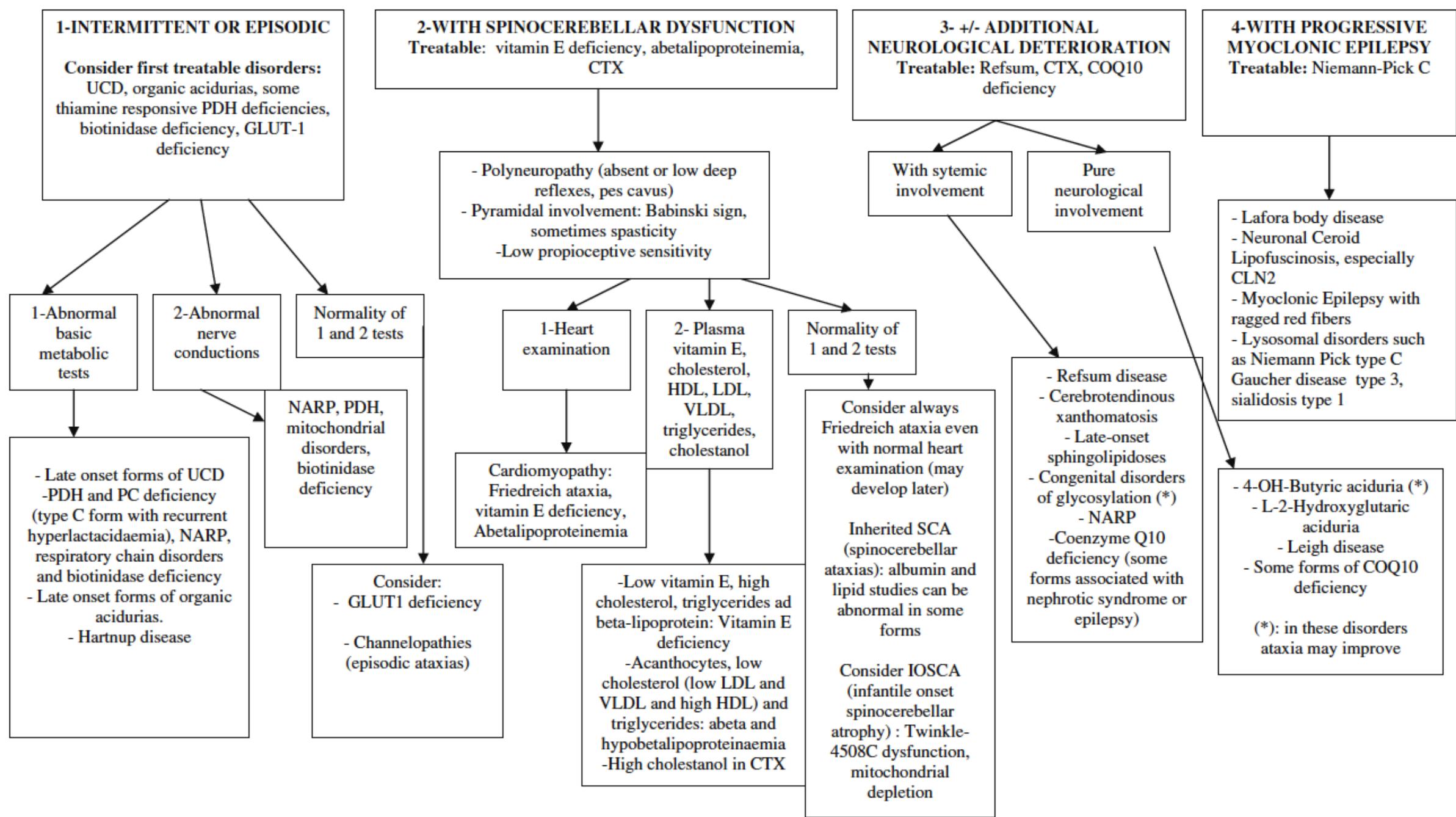


Fig. 1 Diagnostic approach for metabolic disorders with prominent ataxia

ENCEFALOPATIA AGUDA

ENCEFALOPATIA AGUDA

- Encefalopatia aguda é um problema comum em doentes com DHM
- Depressão estado consciência na ausência de epilepsia
- Gravidade variável alteração comportamento ---- coma

Table 1 Causes of acute metabolic encephalopathy

Hyperammonaemia

Hypoglycaemia

Organic acid and amino acid disorders

Fatty acid oxidation disorders

Toxins/poisons

Conditions that may complicate the presentation:

Electrolyte disorders

Liver failure

Renal failure

- DOENÇAS MITOCONDRIAIS -

- As doenças mitocondriais são o grupo de doenças hereditárias do metabolismo mais frequentes na infância (Darin, 2002)
- Prevalência estimada de 1:4,300 (Gorman G, 2015)
- “Qualquer sintoma, qualquer órgão, qualquer idade, qualquer modo de hereditariedade”
- **Sistema nervoso** está frequentemente afetado nas doenças mitocondriais
 - 45% das crianças apresentam sintomas neurológicos (Munnich A, JIMD 1996)
- **SISTEMA NERVOSO CENTRAL e PERIFÉRICO**
 - Atraso desenvolvimento / Regressão
 - Convulsões / Epilepsia
 - “AVC” metabólico
 - Perturbação do movimento
 - Ataxia
 - Neuropatia periférica
 - Perturbação psiquiátrica
 - Demência

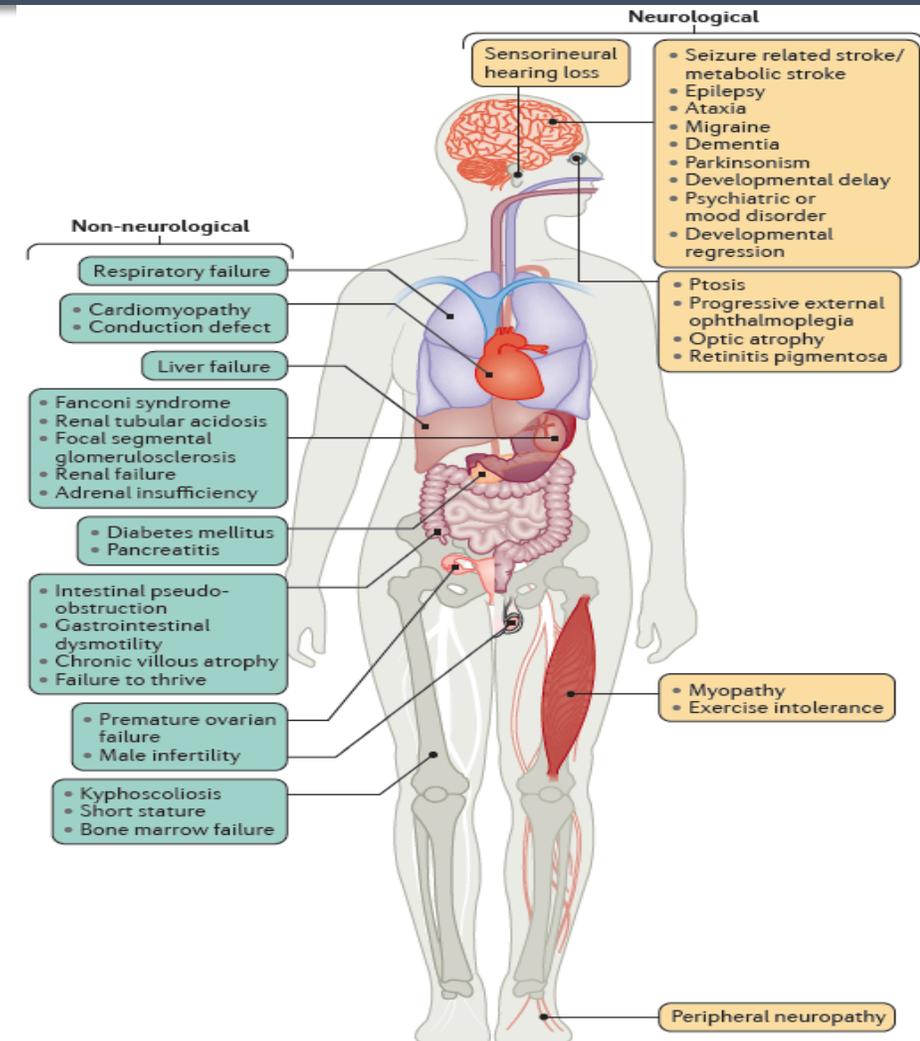


Figure 4 | Clinical presentations of mitochondrial diseases. The clinical presentation of mitochondrial diseases is variable between patients and can encompass dysfunction of any organ or tissue. Broadly speaking, the clinical presentations have non-neurological or neurological characteristics and usually involve multiple organ systems.

ENCEFALOPATIA AGUDA

▪ SÍNDROME DE LEIGH

- Encefalomielopatia necrotizante subaguda (Denis Leigh, 1951)
- Incidência 1 : 40.000 nascimentos vivos (doença mitocondrial mais frequente da infância)
- Crianças (habitualmente <1 ano de idade), rara em adultos
- Envolvimento do SNC predominante
- Descompensação durante intercorrência infecciosa
- Heterogeneidade clínica e genética



ENCEFALOPATIA AGUDA

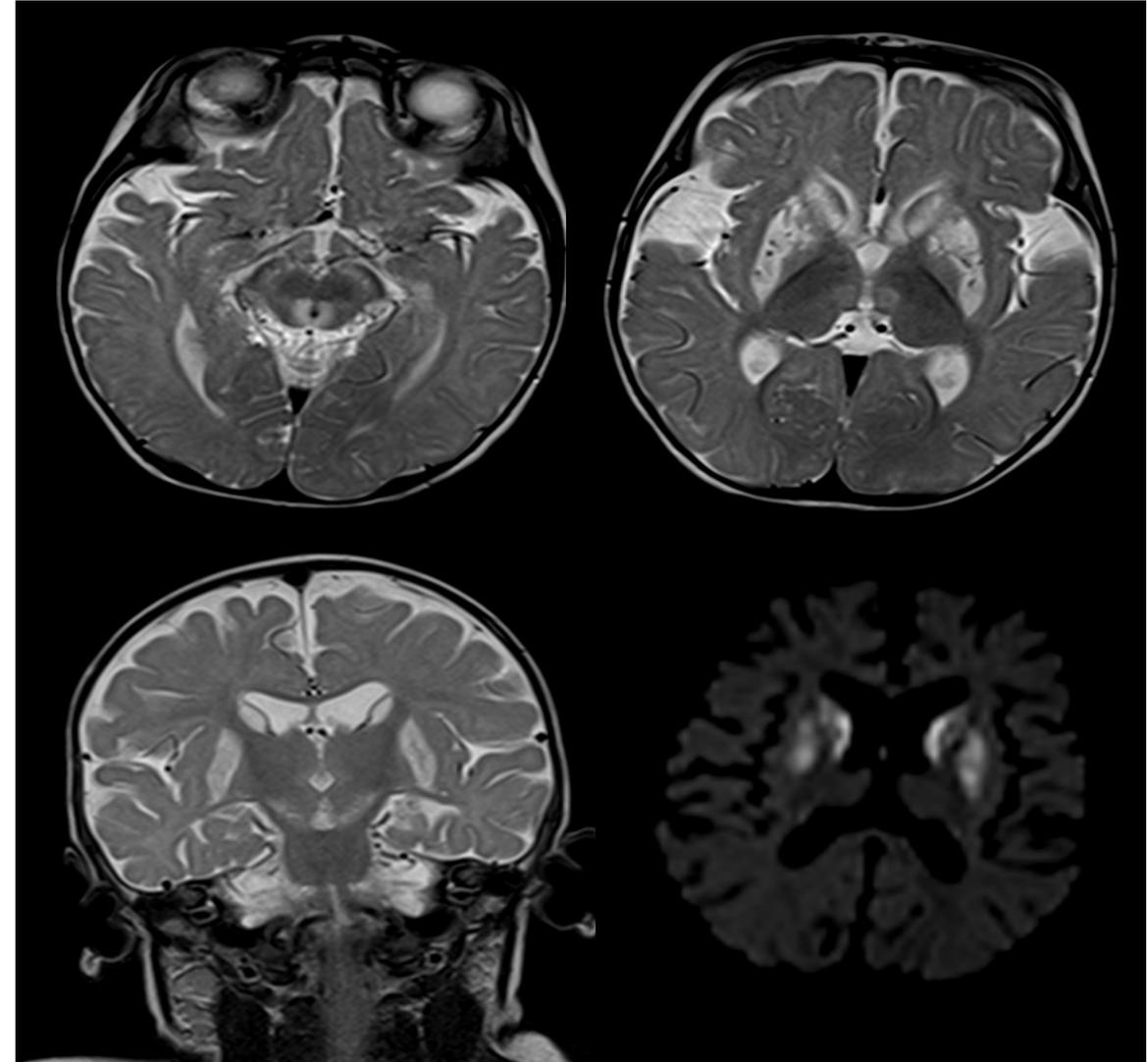
- **SÍNDROME DE LEIGH**
- Descompensação durante intercorrência infecciosa
- Envolvimento do SNC predominante
 - Regressão DPM
 - Anomalia padrão respiratório
 - Dificuldades alimentação
 - Anomalia movimentos oculares (nistagmo, oftalmoplegia, ptose)
 - Hipotonia
 - Distonia
 - Convulsões
- Manifestações extra-neurológicas (cardíacas, hepáticas, renal, hematológicas, hipertricrose)
- Recuperação clínica parcial

- RM cerebral

- Hiperintensidades bilaterais, simétricas dos gânglios da base e tronco cerebral
- Elevação lactato na MRS¹

- Avaliação laboratorial

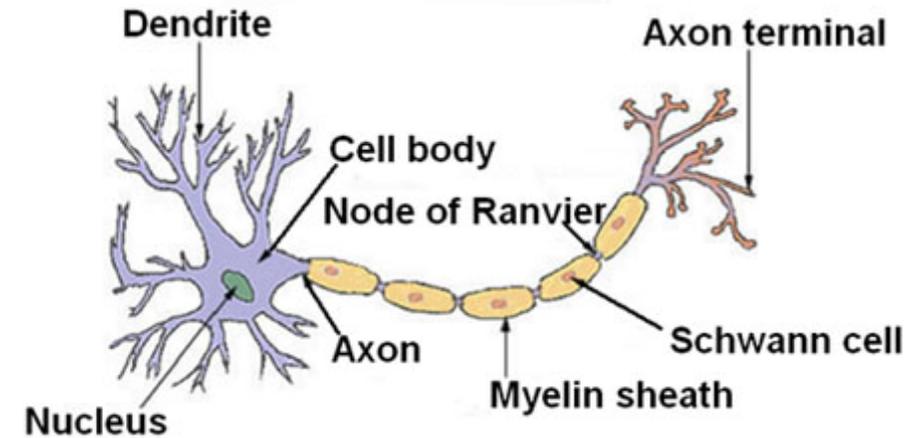
- Lactato sangue e/ou LCR aumentado
 - normal em 25% casos (*Sofour et al. Orphanet J Rare Dis 2014*)
- Razão Lactato/Piruvato ↑
- Aminoácidos
 - elevação alanina
 - diminuição citrulina (marcador m.8993T>G)
- Ácidos orgânicos
 - elevação intermediários ciclo Krebs
- Actividade cPDH



8 meses
deterioração neurológica durante infecção respiratória
com febre, convulsões
Identificada mutação m.8993 T>G

NEUROPATHIA

NEUROPATIA



- O envolvimento dos nervos periféricos nas DHM é frequente
- Alterações estrutura ou função da mielina, disfunção axonal

- EMG é importante para diferenciar axonal versus desmielinizante

- **NEUROPATIA AGUDA**
- **NEUROPATIA CRÓNICA**

NEUROPATIA

▪ NEUROPATIA AGUDA

- Porfiria aguda
- Tirosinemia tipo 1
- Défice PDH

▪ NEUROPATIA CRÓNICA

- Défice biotinidase
- Defeitos remetilação da homocisteína
- Défice vitamina E
- Doenças mitocondriais
- Doenças lisossomais (Krabbe, Leucodistrofia metacromática)
- Doença de Fabry
- Distrofia neuroaxonal (PLA2G6)

Panel: Mitochondrial disorders with peripheral neuropathy

Neuropathy as the only or predominant feature

- *MFN2*-related disorders: autosomal dominant CMT2A, autosomal recessive CMT2, CMT5 (HMSN type V), CMT6 (HMSN type VI), complex phenotypes
- *GDAP1*-related disorders: autosomal recessive CMT2K, CMT4A, recessive intermediate CMT, autosomal dominant CMT2K
- *MTATP6*-related disorders: CMT2 and dHMN
- *DHTKD1*-related disorder: CMT2Q
- *AIFM1*-related disorder: CMTX4 (Cowchock syndrome)
- *PDK3*-related disorder: CMTX6

Neuropathy as a key feature

- *MTATP6*-related disorders: NARP, MILS
- *POLG1*-related disorders: ataxia neuropathy spectrum, SANDO, MNGIE-like syndrome
- *C10ORF2*-related disorder: SANDO, IOSCA (MTDPS7), complex phenotypes
- *TYMP*-related disorder: MNGIE (MTDPS1)
- *RRM2B*-related disorder: MNGIE-like syndrome (MTDPS8B)
- *MPV17*-related disorder: Navajo neurohepatopathy (MTDPS6)
- *SLC25A19*-related disorder: neuropathy and bilateral striatal necrosis

Neuropathy as a minor feature

- *OPA1*-related disorder: DOA plus syndrome
- *POLG1*-related disorders: MIRAS, Alpers-Huttenlocher syndrome, MEMSA, complex phenotypes
- *ND1*-related, *ND4*-related, and *ND6*-related disorders and other mtDNA mutations: LHON
- *SURF1*-related disorder and other gene mutations: Leigh syndrome
- *MTTL1* 3243A→G and other mtDNA mutations: MELAS syndrome
- *MTTK* 8344A→G and other mtDNA mutations: MERRF syndrome
- Single mtDNA deletion-related disorder: Kearns-Sayre syndrome
- *ADCK3*-related disorder: primary coenzyme Q10 deficiency syndrome
- Non-syndromic respiratory chain disorders

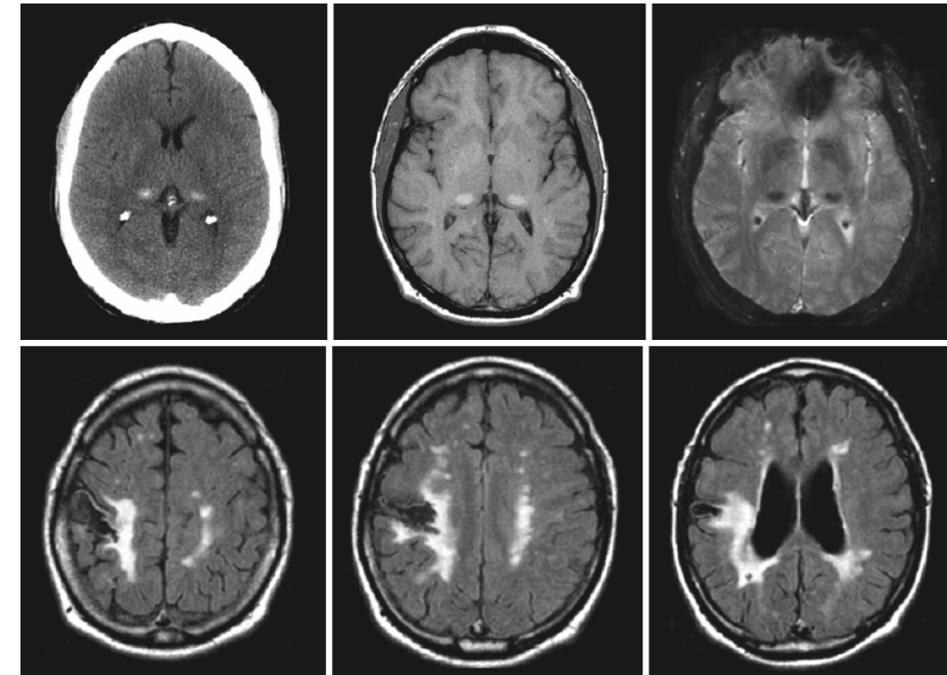
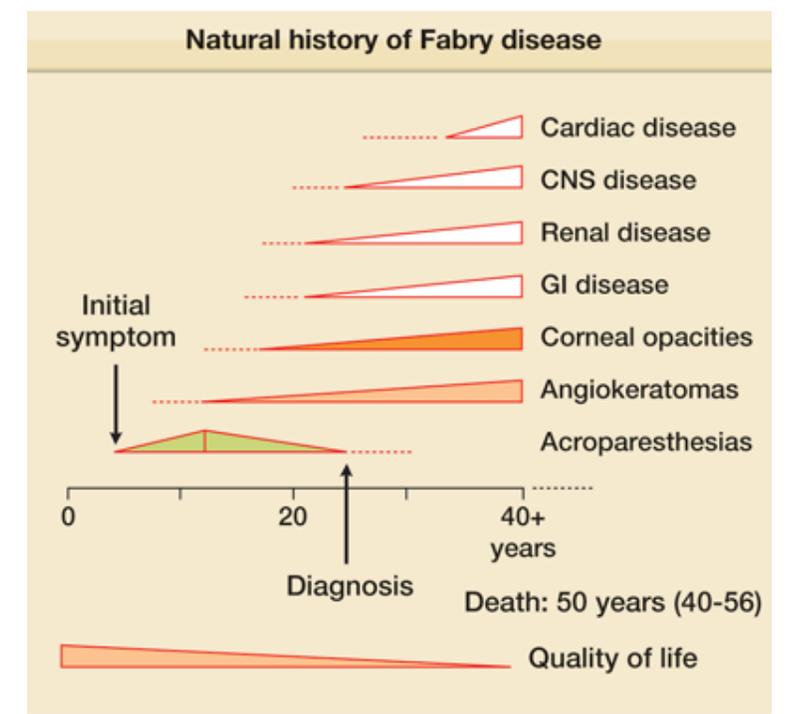
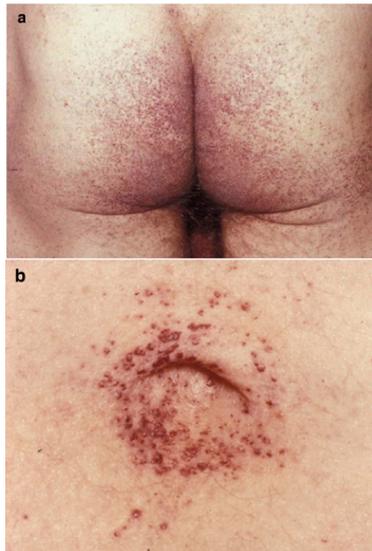
CMT=Charcot-Marie-Tooth neuropathy. HMSN=hereditary motor and sensory neuropathy. dHMN=distal hereditary motor neuropathy. NARP=neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa. MILS=maternally inherited Leigh syndrome. SANDO=sensory ataxia, neuropathy, dysarthria, and ophthalmoplegia. MNGIE=mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy. IOSCA=infantile-onset spinocerebellar ataxia. MTDPS=mitochondrial DNA depletion syndrome. DOA=autosomal dominant optic atrophy. MIRAS=mitochondrial recessive ataxia syndrome. MEMSA=myoclonic epilepsy, myopathy, and sensory ataxia. LHON=Leber hereditary optic neuropathy. MELAS=mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. MERRF=myoclonus epilepsy with ragged-red fibres. mtDNA=mitochondrial DNA.

NEUROPATIA

▪ DOENÇA DE FABRY

- Hereditariedade ligada-X
- Incidência 1 / 40.000-60.000
- Mulheres heterozigóticas podem ser sintomáticas
- Défice α -galactosidase A

- Neuropatia sensitiva
- Envolvimento SNC
 - AVC em idade jovem
 - surdez
- Envolvimento cardíaco
 - hipertrofia ventrículo esquerdo
 - anomalias condução



NEUROPATIA

- **DIAGNÓSTICO**

- Sexo masculino

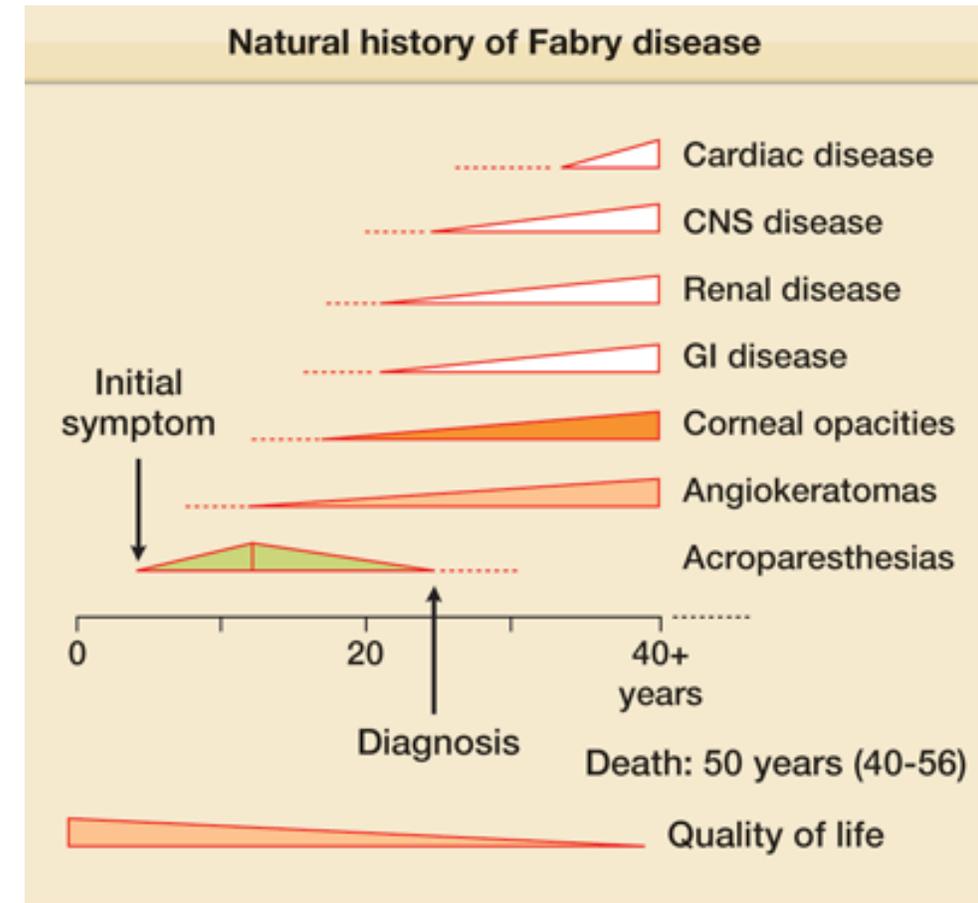
- doseamento actividade enzimática nos leucócitos
- confirmação por estudo molecular gene GLA

- Sexo feminino

- actividade enzimática pode ser normal
- estudo molecular (pesquisa mutação familiar ou sequenciação gene)

- **TRATAMENTO**

- terapêutica enzimática de substituição
- aprovado na Europa desde 2001, resultados a longo prazo - contraditórios...
- Indicações
 - Início precoce (crianças e adultos), incluindo insuficiência renal crónica em diálise ou transplantados assim como mulheres com doença significativa
- Prevenção complicações cardíacas e cerebrovasculares



COMENTÁRIOS FINAIS

- Embora as doenças hereditárias do metabolismo sejam individualmente raras, têm uma incidência considerável
- Existem **Red Flags** que devem fazer suspeitar de DHM mesmo em doentes com diagnóstico definido (por ex: Paralisia Cerebral)
- Os sintomas neurológicos são muito frequentes nas DHM
 - SNC: convulsões, atraso/regressão DPM, anomalia do movimento, encefalopatia, ataxia
 - SNP: neuropatia
- Recentemente têm surgido opções terapêutica para um número cada vez maior destas doenças – **DOENÇAS TRATÁVEIS**
- O atraso no diagnóstico tem implicações prognósticas
- A identificação de uma DHM:
 - Possibilidade de tratamento
 - Estabilização / reversão da deterioração
 - Aconselhamento genético familiar
 - Prognóstico