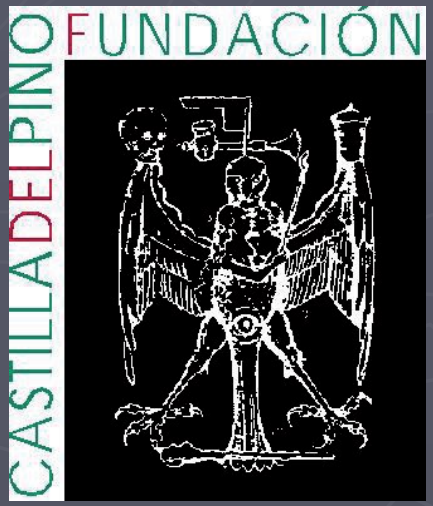
TRASTORNOS CONDUCTUALES Y NEUROPSIQUIÁTRICOS COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Fundación Castilla del Pino
Córdoba, febrero de 2012

Eduardo López Laso
Unidad de Neurología Pediátrica
UGC de Pediatría y sus Especialidades
Hospital Universitario Reina Sofía



Síntomas psiquiátricos en EMH

- En ocasiones una EMH puede manifestarse con
  - Rasgos de TEA
  - Hiperactividad
  - Trastornos de conducta
  - Neurosis
  - Trastorno disociativo
  - Confusión mental
  - Alucinaciones visuales
  - Psicosis franca, esquizofrenia

Síntomas psiquiátricos en EMH

- Tener en mente esta posibilidad ya que el diagnóstico de una EMH → tto específico → pronóstico
- Generalmente la EMH cursará con otros síntomas neurológicos
  - Retraso mental
  - Epilepsia
  - Trastorno del movimiento, incoordinación, desequilibrio
  - Accidentes vasculares cerebrales, otros
- e incluso sistémicos:
  - Hepatopatía
  - Oculares …

Síntomas psiquiátricos en EMH

- A veces la presentación puede ser psiquiátrica antes de desarrollar otros síntomas / signos

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

- Prototipo de enfermedades raras
- Incidencia global: 1/800 recién nacidos vivos
- 500 - 700 EMH (formas atípicas/variantes)
- En primer mes de vida pueden debutar > 100 EMH
- Antes del fin de la pubertad > 90 %
- Presentación:
  - Aguda *versus* insidiosa
  - Generalmente neurológica inespecífica (retraso desarrollo psicomotor, epilepsia, alteraciones tono muscular, coordinación, clínica tipo intoxicación, encefalitis-like)
  - Vómitos, fallo de medro, ocasional afectación multisistémica

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

- Elevada morbimortalidad
- Constituyen un *reto* para los sistemas sanitarios
- Gran nº de enfermedades genéticas y alteraciones bioquímicas
  - individualmente raras
  - colectivamente numerosas
  - Importantes progresos en el diagnóstico y terapéuticos
- Difícil familiarizarse con estrategias diagnósticas y tratamientos específicos
- El *pronóstico* del paciente puede depender de un tratamiento rápido y eficaz
  - Vital
  - Estado neurológico y mental
- Cribado neonatal (PKU / ampliado)

Enfermedades Metabólicas Hereditarias Cribado neonatal. Criterios clásicos de inclusión

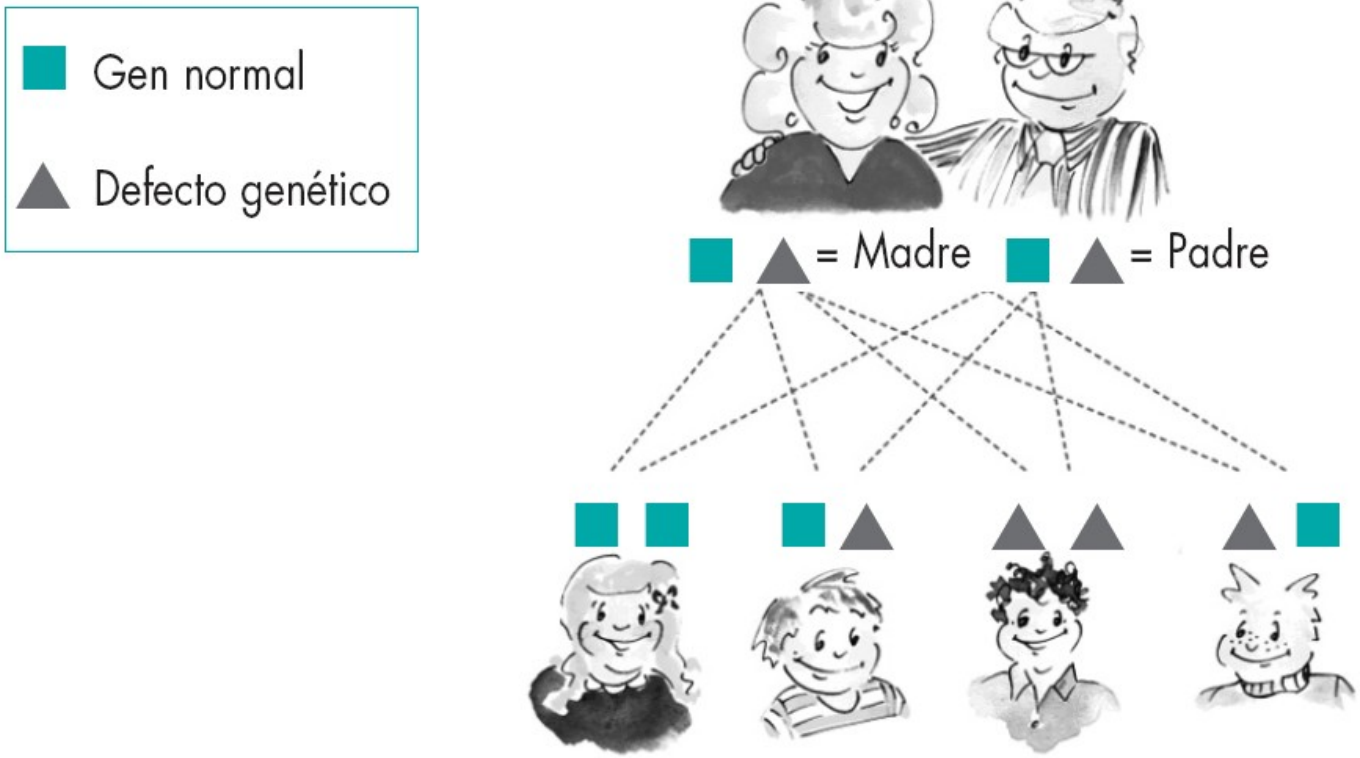
- Enfermedad curse con daño mental y físico graves o riesgo vital en periodo neonatal
- No posibilidad de diagnóstico clínico efectivo en periodo neonatal
- Tratamiento eficaz y asequible
- La instauración precoz del tratamiento mejore el pronóstico clínico
- Incidencia relativamente elevada
- Metodología analítica rápida, fiable y de coste reducido

Criterios de la National Academy of Sciences, 1970

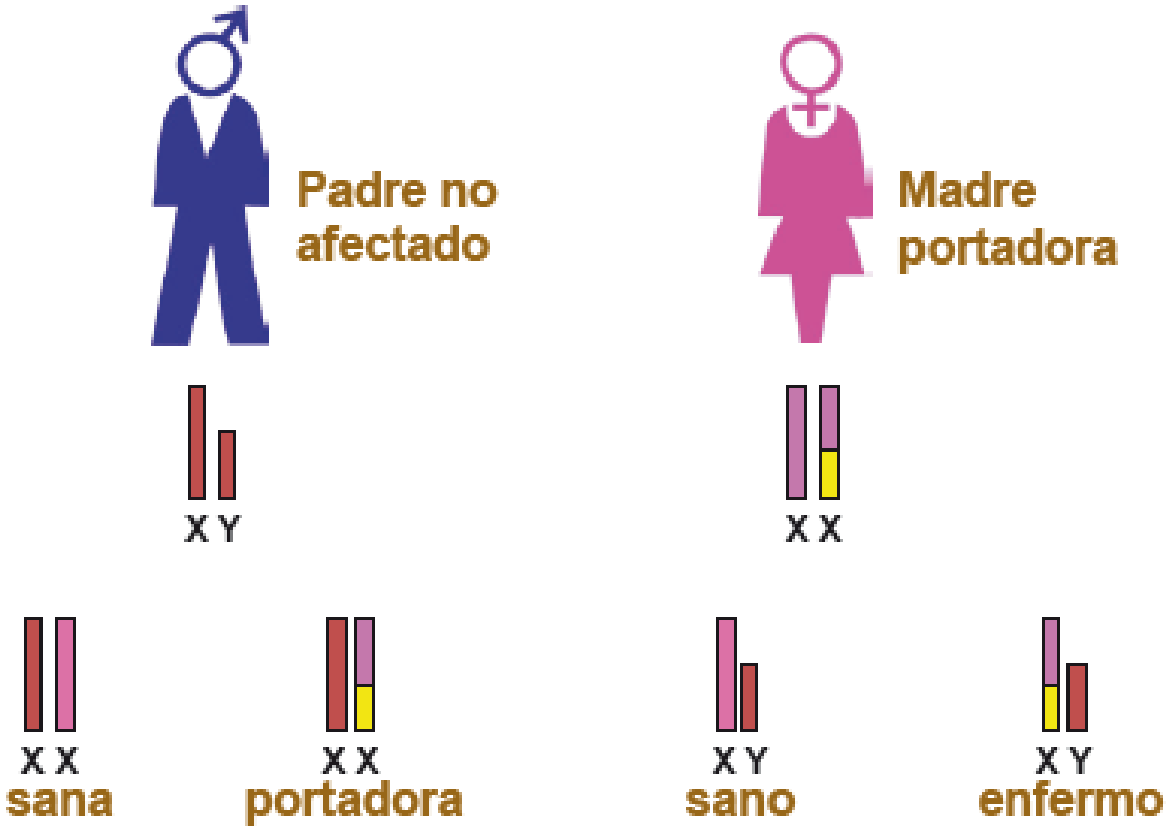
Enfermedades Metabólicas Hereditarias
Herencia autosómico recesiva

¿Cómo se produce?

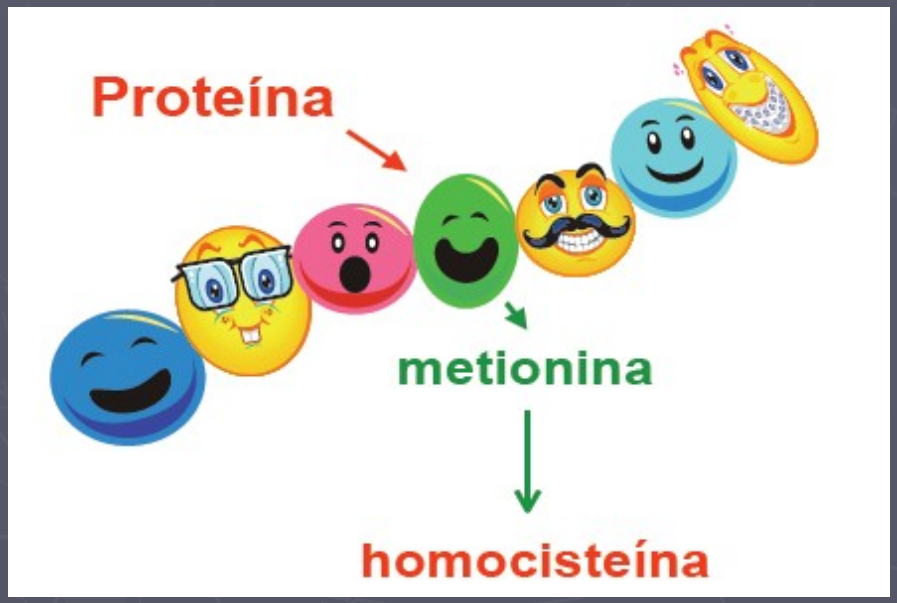
El diagrama le muestra cómo sucede:



Herencia ligada al sexo



Enfermedades Metabólicas Hereditarias = Enzimopatías
% Actividad enzimática – presentación



- Neonatal
- Lactancia
- Edad escolar
- Formas tardías
  - Adolescente
  - Adulto

Aguda

Aguda recurrente / intermitente

Crónica no progresiva

Crónica progresiva

¿Misma enfermedad?

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

- 1. Enfermedades que dan lugar a intoxicación
- 2. Enfermedades del metabolismo energético
- 3. Enfermedades que afectan a macromoléculas

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

- 1. Enfermedades que dan lugar a intoxicación
  - Enfermedades metabolismo intermediario
  - Intoxicación aguda o progresiva
  - Acumulación de un metabolito tóxico proximal al bloqueo
- Catabolismo aa
- Acidurias orgánicas
- Ciclo urea
- Intolerancia azúcares
- Intoxicación por metales

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

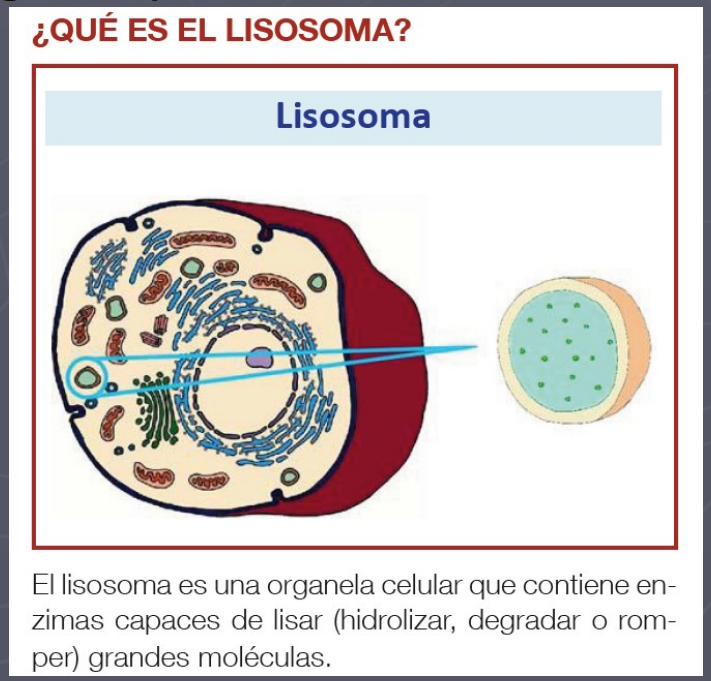
- 1. Enfermedades que dan lugar a intoxicación
  - Presentación neonatal, tardía o intermitente
  - Desencadenantes de descompensación
  - Diagnóstico
    - Aminoácidos plasma
    - Ácidos orgánicos orina
    - Amonio
  - Mayoría tratables (depurar tóxico)
    - Dietas especiales
    - Métodos extracorporales
    - Fármacos (carnitina, benzoato Na), vitaminas …

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

- 2. Enfermedades del metabolismo energético
  - Metabolismo intermediario
  - Producción energía o utilización
  - Cerebro, corazón, músculo, hígado

Enfermedades Metabólicas Hereditarias

- 3. Enfermedades que afectan a macromoléculas
  - Organelas celulares
  - Síntesis o catabolismo de moléculas complejas
  - Síntomas permanentes, progresivos, independientes de eventos intercurrentes, sin relación a ingesta alimentos
  - En ocasiones dismorfias, visceromegalias por acúmulos de materiales de depósito
- Lisosomales
  - Mucopolisacaridosis
  - Oligosacaridosis
  - Niemann-Pick tipo C
- Peroxisomales
  - Adrenoleucodistrofia



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL RPM / RM +- OTROS SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS INESPECÍFICOS (EPILEPSIA, ALTERACIONES TONO, COORDINACIÓN ...)

- Retraso mental (3% población): causas genéticas y adquiridas (s. alcohólico fetal)
  - Cariotipo (trisomía 21 ...), X frágil
  - Reordenamientos subteloméricos, arrays-CGH
- PCI (2-2,5/1000): agresión cerebral temprana
- Encefalopatías de origen genético – metabólico (EMH, encef. progresivas) = 1 – 5 % de RM inespecíficos
  - Algunas curso lento o estable → difícil diferenciar
  - Algunas tratamiento específico → pronóstico
  - Posibilidad consejo genético
    - Detección portadores
    - Diagnóstico prenatal

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NIÑO CON RETRASO PSICOMOTOR / ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

- No hay acuerdo internacional sobre que pruebas metabólicas deben hacerse en RPM / RM inespecífico
- Datos de anamnesis, exploración y ex. compl. que aumentan probabilidad de EMH:
  - Antecedentes familiares enfermedad neurológica infantil, especialmente si degenerativa o progresiva
  - Dismorfias
  - Afectación otros sistemas (miocardiopatía, quistes renales, cataratas, visceromegalias, etc.)
  - Pérdida adquisiciones previas (deterioro)
  - Trastorno de los movimientos (distonía, temblor)
  - Ataxia
  - Anomalías oculomotoras (nistagmo, oftalmoplejia)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NIÑO CON RETRASO PSICOMOTOR / ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

- Datos de anamnesis, exploración y ex. compl. que aumentan probabilidad de EMH:
  - Alteraciones SNC + SNP (polineuropatía, miopatía)
  - Alteraciones órganos sensoriales (neuropatía óptica, retinopatía, hipoacusia neurosensorial)
  - Afectación crecimiento / desarrollo físico
  - Progresión rápida de signos neurológicos
  - Empeoramiento marcado en periodos de catabolismo
  - La evaluación no determina la etiología del problema

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PCI / EMH
Aciduria glutárica tipo I

- EMH aa HAR
- Prevalencia: 1 / 100.000 RN
- < 1 a: macrocefalia o normal o hipotonía-RM
- Crisis encefalopática - infección
- Simula otros trastornos
- Forma atípica
- Pronóstico
  - Crisis encefalopáticas (< 5 a)
  - <u>Tratamiento dietético precoz mejora el pronóstico</u>

J Inherit Metab Dis (2007) 30:979
DOI 10.1007/s10545-007-0699-3

SHORT REPORT

Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency

E. López-Laso · J. García-Villoria · E. Martín · P. Duque · A. Cano · A. Ribes

Received: 4 June 2007 / Submitted in revised form: 27 August 2007 / Accepted: 10 September 2007 / Published online: 22 October 2007
© SSIEM and Springer 2007
Online citation: JIMD Short Report #091 (2007) Online

Summary Late-onset neurological disease has rarely been reported in patients with glutaryl-CoA dehydrogenase (GCDH) deficiency. We present two siblings with GCDH deficiency. One of them presented with the classic neurological disease (patient 1). Routine investigation of family members revealed that her apparently unharmed 13-year-old sister was also affected (patient 2). Patient 2 started to have academic difficulties in the months prior to our assessment. Her clinical examination was normal, with the exception of a cranial circumference of 57cm (slightly over the 98th centile). A severe leukoencephalopathy was demonstrated on MRI. Neuropsychological assessment showed an IQ within the normal–low range and a mild impairment of memory and executive function. Previous reports on late-onset neurological disease in GCDH deficiency have revealed that progressive leukoencephalopathy develops over time. Following the recently published guideline for the diagnosis and management of GCDH deficiency, both patients are receiving dietary treatment in combination with L-carnitine supplementation. We emphasize the need to search for chronic neurological changes of late-onset type in apparently unaffected GCDH deficiency cases diagnosed in routine family investigations.

Communicating editor: Georg Hoffmann

E. López-Laso (✉)
Pediatric Neurology Unit, Department of Pediatrics,
University Hospital Reina Sofia,
Av. Menéndez Pidal s/n,
14004 Córdoba, Spain
e-mail: eduardo.lopez.sspa@juntadeandalucia.es

J. García-Villoria · A. Ribes
Department of Biochemistry and Molecular Genetics,
Section of Inborn Errors of Metabolism (IBC)
and CIBERER, Hospital Clínic,
Barcelona, Spain

E. Martín
Inherited Metabolic Disorders Unit, Department
of Pediatrics, University Hospital Doce de Octubre,
Madrid, Spain

Síntomas psiquiátricos sugerentes de EMH

- Estado confusional
- Alucinaciones visuales
- Catatonia
- Asociación con síntomas orgánicos (organomegalias, síntomas neurológicos, etc.)
- Deterioro cognitivo
- Agravamiento del cuadro con el tratamiento

Manifestaciones psiquiátricas agudas en EMH

- Confusión mental
- Trastorno disociativo
- Agresividad
- Ansiedad
- Conductas extrañas
- Agitación
- Alucinaciones
- Conducta tipo esquizofrenia
- Psicosis aguda puerperal

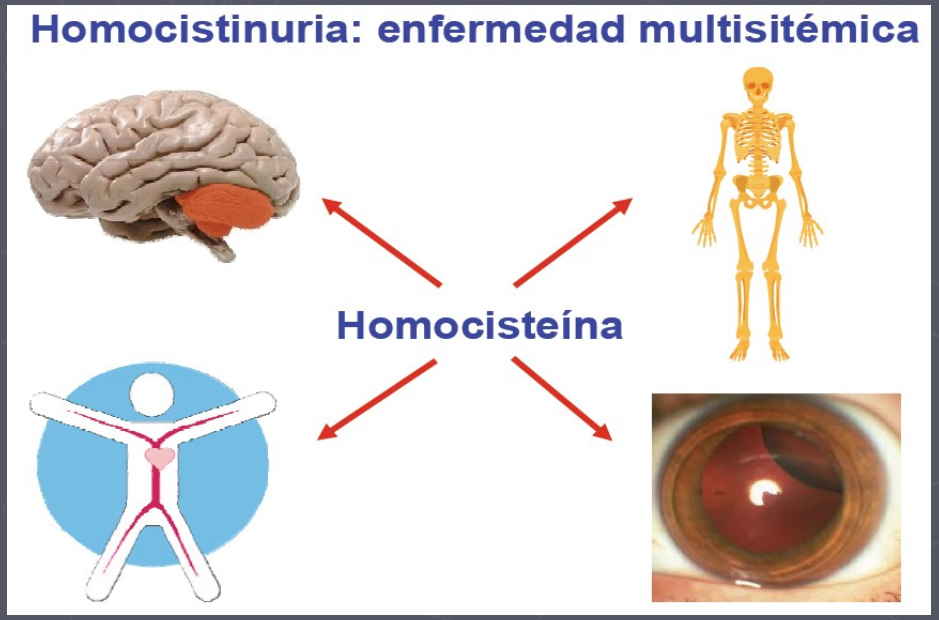
- Episodios de hiperamoniemia
  - Ciclo urea (hemizigotas OTC)
  - Acidurias orgánicas
- Porfiria aguda intermitente
  - Ataques ag con ansiedad, depresión, psicosis, alteración estado mental
  - Antes, frecuente rasgos personalidad histriónicos
  - Fármacos psicotropos pueden empeorar
  - Determinación de porfobilinógeno en orina
- Coproporfiria hereditaria
- MTHFR
  - Psicosis
- Fabry
  - Mayor riesgo de depresión y suicidio

Manifestaciones psiquiátricas crónicas en EMH

- Alteraciones de conducta
- Cambios de personalidad y de carácter
- Depresión
- Psicosis, esquizofrenia
- Demencia
- Adrenoleucodistrofia ligada a X
- Neurodegeneración con acúmulo cerebral de hierro
- Corea de Huntington
- Ciclo de la urea
- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Lesh-Nyhan
- EMH aminoácidos
  - Homocistinuria
- EMH ácidos orgánicos
  - Ac 4-OH-butírica
- MPS y Oligosacaridosis
  - Sanfilippo y beta-mannosidosis

Manifestaciones psiquiátricas y edad
Primeros dos años de vida

- Rasgos autistas generalmente asociados a otros síntomas o signos (+ RPM + - epilepsia + - hipotonía)



- PKU no tratada
- Hiperamoniemia (ciclo urea)
- SLO
  - También trastornos del sueño y llanto excesivo
- Purinas/pirimidinas
- Homocistinuria
- Deficiencia creatina cerebral (transportador)
- Aciduria 4-OH-butírica
  - 80% problemas conducta (hiperactividad, ansiedad, TOC, agresión, alteraciones sueño)

Manifestaciones psiquiátricas y edad

1 – 5 años de vida

- Mucopolisacaridosis tipo III (Sanfilippo): agitación, rasgos autistas, regresión cognitiva
- Mannosidosis: retraso mental, episodios psicóticos, hiperactividad, confusión
- Gangliosidosis:
  - Episodios psicóticos, depresión, manía
  - Neurodegeneración:
    - Regresión mental
    - Ataxia
- S. de Rett:
  - Pérdida de la actividad voluntaria de las manos
  - Pérdida del lenguaje expresivo adquirido
  - Anomalías en la deambulación
  - Estereotipias de manos, retorciéndolas/estrujándolas, haciendo palmas/golpeando, chupándoselas, lavado de manos y fricción
  - Anomalías del ritmo respiratorio en vigilia
  - Bruxismo en vigilia
  - Trastornos del ritmo del sueño
  - Crisis de risa o gritos inapropiados
  - Respuesta disminuida al dolor
  - Comunicación ocular intensa (imantación de la mirada)

Manifestaciones psiquiátricas y edad
5 – 15 años de vida

- Ceroidolipofuscinosis juvenil
  - Deterioro intelectual, depresión, pérdida de visión
    - Alteraciones conductuales pueden preceder en años a las otras manifestaciones
- Mitocondriales
- Leucodistrofias de comienzo tardío
- Enfermedad de Lafora

- Psicosis, depresión, manía, alucinaciones auditivas, y deterioro neurológico rápido a demencia

Manifestaciones psiquiátricas y edad
> 15 años de vida

- Ciclo urea, Niemann-Pick C, Huntington, Lafora
  - Psicosis, esquizofrenia, demencia
- Wilson
  - Cambios de personalidad, depresión, psicosis, deterioro cognitivo
  - 10% se presentan con solo síntomas psiquiátricos
  - 20% presentan síntomas psiquiátricos
  - Mejoría con tratamiento quelante del cobre
    - Al inicio puede precipitar crisis psiquiátricas agudas
- Homocistinuria (CBS)
  - Un tercio CI normal
  - Alteraciones psiq 50%: personalidad, conducta, depresión, TOC
- Fenilcetonuria no tratada
  - Retraso mental, auto-agresiones
  - Pacientes que abandonan la dieta: agorafobia frecuente

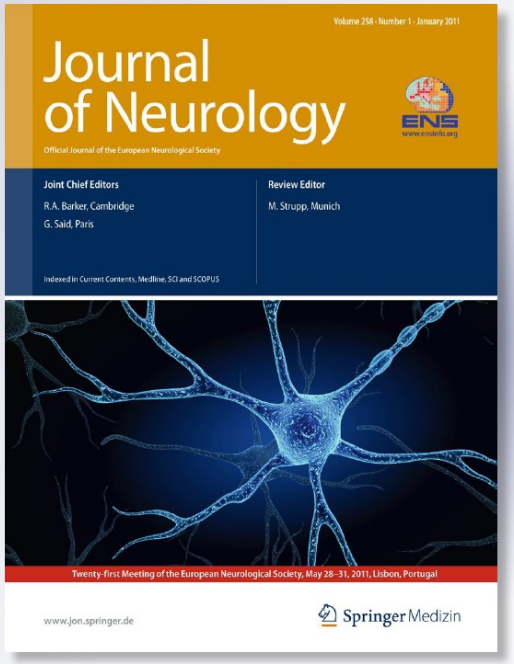
Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease

Eduardo López-Laso, Araceli Sánchez-Raya, Juan Antonio Moriana, Eduardo Martínez-Gual, Rafael Camino-León, María Elena Mateos-González, et al.

Journal of Neurology
Official Journal of the European Neurological Society

ISSN 0340-5354
Volume 258
Number 12

J Neurol (2011) 258:2155-2162
DOI 10.1007/s00415-011-6079-9



Springer

Received: 8 November 2010 / Accepted: 20 April 2011 / Published online: 10 May 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract Segawa disease is a rare dystonia due to autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I (adGTPCH) deficiency, affecting dopamine and serotonin biosynthesis. Recently, the clinical phenotype was expanded to include psychiatric manifestations, such as depression, anxiety, obsessive–compulsive disorder, and sleep disturbances. Although cognitive and neuropsychiatric symptoms may be attributable to dopamine deficiency in the prefrontal cortex and frontostriatal circuitry, intelligence is considered normal in Segawa disease. Our aim was to investigate neuropsychiatric symptoms and intelligence quotients (IQ) in a series of individuals with adGTPCH deficiency. The assessment included a structured clinical interview following the DSM-IV-TR's guidelines, Beck's Depression Inventory, the State-Trait Anxiety Inventory, the Maudsley Obsessive–Compulsive Questionnaire, the Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS-11), the Oviedo Sleep Questionnaire, the Pittsburgh Sleep Quality Index, and the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. Equivalent tests were applied to pediatric patients as appropriate for their age group. Fourteen patients with adGTPCH deficiency were evaluated (seven adult and seven pediatric patients). Depression, anxiety, and obsessive–compulsive symptoms were not more common than expected in the general population. However, the seven adults showed impulsivity in the BIS-11; nine individuals had an IQ in the range of borderline intellectual functioning to mild mental retardation, and sleep disturbances were found in four individuals. We found no differences between these results and the motor impairment. In conclusion, our findings would suggest that cognitive impairment, and impulsivity in adults, may be associated with Segawa disease.

Conclusiones

- Considerar la posibilidad de una EMH como origen de determinados síntomas conductuales y psiquiátricos, especialmente si asocian:
  - Deterioro cognitivo / neurológico
  - Afectación sistémica
  - Antecedentes familiares
- Rara vez una EMH originará síntomas conductuales y psiquiátricos aislados y estables (no progresivos)
- El diagnóstico de algunas EMH puede permitir un tratamiento específico que mejore el pronóstico
- Son enfermedades genéticas con riesgo de recurrencia intrafamiliar
- Buscar síntomas y signos sugerentes
- Ante la sospecha considerar un cribado metabólico

Cribado metabólico

- Plasma / suero
  - Amonio
  - Lactato
  - Aminoácidos
  - Homocisteína
  - Ácidos grasos de cadena muy larga
  - Cobre
  - Ceruloplasmina
- Orina
  - Ácidos orgánicos
  - Mucopolisacáridos
  - Oligosacáridos
  - Cobre en orina de 24h
  - Porfobilinógeno
- Rendimiento muy superior en situaciones de descompensación

Conclusiones

- Necesidad de colaboración entre especialistas
  - Psiquiatría
  - Psicología
  - Enfermedades metabólicas hereditarias
  - Neurología
  - Neuropediatría

LECTURAS RECOMENDADAS

- García-Cazorla A, Wolf NI, Serrano M, Moog U, Pérez-Dueñas B, Póo P, Pineda M, Campistol J, Hoffmann GF. Mental retardation and inborn errors of metabolism. J Inherit Metab Dis. 2009 Oct;32(5):597-608.
- Mayatepek E. Psychiatric Disease. In: Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan WL (eds). Inherited Metabolic Diseases, a clinical approach. Heidelberg: Springer; 2010. p. 177 – 180.
- García-Cazorla A. Orientación del retraso mental desde las enfermedades neurometabólicas. Rev Neurol 2006;43(Supl 1): S187-S192.
- www.guiametabolica.org