





¿Pueden sus pacientes con crisis epilépticas o síndromes epilépticos tener una enfermedad rara de los neurotransmisores?

Los pacientes con un diagnóstico de crisis epilépticas o síndromes epilépticos pueden mostrar signos y síntomas que indican la deficiencia de L-Aminoácido aromático descarboxilasa (AADC)¹⁻⁶

La deficiencia de AADC es un trastorno hereditario que afecta a la síntesis de los neurotransmisores y cursa con una amplia variedad de síntomas debilitantes como disfunción motora y autonómica y retraso del desarrollo, que afecta a las actividades cotidianas y causa la muerte prematura^{1-4,7}

Cómo diferenciar la deficiencia de AADC de una crisis epiléptica o un síndrome epiléptico

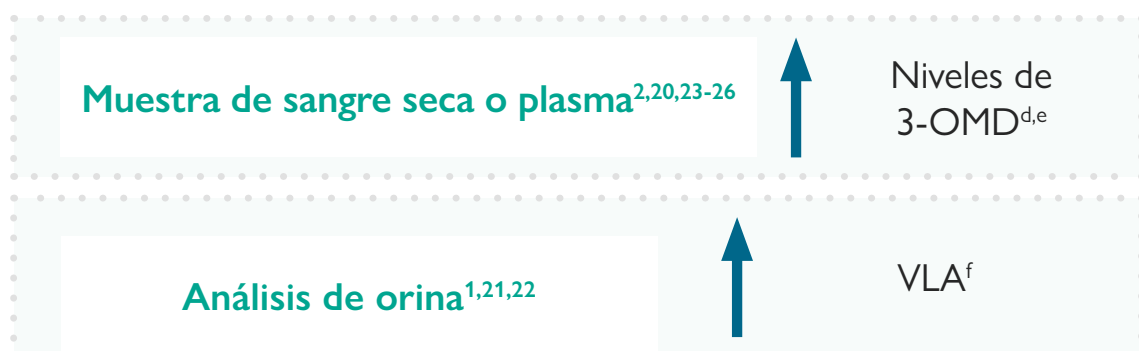
Crisis epilépticas ^{8,9}	Síndromes epilépticos ^{6,12,13}
<p>Crisis de inicio focal (anteriormente denominadas crisis de inicio parcial)^{8,a}</p> <ul style="list-style-type: none"> Los síntomas motores y disautonómicos de la deficiencia de AADC pueden asemejarse a una crisis de inicio focal (movimientos versivos y crisis autonómicas)^{1,9} Las crisis oculógiras en la deficiencia de AADC pueden confundirse con crisis epilépticas¹ 	<p>Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)¹² La hipotonía y los problemas de alimentación en la deficiencia de AADC pueden confundirse con los síntomas de EHI^{1,13,14}</p> <p>Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)^{6,13} El retraso del desarrollo y los signos motores en la deficiencia de AADC pueden confundirse con los síntomas de SLG^{1,6}</p> <p>Las crisis oculógiras en la deficiencia de AADC pueden confundirse con crisis de EHI y SLG^{1,6,13}</p>
<p> Es posible que los pacientes con deficiencia de AADC no respondan a los medicamentos antiepilépticos^{10,c}</p>	<p> Los pacientes con deficiencia de AADC suelen mostrar resultados de RM y EEG inconsistentes con la sintomatología clínica^{1,2,10}</p>
<p> Considere la posibilidad de realizar pruebas para la deficiencia de AADC si su paciente tiene crisis de inicio focal que no responden al tratamiento^{1,2,5,8-11}</p>	<p> Considere la posibilidad de realizar pruebas de deficiencia de AADC si su paciente tiene un diagnóstico clínico de EHI o SLG y resultados de RM o EEG inconsistentes con la sintomatología clínica^{1,2,6,10,13}</p>

La presencia de unos determinados signos y síntomas clínicos debe hacer sospechar de deficiencia de AADC

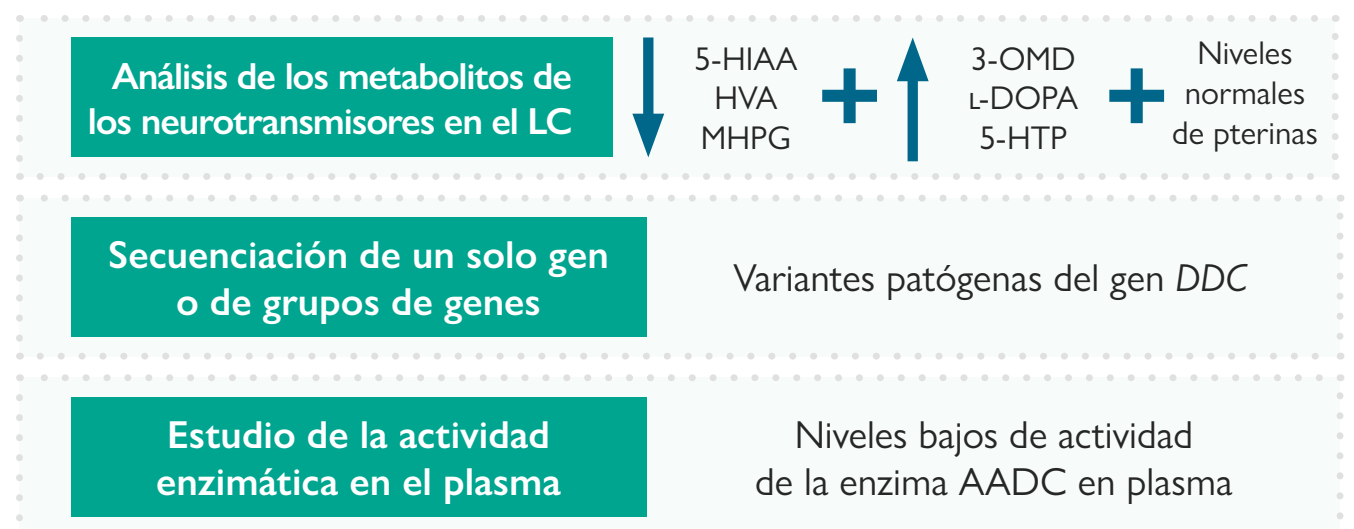
- La deficiencia de AADC es un defecto congénito de la síntesis de los neurotransmisores causado por variantes patógenas en el gen *DDC*, que codifica la enzima AADC^{1,2}
- Las principales manifestaciones clínicas son **hipotonía, trastornos del movimiento, retraso del desarrollo, crisis oculógiras y signos disautonómicos**^{1,2,16}
- Muchos de los síntomas de la deficiencia de AADC pueden atribuirse a otras enfermedades como la epilepsia, lo que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo^{1,2,17-19}

En pacientes con síntomas de epilepsia, realice las pruebas para la deficiencia de AADC si observa hipotonía, retraso del desarrollo motor, RM/EEG incompatible con los síntomas clínicos, trastornos del movimiento o signos disautonómicos^{1,2}

Pruebas iniciales para sospechar la deficiencia de AADC^{1,20-22}



Al menos 2 de estas 3 pruebas diagnósticas básicas deben ser positivas para confirmar el diagnóstico de deficiencia de AADC¹



EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindoleacético; 5-HTP, 5-hidroxitriptófano; HVA, ácido homovanílico; L-DOPA, l-3,4-dihidroxifenilalanina; MHPG, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; 3-OMD, 3-O-metilidopa; VLA, ácido vaniláctico.

^aLas crisis de inicio focal se observan en bebés y pacientes pediátricos.^{11,15} ^bPostura sostenida o forzada de la mirada conjugada, cefálica o rotación del tronco o desviación lateral de la línea media.⁹

^cSe han observado crisis epilépticas en 9/117 (8 %) pacientes con deficiencia de AADC.¹ ^dEn la deficiencia de piridoxal 5'fosfato oxidasa, los niveles de 3-OMD también son elevados, si bien estos pacientes presentan una encefalopatía epiléptica grave que se manifiesta de manera diferente a la deficiencia de AADC.^{2,27} ^eLos pacientes que reciben tratamiento con L-DOPA o los recién nacidos de madres que reciben tratamiento con L-DOPA pueden presentar niveles elevados de 3-OMD; el paciente y la madre deben valorar la continuidad de los tratamientos que afectan al sistema dopaminérgico antes de realizar las pruebas para evitar falsos positivos.²³ ^fSi bien se debe considerar la presencia de deficiencia de AADC en caso de niveles altos de VLA en la orina, la presencia de niveles normales no excluye el diagnóstico. Los incrementos de VLA suelen ser sutiles y pueden pasar desapercibidos si no se analizan específicamente en un laboratorio especializado.¹

References: 1. Wassenberg T, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):12. doi:10.1186/s13023-016-0522-z. 2. Himmelreich N, et al. *Mol Genet Metab.* 2019;127(1):12-22. 3. Dai L, et al. *Brain Devel.* 2019;41(2):205-209. 4. Chen PW, et al. *Clin Chim Acta.* 2014;431:19-22. 5. Kumar A, et al. *Simple partial seizure.* StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; January 2020. Updated July 11, 2020. Accessed October 6, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/>. 6. Bailey LD, et al. *Epilepsy Behavior.* 2020;112;doi:10.1016/j.yebeh.2020.107377. 7. Brun L, et al. *Neurology.* 2010;75(1):64-71. Supplement. 8. Fisher RS, et al. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530. 9. Fisher RS, et al. *Epilepsia.* 2017;58(4):531-542. 10. Gucuyener K, et al. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(2):234-236. 11. Wang Y, et al. *Brain Behavior.* 2020;10(11):e01820. 12. Isaev DY, et al. *Proc Mach Learn Res.* 2020;126:479-507. 13. Bano S, et al. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(1):1-6. 14. Krüger E, et al. *Afr J Comm Dis.* 2017;64(1):e1-e7. 15. Wilmshurst JM, et al. *Epilepsia.* 2015;56(8):1185-1197. 16. Chien YH, et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(4):265-273. 17. Manegold C, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(3):371-380. 18. Menghi V, et al. *Nature Sci Sleep.* 2018;10:317-326. 19. Shibata S, et al. *Seizure.* 2013;22:913-915. 20. Chien YH, et al. *Mol Genet Metab.* 2016;118(4):259-263. 21. Hyland K, et al. *Neurology.* 1992;42(10):1980-1988. 22. Lee HC, et al. *Clin Chim Acta.* 2012;413(1-2):126-130. 23. Brennenstuhl H, et al. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:602-610. 24. Atwal PS, et al. *Mol Genet Metab.* 2015;115 (2-3):91-94. 25. Hwu WL, et al. *Sci Transl Med.* 2012;4(134):134ra161. 26. Pappan KL, et al. *Ped Neurol.* 2017;75:66-72. 27. Mills PB, et al. *Hum Mol Genet.* 2005;14(8):1077-1086.