

## Será que os seus doentes com crises de epilepsia têm uma doença rara dos neurotransmissores?

Os doentes diagnosticados com crises ou síndromes epiléticas podem manifestar sinais e sintomas indicadores de **deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (d-DAA)**<sup>1-6</sup>



➤ A **deficiência da DAA** é uma doença hereditária de transmissão autossómica recessiva que afeta a síntese de neurotransmissores, causada por mutações do gene da dopa descarboxilase (DDC), e é caracterizada por uma deficiência severa combinada de dopamina, serotonina, noradrenalina e adrenalina



➤ Apresenta uma **ampla variedade de sintomas debilitantes**, como **disfunção motora e autonómica**, e **atraso do desenvolvimento**, podendo afetar as atividades do dia-a-dia, e causar uma morte prematura<sup>1,4,7</sup>



➤ As **principais manifestações clínicas** são **hipotonia**, **perturbações do movimento**, **crises oculogíricas** e **sintomas autonómicos**<sup>1,2,8</sup>

Muitos dos sintomas da d-DAA podem ser comuns a doenças como a epilepsia, o que pode resultar num diagnóstico incorreto da doença<sup>1,2,9-11</sup>

### Como distinguir a d-DAA de uma crise ou síndrome epilética

Crises epiléticas <sup>12,13</sup>	Síndromes epiléticas <sup>6,14,15</sup>
<p><b>Crises de início focal</b><sup>12,a</sup></p> <p>➤ Os <b>sintomas motores</b> e <b>autonómicos</b> da d-DAA podem assemelhar-se a uma <b>crise de início focal (movimentos versivos<sup>b</sup> e crises autonómicas)</b><sup>1,13</sup></p>	<p><b>Encefalopatia hipóxico-isquémica (EHI)</b><sup>14</sup></p> <p>➤ A <b>hipotonia</b> e os <b>problemas de alimentação</b> na d-DAA podem ser confundidos com os sintomas de EHI<sup>1,15,16</sup></p>
	<p><b>Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)</b><sup>6,15</sup></p> <p>➤ O <b>atraso no desenvolvimento</b> e os <b>sinais motores</b> na deficiência da DAA podem ser confundidos com os sintomas da SLG<sup>1,6</sup></p>
<p>➤ As <b>crises oculogíricas</b> na deficiência de DAA podem ser confundidas com crises epiléticas ou EHI e SLG<sup>1,6,15</sup></p>	

**Doentes com deficiência da DAA**

podem **não responder aos medicamentos antiepiléticos**<sup>17,c</sup> geralmente têm **RMN e EEG inconsistentes com a sintomatologia clínica**<sup>1,2,17</sup>

*Considere a possibilidade de realizar análises para a d-DAA se o seu doente...*



...tem uma crise de início focal que não responde ao tratamento<sup>1,2,5,12,13,17,18</sup>



...tem um diagnóstico clínico de EHI ou SLG e resultados de RM ou EEG inconsistentes com a sintomatologia clínica<sup>1,2,6,16,17</sup>

EEG: electroencefalograma; RM: ressonância magnética.

<sup>a</sup>As crises de início focal observam-se em bebés e doentes pediátricos.<sup>18,19</sup> <sup>b</sup>Postura sustentada ou forçada de olhar conjugado, rotação cefálica ou do tronco ou desvio lateral da linha média.<sup>13</sup> <sup>c</sup>Foram observadas crises epiléticas em 9/117 (8%) doentes com d-DAA<sup>1</sup>

Com o apoio científico de:



# Teste os seus doentes com sintomas de epilepsia para a d-DAA se observar:

Hipotonia, atraso no desenvolvimento motor, RM/EEG inconsistentes com os sintomas clínicos, perturbações do movimento ou sintomas autonómicos<sup>1,2</sup>

## Testes de diagnóstico para identificar a deficiência da DAA<sup>1</sup>

### Suspeita clínica de deficiência da DAA



#### Rastreio inicial



#### níveis altos de 3-OMD no sangue

Incluído no  
**Rainbow**

- A determinação dos níveis de 3-OMD numa gota de sangue seca consiste num teste simples, rápido e pouco invasivo que pode ser utilizado no rastreio desta doença<sup>4,20</sup>
- Detetar uma concentração elevada de 3-OMD no sangue em doentes nos quais existe uma suspeita de deficiência da DAA pode contribuir para o seu diagnóstico precoce<sup>1</sup>

#### Confirmação através de testes de diagnóstico



#### Sequenciação completa do gene da DDC

Incluído no  
**Rainbow**

Variantes do gene da DDC



#### Metabolitos dos neurotransmissores no LCR

##### ➤ NÍVEIS ELEVADOS DE:

3-OMD | L-Dopa | 5-HTP

##### NÍVEIS NORMAIS DE:

Pterinas

##### ➤ NÍVEIS BAIXOS DE:

5-HIAA | HVA | MHPG



#### Atividade enzimática da DAA no plasma

Redução da atividade enzimática da DAA

Incluído no  
**Rainbow**

Para o diagnóstico de deficiência da DAA ser confirmado, 2 dos 3 testes de diagnóstico devem ter resultado positivo.<sup>1</sup>

As guidelines atuais recomendam a realização do teste genético para confirmar o diagnóstico.<sup>1,2</sup>



## Um programa destinado a facilitar o diagnóstico precoce da deficiência da DAA.

Solicite o seu kit de diagnóstico diretamente a um destes centros de referência:



Sant Joan de Déu  
Barcelona - Hospital

Dra. Aída Ormazabal  
aormazabal@hsjdbcn.org

Dra. Mercedes Casado  
mcasado@hsjdbcn.org



Dra. Belén Pérez  
cedem@cbm.csic.es



Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza

Dr. José Ángel Cocho de Juan  
jose.cocho.de.juan@sergas.es

Testes disponíveis



➤ Para mais informações sobre a deficiência da DAA e o Projeto Rainbow:

visite:

[www.ptccampus.pt](http://www.ptccampus.pt)



Ou contacte:

[infoportugal@ptcbio.com](mailto:infoportugal@ptcbio.com)

**3-OMD:** 3-O-metilidopa; **5-HIAA:** ácido 5-hidroxiindolacético; **5-HTP:** 5-Hidroxitriptófano; **DDC:** dopa descarboxilase; **EEG:** electroencefalograma; **HVA:** ácido homovanílico; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **L-dopa:** L-3,4-dihidroxifenilalanina; **MHPG:** 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; **RM:** ressonância magnética; **VLA:** ácido vanílico.

**Referências:** 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. Acesso: Junho 2023. <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. Chien YH, et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(4):265-273. 9. Manegold C, et al. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(3):371-380. 10. Menghi V, et al. *Nature Sci Sleep.* 2018;10:317-326. 11. Shibata S, et al. *Seizure.* 2013;22:913-915. 12. Fisher RS, et al. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530. 13. Fisher RS, et al. *Epilepsia.* 2017;58(4):531-542. 14. Isaev DY, et al. *Proc Mach Learn Res.* 2020;126:479-507. 15. Bano S, et al. *J Pediatr Neurosci.* 2017;12(1):1-6. 16. Krüger E, et al. *Afr J Comm Dis.* 2017;64(1):e1-e7. 17. Guccyener K, et al. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(2):234-236. 18. Wang Y, et al. *Brain Behavior.* 2020;10(11):e01820. 19. Wilmshurst JM, et al. *Epilepsia.* 2015;56(8):1185-1197. 20. Brennenstuhl H, et al. *Neuropediatrics.* 2019;50(1):2-14.