

Os doentes com quadro clínico de paralisia cerebral idiopática podem sofrer de uma doença genética rara



➤ Alguns sinais de paralisia cerebral como **distonia, rigidez/hipertonia e atraso motor** são também sinais e sintomas frequentes na **deficiência da descarboxilase dos L-amonoácidos aromáticos (DAA)**.¹⁻⁶



➤ A deficiência da DAA é uma doença genética associada a **problemas na síntese de neurotransmissores** que causam **disfunção motora e disautonomia**, afetando a qualidade de vida, atraso no desenvolvimento e podendo causar morte prematura.^{4,5,7-9}

Como distinguir a deficiência da DAA da paralisia cerebral

Sinais e sintomas semelhantes entre a paralisia cerebral e a d-DAA:^{1-3,5,6,10}

- Atraso no desenvolvimento
- Hipotonia



- Distonia
- Rigidez/hipertonia

Características da d-DAA que não se observam na paralisia cerebral

Movimentos oculares anómalos^{4,11,12}

Episódios de desvio prolongado dos olhos para cima ou para os lados, movimentos orofaciais rítmicos, **oculogíria**, inclinação do pescoço para trás e para os lados, protrusão da língua e espasmos dos maxilares que podem ser confundidos com crises epilépticas.^{13,14}

Disfunção autonómica¹²

Sintomas autonómicos múltiplos, tais como:

- Ptose
- Hiperhidrose
- Hipotensão
- Congestão nasal
- Temperatura instável
- Diarreia
- Hipersalivação
- Obstipação

EEG e neuroimagem inconsistentes^{1,5,12,14}

Numa revisão de 78 casos clínicos, 76% e 87% apresentavam RM e EEG inconsistentes com a sintomatologia clínica, respetivamente.⁴

Flutuação diurna dos sintomas^{3,5,15}

Os sintomas motores acentuam-se ao final do dia, e melhoram após o descanso.^{3,15}

Outras alterações

- Ausência de fatores de risco perinatais para o desenvolvimento de lesão cerebral
- Surgimento de sintomas motores após um período inicial de desenvolvimento normal
- Regressão do desenvolvimento
- Sintomas neurológicos progressivos
- Sintomas paroxísticos motores
- Pioria clínica devido a um estadió catabólico (ex. doença febril)
- Ataxia marcada
- Sinais de doença neuromuscular periférica (reflexos reduzidos ou ausentes, perda de sensibilidade)

Em pacientes com sintomas de paralisia cerebral, realize testes para a deficiência da DAA se observar:

Crises oculogíricas, sintomas autonómicos, flutuações diurnas dos sintomas, com EEG e neuroimagem inconsistentes.

Testes de diagnóstico para identificar a deficiência da DAA⁵

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 para rastrear esta doença^{9,16}
- ▶ 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 precoce⁵

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.⁵

As guidelines atuais recomendam a realização do teste genético para confirmar o diagnóstico.^{5,12}



Um programa destinado a facilitar o diagnóstico precoce da deficiência de 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



SERVIZO GALEGO de SAÚDE | 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



Ou contacte:

infoportugal@ptcbio.com

Com o apoio científico de:



3-OMD: 3-O-metilidopa; **5-HIAA:** ácido 5-hidroxiindolacético; **5-HTP:** 5-Hidroxitriptófano; **DDC:** dopa descarboxilase; **EEG:** electroencefalograma; **HVA:** ácido homovanílico;

LCR: líquido cefalorraquideo; **L-dopa:** L-3,4-dihidroxiifenilalanina; **MHPG:** 3-metoxi-4-hidroxiifenilglicol; **RM:** ressonância magnética; **VLA:** ácido vanílico.

Referências: 1. Kurlan MA, Dale RC. Movement disorders presenting in childhood. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(4 Movement Disorders):1159-85. 2. Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. *Am Fam Physician*. 2006;73(1):91-100. 3. Ng J, et al. Monoamine neurotransmitter disorders—clinical advances and future perspectives. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):567-84. 4. Brun L, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology*. 2010;75(1):64-71. 5. Wassenberg T, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):12. 6. Hallman-Cooper JL, Gossman W. Cerebral Palsy. StatPearls Publishing; 2020. Acesso: novembro 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538147/>. 7. Manegold C, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(3):371-80. 8. Hwu WL, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med*. 2012;4(134):134ra61. 9. Chen PW, et al. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyldopa concentrations in dried blood spots. *Clin Chim Acta*. 2014;431:19-22. 10. Ng J, et al. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. *Pediatr Drugs*. 2014;16(4):275-91. 11. Pearson TS, et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis*. 2020;43(5):1121-30. 12. Himmelreich N, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab*. 2019;127(1):12-22. 13. Hwu WL, et al. AADC deficiency: occurring in humans, modeled in rodents. *Adv Pharmacol*. 2013;68:273-84. 14. Zouvelou V, et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: the results from a Greek tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(1):427-37. 15. Pearson TS, et al. Genetic mimics of cerebral palsy. *Mov Disord*. 2019;34(5):625-36. 16. Brennenstuhl H, et al. Inherited Disorders of Neurotransmitters: Classification and Practical Approaches for Diagnosis and Treatment. *Neuropediatrics*. 2019;50(1):2-14.