

DEFICIENȚA DE L-AMINOACID AROMATIC DECARBOXILAZĂ (AADCd):

O boală genetică a sintezei de neurotransmițatori cu un parcurs clinic devastator^{1-3a}



Deficiența de AADC este o afecțiune genetică rară, afectând sinteza neurotransmițatorilor cauzată de mutații în gena dopa decarboxilază (DDC)¹⁻³



Pacienții nu ating cel mai adesea standardele de dezvoltare și pot prezenta hipotonie, crize oculogire, disfuncții autonome și necesită îngrijire pe tot parcursul vieții^{1-4,6}



Mutațiile genei DDC au ca rezultat o activitate enzimatică AADC redusă, ducând la deficiență combinată severă a neurotransmițatorilor dopamină, serotonină, norepinefrină și epinefrină²⁻⁵



Multe dintre cele mai frecvente simptome ale deficienței de AADC pot fi, de asemenea, atribuite unor alte afecțiuni, cum ar fi paralizia cerebrală, epilepsia și tulburările neuromusculare, rezultând un diagnostic potențial greșit^{2,7-10}



Lipsa acestor neurotransmițatori duce la tulburări de mișcare, disfuncții autonome și tulburări de comportament²⁻⁴



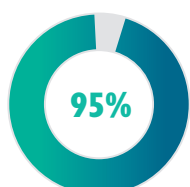
Deficitul de AADC poate afecta pacienții de ambele sexe, de diferite origini etnice sau regiuni geografice^{2,6,11}



Luați în considerare screening-ul pentru deficiența de AADC la pacienții cu hipotonie inexplicabilă, tulburări de mișcare (în special crize oculogire), disfuncții autonome și întârziere în dezvoltare.²

Recomandările de consens ale experților afirmă că deficitul de AADC ar trebui luat în considerare la copiii la care unele sau toate simptomele următoare sunt inexplicabile.^{2,1}

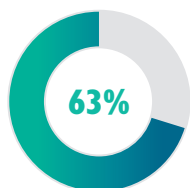
Într-un studiu clinic pe 78 de pacienți care au fost diagnosticați cu deficit de AADC, au fost documentate următoarele simptome³:



n=74

Hipotonie³

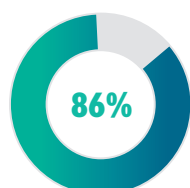
- Simptomul cel mai frecvent raportat



n=49

Întârziere în dezvoltare³

- În deficitul de AADC, întârzierea dezvoltării poate include tulburări de control al capului, de mers de-a bușilea sau stat în picioare și întârzieri de vorbire^{2,6}



n=67

Tulburări de mișcare

Crize oculogire³

- Episoade de deviere susținută în sus sau laterală a ochilor, mișcări ritmice orofaciale, flexii înapoi și laterale ale gâtului, proeminență a limbii și spasme maxilare⁵
- Pot dura câteva secunde sau pot persista câteva ore și pot apărea de mai multe ori pe zi sau săptămână⁴
- Pot să nu fie prezente în toate cazurile³
- Adesea diagnosticate greșit ca și convulsie, epilepsie sau boala mitocondrială^{4,7}

Altele includ³

- Distonie (53%) n=41
- Hipokinezie (32%) n=25
- Hipertonie (44%) n=35

Simptomele autonome includ³

- Hiperhidroză (65%) n=51
- Ptoză (39%) n=30
- Hipersalivație (41%) n=32
- Congestie nazală (31%) n=24

Teste pentru diagnosticul deficitului de AADC²

1 Efectuați²

- Panelul de metaboliți ai neurotransmițătorilor din LCR (lichid cefalorahidian)
- ȘI/SAU**
- Analiza activității enzimei plasmatice

Alte teste care pot fi utile^{11,13-15}

- Măsurarea nivelului sanguin al 3-OMD (3-O-metildopa)
- Analiza acidului organic urinar

2 Interpretați²

- HVA (acid homovanilic), 5-HIAA (acid 5-hidroxiindoleacetic) și MHPG (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol) **reduse**; 3-OMD (3-O-metildopa), L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanină), și 5-HTP (5-hidroxitriptofan); **crescute**; și pterine **normale** în LCR (lichid cefalorahidian)

ȘI /SAU

- Activitate scăzută a enzimei AADC în plasmă

3 Confirmați cu testarea genetică

- Mutație(i) în gena *DDC*

Referințe: 1. Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, și colab. Deficitul de L-aminoacid aromatic decarboxilază: caracteristici clinice, terapie medicamentoasă și monitorizare. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(3):371-380. 2. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, și colab. Ghid de consens pentru diagnosticul și tratamentul deficitului de L-aminoacid aromatic decarboxilază (AADC). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z. 3. Brun L, Ngu LH, Keng WT, și colab. Caracteristici clinice și biochimice ale deficitului aromatic de L-aminoacid decarboxilază. *Neurologie.* 2010;75(1):64-71. 4. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, și colab. Deficitul de L-aminoacid aromatic decarboxilază: caracteristici clinice, tratament și prognostic. *Neurologie.* 2004;62(7):1058-1065. 5. Hwu WL, Lee NC, Chien YH, și colab. Deficitul de AADC: apare la om, modelat la rozătoare. *Adv Pharmacol.* 2013;68:273-284. 6. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, și colab. Istoria naturală a deficitului de L-aminoacizi aromatici în decarboxilază în Taiwan. *JIMD Rep.* 2018;40:1-6. doi: 10.1007/978-94-007-54_7. 7. Lee WT. Tulburări ale metabolismului monoaminei: tulburări moștenite frecvent diagnosticate greșit ca epilepsie. *Epilepsia & Convulsii.* 2010;3(1):147-153. https://www.jstage.jst.go.jp/article/eands/3/1/3_1_147/_article/-char/en. Accesat la 18 iunie, 2020. 8. Krigger KW. Paraliză cerebrală: o privire de ansamblu. *Am Fam Physician.* 2006;73(1):91-100. 9. Ng J, Papandreou A, Heales SJ, și colab. Tulburări ale neurotransmițătorului monoaminelor - progrese clinice și perspective de viitor. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(10):567-584. 10. Kurian MA, Dale RC. Tulburări de mișcare prezentate în copilărie. Continuum (Minneapolis). 2016;22(4 Tulburări de Mișcare):1159-1185. 11. Monteleone B, Hyland K. aport de caz: descoperirea a 2 variante genetice pentru deficitul de L-aminoacid aromatic decarboxilază la 2 frați afro-americani. *BMC Neurol.* 2020;20(1):12. doi: 10.1186/s12883-019-1596-8. 12. Garcia-Cazorla A, Duarte S, Serrano M, și colab. Boli mitocondriale care imită defectele neurotransmițătorului. *Mitochondria.* 2008;8(3):273-278. 13. Chen PV, Lee NC, Chien YH, și colab. Diagnosticul deficitului de L-aminoacizi decarboxilază aromatică prin măsurarea concentrațiilor de 3-O-metildopa în pete de sânge uscate. *Clin Chim Acta.* 2014;431:19-22. 14. Chien YH, Chen PV, Lee, NC, și colab. Nivelurile de 3-O-metildopa la nou-născuți: rezultatul screeningului nou-născuților pentru deficitul de L-aminoacid aromatic decarboxilază. *Mol Genet Metab.* 2016;118(4):259-263. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.05.011. 15. Brennenstuhl H, Kohlmüller D, Gramer G, și colab. Screening la nou-născuți cu randament ridicat pentru deficitul de L-aminoacid aromatic decarboxilază prin analiza concentrațiilor de 3-O-metildopa din pete de sânge uscate. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(3):602-610. doi: 10.1002/jimd.12208.