

# BOLILE GENETICE ALE METABOLISMULUI NEUROTRANSMIȚĂTORILOR ȘI ALTE BOLI NEUROMETABOLICE ÎNRUDITE

## *Neurotransmitter defects and related disorders*

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Dr. Andrei Zamfirescu

*Clinica de Pediatrie și Neurologie Pediatrică, Spital Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

Bolile genetice ale metabolismului neurotransmițătorilor sunt la debutul recunoașterii lor. Aceste entități determină o encefalopatie metabolică severă, cu debut fie prenatal, fie în primele zile de viață.

În acest grup se descriu:

- Bolile metabolismului glicinei și serinei
- Bolile metabolismului pterinelor și aminelor biogene
- Bolile metabolismului acidului gamma aminobutiric (GABA)

La aceste entități se adaugă și prezentarea altor boli neurometabolice înrudite.

**Cuvinte cheie:** boli ale metabolismului neurotransmițătorilor, boli genetice de metabolism; copil

### ABSTRACT

Genetic defects of neurotransmitter and related disorders are beginning to be recognized. These disorders cause severe metabolic encephalopathy either before birth, or within the first days of life.

In this review are presented:

- Disorders of glycine and serine metabolism
- Disorders of pteines and other biogenic amines metabolism
- Disorders of gamma aminobutyrate metabolism
- Other related neurometabolic disorders

**Key words:** neurotransmitter defects; inborn errors of metabolism; child

Bolile genetice ale metabolismului neurotransmițătorilor sunt la debutul recunoașterii lor. Aceste maladii determină o encefalopatie metabolică severă, care își are debutul fie prenatal, fie în primele zile de viață. Diagnosticul acestor entități necesită investigații ale LCR. Acest grup de maladii trebuie pus în discuție la copiii cu probleme neurologice la care investigațiile metabolice de bază sunt normale.

### BOLI ALE METABOLISMULUI GLICINEI ȘI SERINEI

Hiperglicinemia noncetonică este una dintre cele mai cunoscute cauze de encefalopatie epileptică. Ea se datorează deficienței complexului enzimatic de clivare a glicinei, responsabil de acumularea glicinei în toate țesuturile, deci și în SNC. În aproximativ 80% dintre cazurile de hiperglicinemie

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de Copii „Victor Gomoiu“, Bulevardul Basarabia Nr. 21, Sector 2, București

noncetonică cu debut neonatal este vorba de un deficit al proteinei P, iar în restul de cazuri (20%) de un deficit al proteinei T. În formele atipice sau tardive de hiperglicinemie noncetonică s-au constatat deficite ale proteinelor T și H.

Hiperglicemia noncetonică este o maladie autozomal recesivă, cu o incidență de un caz la 55.000 de nou-născuți.

Forma neonatală este cea mai frecventă. Primele simptome survin aproximativ în intervalul 6-36 de ore după naștere, prin hipotonie extremă, somnolență, dificultăți de alimentație asociate cu mioclonii eratică, parcelare sau fragmentare și masive.

EEG evidențiază prezența de bufeuri de complexe de vârfuri-unde ascuțite și unde lente, separate prin intervale de traseu plat și „descărcări” localizate, realizând aspectul de suppression-burst. Encefalopatia mioclonică precoce domină tabloul clinic (tab. 1).

Pe lângă forma neonatală, s-au descris și forme cu debut mai tardiv și forme cu tablouri clinice atipice.

Examenle biologice *screening* sunt normale. Nu se constată nici o anomalie hidroelectrolitică, nici acidocetoză, nici hiperlactacidemie. Confirmarea diagnosticului de hiperglicemie noncetonică se face prin dozarea glicinei în sânge și în LCR, cu studiul raportului glicină în LCR/glicină plasmatică, care este crescut, asociată cu cromatografia aminoacizilor organici urinari pentru eliminarea hiperglicemiilor secundare; diagnosticul prenatal este posibil prin cuantificarea activității complexului de clivare al glicinei la nivelul vilozităților coriale. Tratamentul cu dextromethorphan, Ketamină, benzonat sau folat a fost urmat de succese limitate.

Tulburările biosintezei serinei determină manifestări neurologice. Tratamentul implică suplimentare cu serină și glicină.

## BOLI ALE METABOLISMULUI PTERINELOR ȘI AMINELOR BIOGENE

Copiii afectați de tulburări ale metabolismului pterinelor și aminelor biogene prezintă o retardare psihică progresivă, convulsii și encefalopatie. Se

constată, de asemenea, simptome specifice concomitente deficienței de dopamină și/sau serotonină, ca parkinsonismul infantil, ptoză palpebrală, mioză, crize oculogire, tulburări ale reglării temperaturii sau distonie DOPA-sensibilă. Uneori, aceste manifestări sunt identificate ca hiperfenilalaninemie, dar de obicei diagnosticul este realizat prin analiza aminelor biogene și proteinelor în LCR. Deficiența aminelor biogene este tratată cu L-DOPA în asociere cu carbidopa și 5-hidroxitriptofan. Suplimentarea de tetrahidrobiopterină constituie terapia pentru bolile biosintezei tetrahidrobiopterinei.

### Bolile biosintezei și reciclării tetrahidrobiopterinei (BH4)

Acestea afectează hidroxilarea fenilalaninei și au fost denumite ca fenilketonuria malignă sau atipică. BH4 este un cofactor al fenilalanin hidroxilazei și al hidrolazelor tirozinei și triptofanului. Există o serie de deficite enzimatice principale ale sintezei și regenerării BH4: deficitul în granulosine trifosfat ciclohidroxilaza; deficitul în 6-piruvoyltetrahydropterinsintaza; deficitul în dihidropteridin reductaza (tab. 2).

Simptomele clinice apar precoce, în intervalul 2-12 luni, cu tot controlul excelent al hiperfenilalaninemiei. Se observă regres psihic, hipotonie, crize epileptice refractare la tratament, frecvent mioclonice, microcefalie, mișcări coreo-atetozice și distonice. Tulburările de comportament sunt constante: apatie, adinamie sau, din contră, iritabilitate. Evoluția poate fi foarte gravă în deficitele cele mai severe, cu deces rapid. CT-scan și MRI cerebrală evidențiază demielinizare importantă și, în unele cazuri, calcificări ale nucleilor cenușii și substanței albe. În toate deficitele de BH4 există concentrații scăzute ale metaboliților dopaminei și serotoninei (HVA și 5-HIAA) în plasmă, sânge, și urină, ce nu sunt corectate prin scăderea concentrației sanguine a fenilalaninei. Determinarea biopterinelor urinare poate orienta către tipul de deficit enzimatic. Investigațiile trebuie să includă analiza aminelor biogene, pterinelor și aminoacizilor în LCR, ca și a

**TABELUL 1.** Bolile metabolismului glicinei și serinei

Denumirea bolii	Enzima/pterina deficitară	Locus-ul genei
Hiperglicinemie noncetonică tip I	Sistemul proteinei P de clivaj al glicinei (decarboxilare)	9p22
Hiperglicinemie noncetonică tip II	Sistemul proteinei T de clivaj al glicinei (aminometiltransferaza)	3p21.2-21.1
Hiperglicinemie noncetonică tip III	Sistemul proteinei H de clivaj al glicinei	
Deficiența de □	3-Fosfoglicerat dehidrogenaza	
Deficiența de □	3-Fosfoserina fosfataza	7p15.2-p15.1
Sarcosinemia	Sarcosin dehidrogenaza	9q33-q34

**TABELUL 2.** Bolile metabolismului pterinelor și aminelor biogene

Denumirea bolii	Enzima/pterina deficitară	Locus-ul genei
Deficiența de BH4 – distonia DOPA sensibilă	Guanozin-5–trifosfat ciclohidrolaza	14q22.1–q22.2
Deficiența de BH4	G–Pyruvoyltetrahydropterin sintaza	11q22.3–q23.3
Deficiența de □	Sepiapterin reductaza	2p14–p12
Deficiența de □	Dihidropteridin reductaza	4p15.31
Primapterinuria	Pterin-4–alfa–carbinolamindehidrataza	10q22
Deficiența de □	Tirozin hidroxilaza	11p15.5
Deficiența de □	Decarboxilaza aminoacizilor aromați	7p11
Deficiența de □	Hidroxilaza dopamin–beta	9q34

aminoacizilor în plasmă. Dacă în condiții de post nivelurile fenilalaninei sunt neremarcabile, poate apărea un răspuns patologic la încărcarea orală cu fenilalanină.

### Bolile biosintezei aminelor biogene

Se caracterizează prin prezența similară de manifestări extramidale progresive și encefalopatie. Boala severă ce rezultă este dificil de tratat (a se vedea tab. 2).

### BOLI GENETICE ALE METABOLISMULUI ACIDULUI GAMMA-AMINOBUTIRIC (GABA)

Bolile metabolismului GABA determină disfuncția SNC, care include convulsiile și encefalopatia în cele mai multe cazuri (tab. 3).

Se cunosc trei feluri de deficite ale metabolismului GABA.

**Deficitul în acid succinic semi-aldehid dehidrogenază** (*SSA–DH=succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency*). Se transmite după modul autozomal recesiv. Simptomele se instalează în cursul primului an și constau în hipotonie cu areflexie, apoi ataxie, care devine dominantă, și mutism. În unele cazuri se observă macrocefalie, mișcări coreoatetozice și asinergie oculo-cefalică. Degradarea mentală și tulburările de comportament sunt constante.

Diagnosticul este suspectat de prezența acidului 4-hidroxi-butiric – indicator al deficienței enzimatice în SSA-DH –, în urină, plasmă și, mai ales, în LCR.

Diagnosticul se confirmă prin determinarea activității SS–DH în fibroblaști sau limfoblaști. Diagnosticul prenatal este posibil.

Tratamentul cu Sabril (Vigabatrin), 40-60 mg/kg, dă rezultate interesante.

### Convulsiile piridoxino-dependente

Tabloul clinic este dominat de crize epileptice generalizate sau focalizate, ce debutează în primele ore de viață, chiar antenatal. Primele crize convulsive sunt frecvent sensibile la anticonvulsivantele convenționale (benzodiazepine, fenobarbital), situație care face dificil diagnosticul. Tabloul clinic, o dată constituit, se traduce prin manifestări critice variate, la același pacient, cu toate că tabloul este monomorf: convulsiile clasice parțiale sau generalizate, hipertonie, tremurături, spasme, mioclonii, agitație, țipete continue și „tresăriri“ la cele mai ușoare stimulări. Mult mai rare sunt formele cu debut întârziat, care realizează stări de rău convulsiv clasice sau spasme infantile și apar în cursul primelor 3 luni de viață, excepțional după un an. EEG este dezorganizată, prezentând imagini de suppression-burst.

Convulsiile piridoxino-dependente pot fi asociate cu niveluri înalte de glutamat și niveluri scăzute de GABA, dar nu sunt determinate de deficiențe de glutamat decarboxilază.

Etiologia lor este încă necunoscută. Singurul criteriu diagnostic este dispariția crizelor și anomaliiile EEG după administrarea de vitamină B6 per os, 300 mg timp de 3 zile sau i.v. în doză unică de 100 mg. Tratamentul trebuie continuat în doze care controlează convulsiile, toată viața.

### Deficitul de GABA transaminază (GABA T)

Deficitul a fost descris în câteva cazuri. Transmisiunea se face după modul autozomal recesiv. Clinic se notează: retard psihomotor precoce, hipotonie, crize epileptice. Diagnosticul poate fi susținut

**TABELUL 3.** Bolile metabolismului GABA

Denumirea bolii	Enzima/pterina deficitară	Locus-ul genei
Aciduria 4 – hidroxi-butirică	Dehidrogenaza succinic semialdehidei	6p22
Deficiența de □	GABA transaminaza	16p13.3
Convulsiile piridoxino-dependente	Glutamat decarboxilaza	(2q31)

pe creșterea importantă a GABA și a beta-alaninei în LCR și plasmă. În LCR se constată și alți metaboliți ai GABA cum ar fi homocarnosina. Determinarea activității GABA T se poate realiza în limfocite, limfoblaști și hepatocite.

## ALTE BOLI NEUROMETABOLICE

### Convulsiile acid folinic-dependente

Un răspuns excelent la tratamentul cu acid folinic îl prezintă convulsiile acid folinic-dependente (situație similară cu convulsiile piridoxino-dependente, ce răspund excelent la piridoxină). Diagnosticul de convulsii acid folinic-dependente poate fi confirmat prin studierea unui compus distinct (dar încă neidentificat prin studiul analitic al aminelor biogene) (tab. 4).

Deficiența de sulfat oxidază. Este o altă cauză de convulsii și de encefalopatie la nou-născut și sugar. Examenul clinic evidențiază un tablou de encefalopatie severă, caracterizată prin microcefalie, epilepsie mioclonică și dismorfie. MRI cerebrală evidențiază o afectare corticală și subcorticală, cu prezența de chisturi în substanța albă. În situația în care copilul supraviețuiește, se notează, către vârsta de 2 ani, o luxație a cristalinului.

Testul cu sulfat (sulfitest) este pozitiv ( $\uparrow\uparrow$ ) în urină.

Analiza aminoacizilor plasmatici și urinari poate fi utilă, dar este mai puțin valoroasă pentru diagnostic.

Din punct de vedere biochimic, se disting forme cu deficit izolat în sulfitoxidază și forme cu deficit asociat de xantin oxidază. Asocierea acestor două deficite este secundară carentei de molibden, cofactor al acestor enzime. Utilizarea recentă a dextrometorfanului pare interesantă, fiind însoțită de controlul crizelor epileptice.

### Deficiența de guanidinoacetat metiltransferază

Este o boală a metabolismului energetic, dar se manifestă în principal ca o boală neurometabolică cu disfuncție progresivă a SNC. Diagnosticul se bazează pe scăderea concentrației plasmatice și urinare a creatininei și pe analiza urinei pentru evidențierea guanidinoacetatului. O concentrație diminuată a creatininei este uneori recunoscută inițial prin analiza aminoacizilor și acizilor organici, în care toate componentele uzuale apar crescute din cauza scăderii patologice a creatininei. Boala poate fi tratată prin suplimentare de creatină.

### Acidurii organice asociate cu disfuncții neurologice

În acest grup, boala Canavan, aciduria hidroxi-glutarică L-2 și D2, aciduria ketoglutarică-2, aciduria fumarică, aciduria malonică, prezintă disfuncție nervoasă centrală, care de obicei este progresivă. Anomaliile metabolice generale sunt absente, dar metaboliții specifici sunt crescuți la analiza acizilor organici în urină. Bazele moleculare ale bolii Canavan a fost stabilită, dar bazele celorlalte entități sunt necunoscute. Nu există un tratament specific în aceste entități.

**TABELUL 4.** Alte boli neurometabolice

Denumirea bolii	Enzima/pterina deficitară	Locus-ul genei
Deficiența de □	Sulfat oxidaza	
Anomalia de sinteză a creatinei	Guanidinoacetat metiltransferaza	19p13.3
Boala Canavan	Aspartoacylaza, aminoacylaza II	17pter-p13

## BIBLIOGRAFIE

1. DeLonlay P, Billette de Villemeur T, Poggi F et al – Acute neurological distress in infants with L-Dopa decarboxylase deficiency. *Dev Med Child Neurol*, 1995, 37, 12
2. Hamosh A, McDonald JW, Valle D et al – Dextromethorphan and high-dose benzoate therapy for nonketotic hyperglycinemia in an infant. *J Pediatr*, 1002, 121, 131-135
3. Hayassaka K, Tada K, Fucki N et al – Prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia: enzymatic analysis of the glycine cleavage system in chorionic villi. *J Pediatr*, 1990, 116, 444-445
4. Hyland K – Abnormalities of biogenic-amine metabolism. *J Intern Metab Dis*, 1993, 16, 676-690
5. Hoffmann GF – Glutaric aciduria type I and related cerebral organic acid disorders. In: Fernandez J, Saudubray JM, van den Berghe F (eds) *Inborn metabolic diseases, diagnosis and treatment*, 2nd ed, p. 228-236, Springer-Verlag, Berlin, 1995
6. Hoffmann GF, Nyher WL, Zschooke J et al – Neurotransmitter defects and related disorders. In: Hoffmann GF et al (eds) *Inherited metabolic diseases*, cap 3, p 15-16, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2002
7. Ponsot G – Maladies héréditaires des neurotransmetteurs. In: Arthuis M, Ponsot G et al (eds) *Neurologie pédiatrique*, 2-e ed, p 753-754, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 1998
8. Ponsot G – Hyperglycinémie sans cétose et dysfonctionnement des récepteurs NMDA. In: Arthuis M, Ponsot G et al (eds) *Neurologie pédiatrique*, 2-e ed, p 754-757, Médecine Sciences Flammarion, Paris, 1998
9. Popescu V – Maladii ereditare ale neurotransmițătorilor. In: Popescu V (ed) *Neurologie pediatrică*, vol 2, cap 28-13, p. 1658-1663, Ed Teora, București, 2001