

CAS CLÍNIC

NEN AMB DETERIORAMENT COGNITIU I MIOCLÒNIES

Alba Martin Val

Sandra Delicado Alcántara

Farmacèutiques Residents HUGTIP

18 DESEMBRE 2012



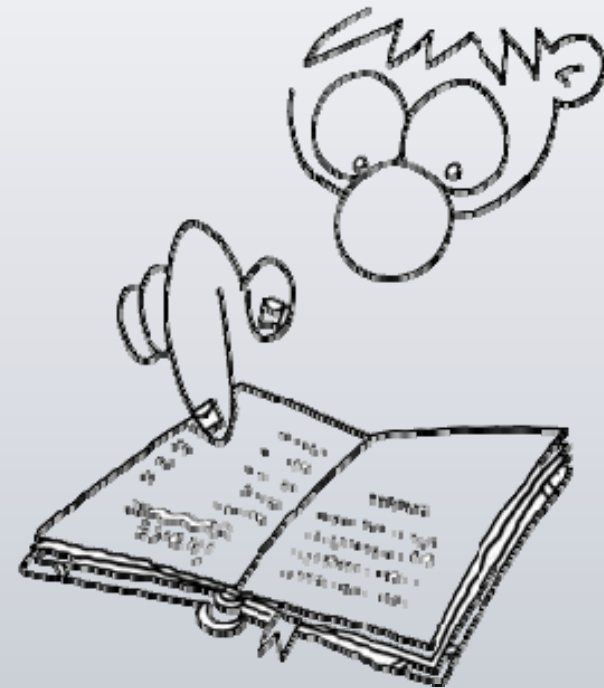
Germans Trias i Pujol
Hospital



L'Acadèmia

ÍNDEX

1. Motiu de consulta
2. Antecedents
3. Diagnòstic diferencial
4. Diagnòstic definitiu
5. Fisiopatologia de la malaltia
6. Alternatives terapèutiques
7. Evolució
8. Situació actual



MOTIU CONSULTA

- Nen de 8 anys acut a urgències per moviments corporals anòmals i involuntaris.
- Inici de la clínica des de fa una setmana amb alteració del comportament.

MOTIU CONSULTA

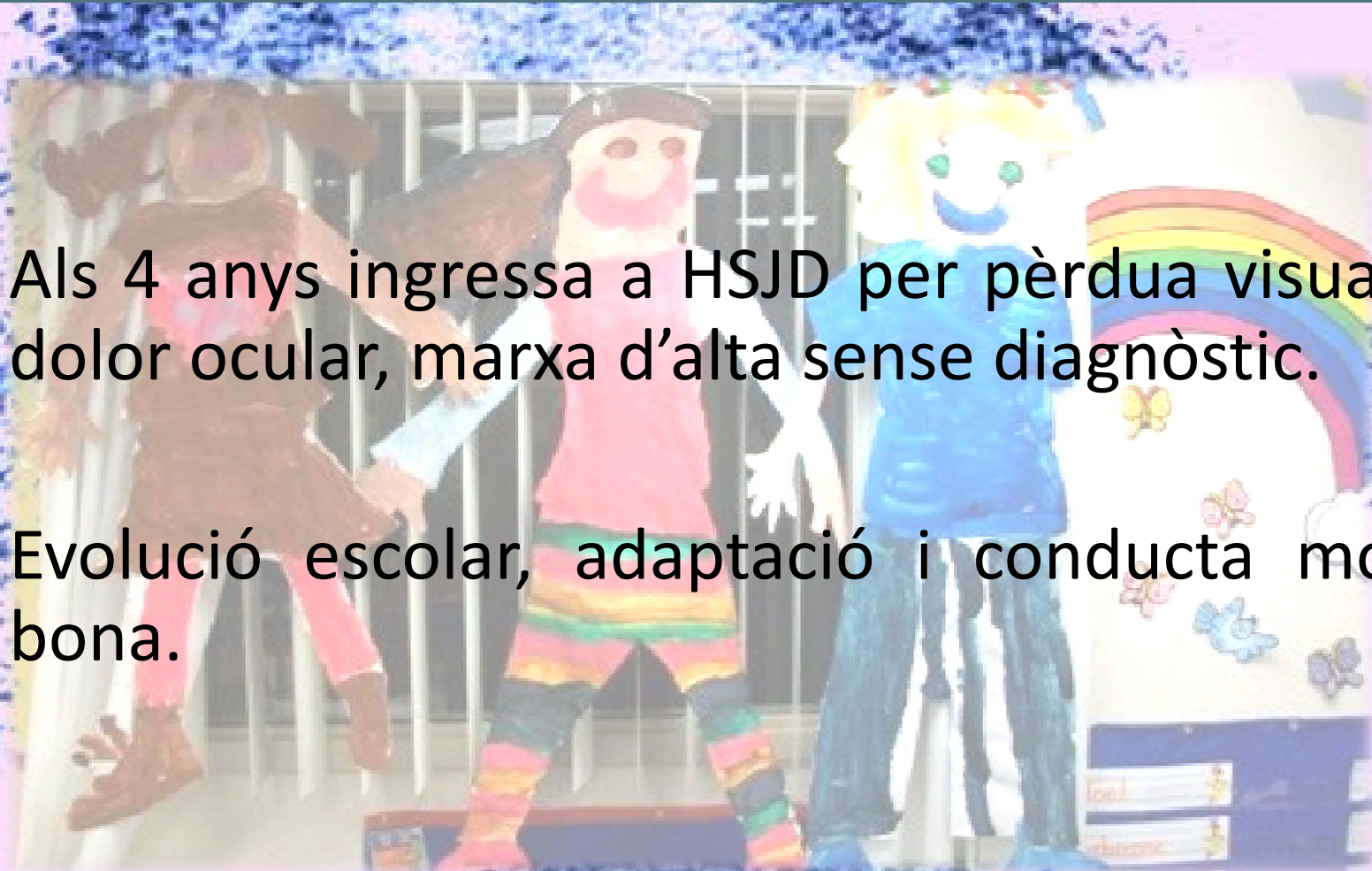
- Dolor retroocular dret.
- No ha tingut processos infecciosos previs a la clínica.
- No febre.
- Ingressa per completar estudi.

ANTECEDENTS

- Pacient procedent de la India, adopció als 3 anys de vida.
- Hepatitis B crònica.
- Xarampió.
- TBC.
- Anèmia en tractament amb Ferro.
- Compleix correctament calendari vacunal des de l'adopció.

ANTECEDENTS

- Als 4 anys ingressa a HSJD per pèrdua visual i dolor ocular, marxa d'alta sense diagnòstic.
- Evolució escolar, adaptació i conducta molt bona.



DIAGNÒSTIC

- Pacient de 8 anys ingressat per estudi de moviments anòmals.
- Orientació diagnòstica:

Moviments atípics (mioclònies vs moviments coreics) + alteració motora + alteració de la parla i comportament + deteriorament cognitiu.

DIAGNÒSTIC

Per la clínica que presenta, l'espectre de malalties a descartar depèn de la filiació del tipus de moviment

MIOCLÒNIES

- Epilèpsia mioclònica
- Encefalopatia
- Metabolopatia
- M. Wilson
- M. Tumoral
- M. Degenerativa

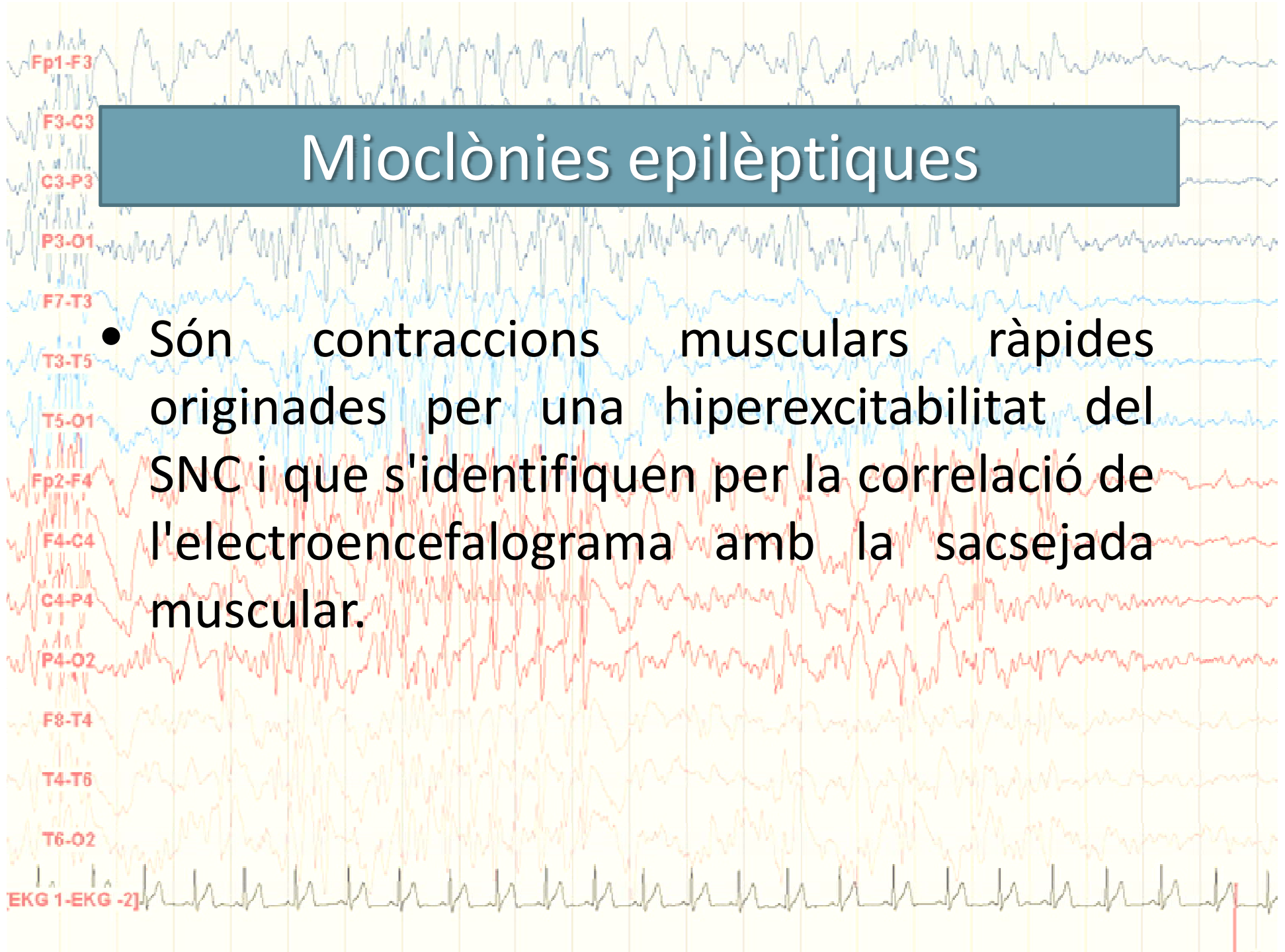
VS

MOV. COREICS

- M. de Huntington
- M. Lesch-Nyhan
- Corea Sydenham

Mioclònies epilèptiques

- Són contraccions musculars ràpides originades per una hiperexcitabilitat del SNC i que s'identifiquen per la correlació de l'electroencefalograma amb la sacsejada muscular.



The image shows a multi-channel EEG recording on a grid background. The channels are labeled on the left side: Fp1-F3, F3-C3, P3-O1, F7-T3, T3-T5, T5-O1, Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, and T6-O2. At the bottom, there is a label 'EKG 1-EKG -2]' and a corresponding ECG trace. A dark blue rectangular box is superimposed over the top part of the EEG traces, containing the title 'Mioclonies epilèptiques' in white text.

Mioclonies epilèptiques

Diagnòstic:

- Història familiar d'epilèpsia o convulsions febrils
- Inici en el primer any de vida
- EEG

Encefalitis



- Bactèries
- Virus: HV, VZ, Arbovirus, CMV, EB, enterovirus, Xarampió, Rubèola, etc.
- Protozous
- Paràsits

Encefalitis

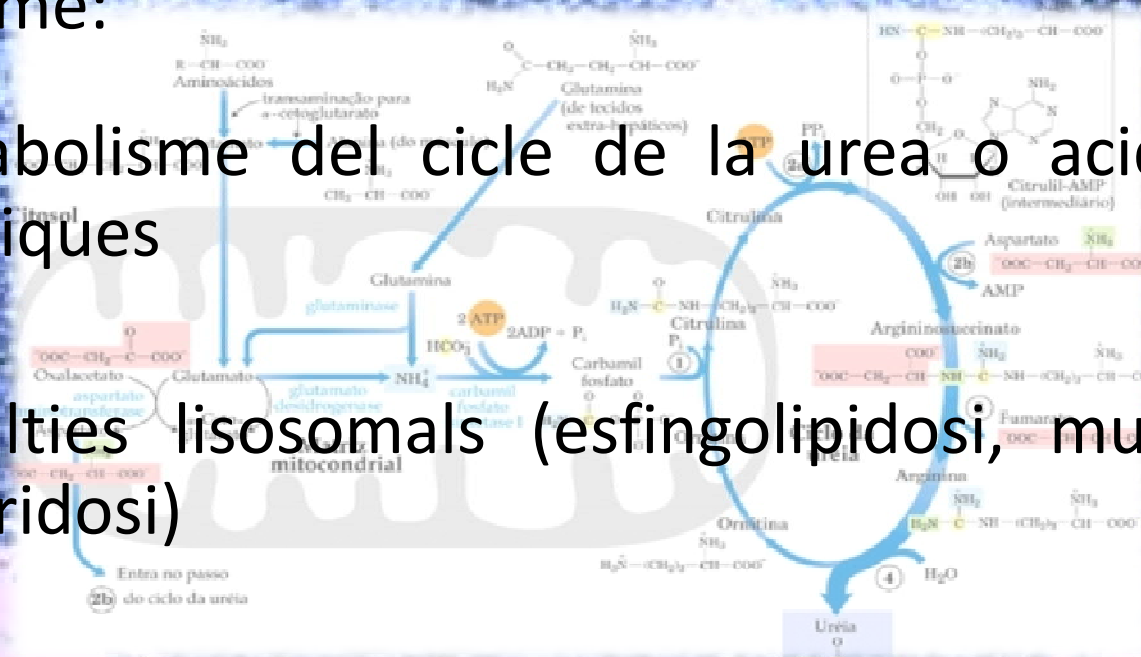
Diagnòstic:

- PCR dels possibles agents etiològics
- RMN
- EEG

Encefalopatia metabòlica

Comprèn aquells processos en què el SNC i SNP són afectats com a conseqüència d'un error congènit del metabolisme:

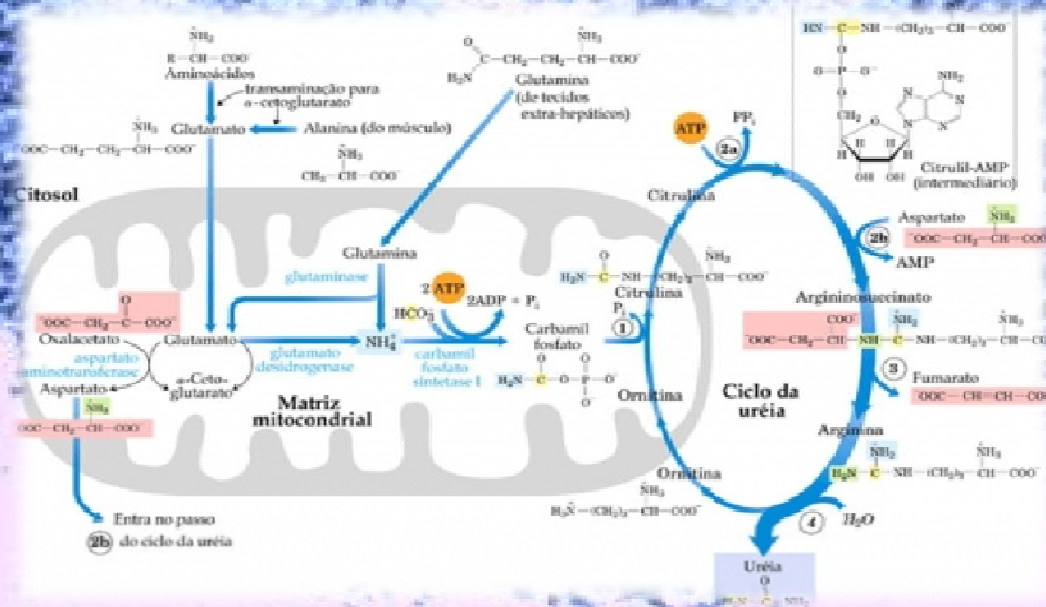
- Metabolisme del cicle de la urea o acidúries orgàniques
- Malalties lisosomals (esfingolipidosi, mucopolisacaridosi)



Encefalopatia metabòlica

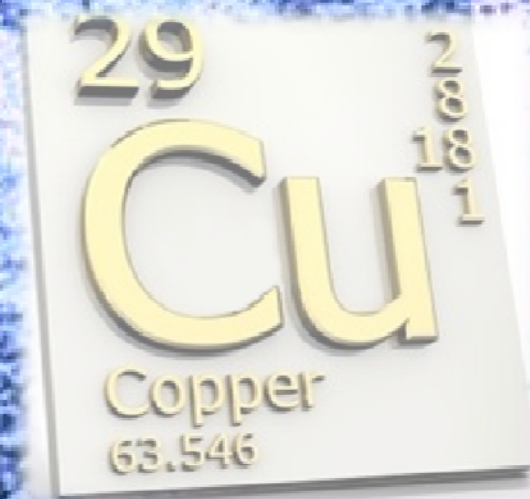
Diagnòstic:

- *Orina*: cossos cetònics, pH, sulfits, aminoàcids i àcids orgànics.
- Bioquímica



Malaltia de Wilson

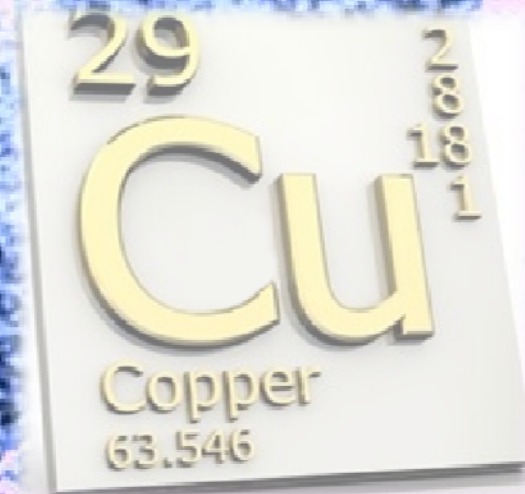
Es caracteritza per una alteració en el metabolisme del coure que ocasiona la seva acumulació en diferents teixits, principalment fetge, nuclis basals i còrnia, el que origina les múltiples manifestacions clíniques de la malaltia.



Malaltia de Wilson

Diagnòstic:

- Increment de transaminases.
- Nivell plasmàtic de ceruloplasmina, inferior a 20mg/dl.
- Nivell plasmàtic de coure com a fx lliure, superior a 25 mcg/dl.
- Coure en orina 24h

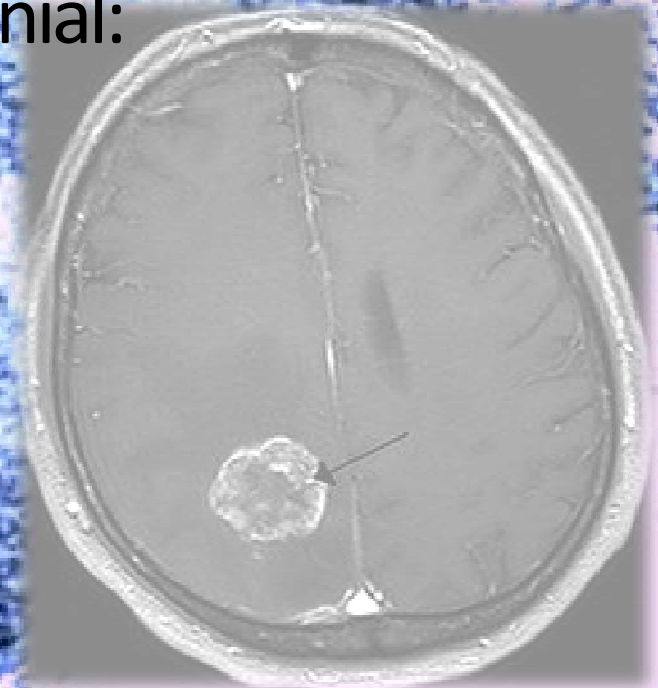


Malalties tumorals

Els tumors cerebrals causen símptomes derivats de la hipertensió intracranial i secundaris a l'expansió tumoral.

Símptomes d'hipertensió intracranial:

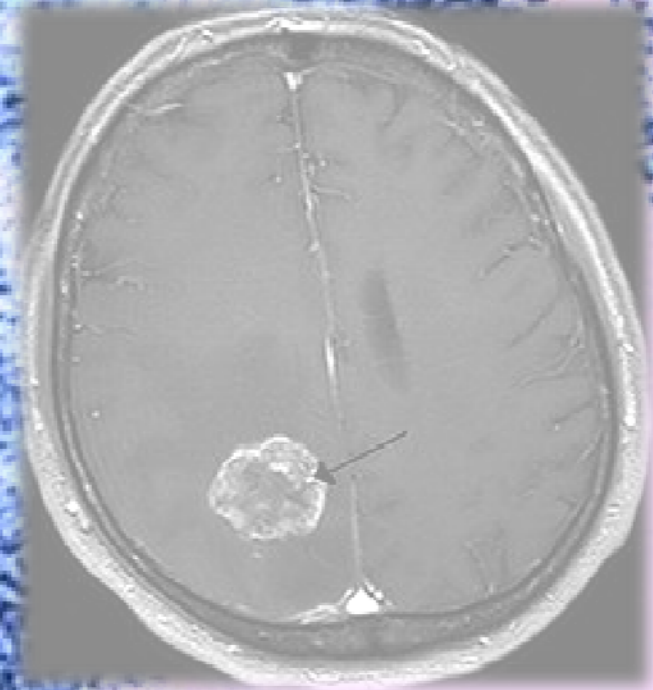
- Diplopia
- Parèsies
- Cefalea & vòmits
- Trastorns del comportament
- Crisis epilèptiques



Malalties tumorals

Diagnòstic:

- Proves de neuroimatge (TAC i RMN)

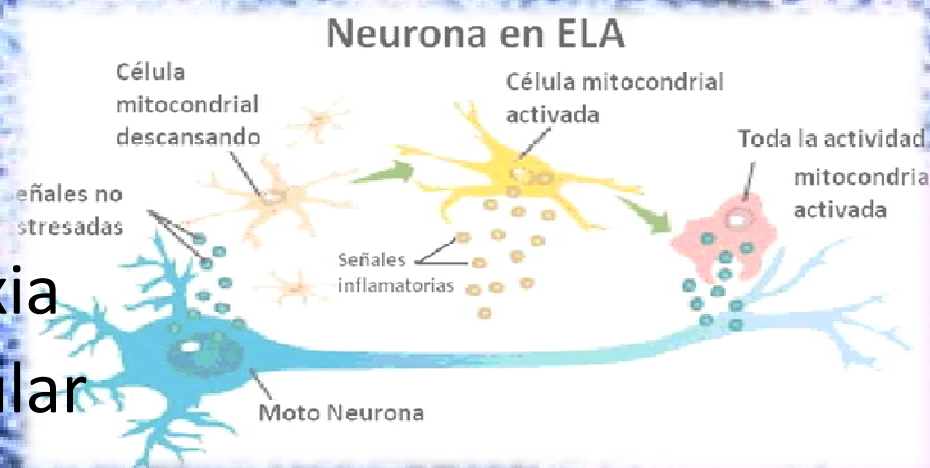


Malalties Neurodegeneratives

Dins de les Malalties neurodegeneratives destaca l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), caracteritzada per la degeneració i mort de les neurones motores.

Síntomes:

- Disfàgia
- Disàrtria
- Espasticitat i hiperreflèxia
- Debilitat i atròfia muscular
- Mioclonies



Malalties Neurodegeneratives

Diagnòstic:

No hi ha cap prova que pugui donar un diagnòstic definitiu d'ELA, encara que la presència de signes de deterioració de les neurones motores constitueix una forta indicació.

Moviments coreics

1. Corea hereditària

- Malaltia de Huntington
- Síndrome de Lesch-Nyhan

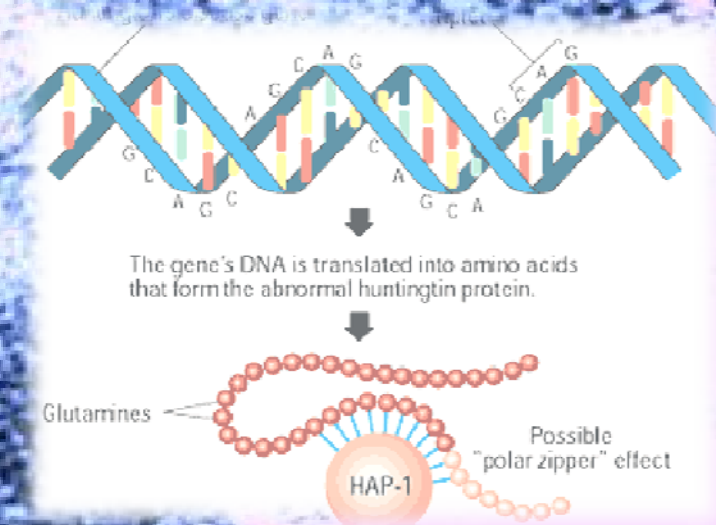
2. Corea secundària

- Corea de Sydenham
- Medicaments



Coreas hereditàries

- **La malaltia de Huntington** és autosòmica dominant, causada per un defecte genètic al cromosoma 4.
- La malaltia produeix alteració cognitiva, psiquiàtrica i motora, de progressió molt lenta.
- Aparició en l'edat adulta.



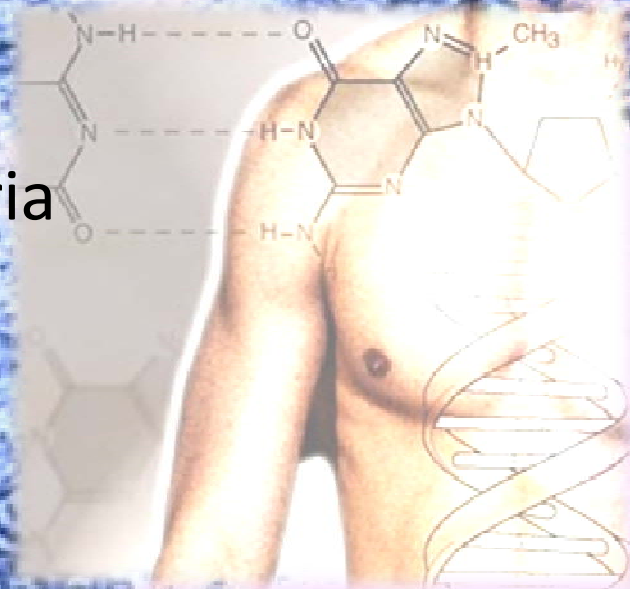
Coreas hereditàries

Síndrome de Lesch-Nyhan

Metabolopatia amb alteració genètica recessiva lligada al cromosoma X.

Simptomes:

- Hiperuricèmia & hiperuricosúria
- Urolitiasi
- Artritis gotosa
- Alteracions neurològiques



Corea de Sydenham

La corea de Sydenham és un dels signes principals de la febre reumàtica aguda.

Síntomes:

- Canvis en l'escriptura
- Moviments espasmòdics, incontrolables
- Pèrdua del control de la motricitat fina
- Pèrdua del control emocional
- Síntomes de febre reumàtica

**TABLA 1. Criterios diagnósticos de fiebre reumática
(criterios de Jones modificados)**

Criterios mayores

Carditis

Poliartritis

Eritema marginado

Nódulos subcutáneos

Corea

Criterios menores

Clínicos

Artralgia

Fiebre

Laboratorio

Aumento reactantes fase aguda: VSG, PCR

Prolongación del intervalo PR en el ECG

Evidencia de infección estreptocócica reciente: aumento de las ASLOS, cultivo faríngeo positivo, escarlatina reciente

SEGUIMENT

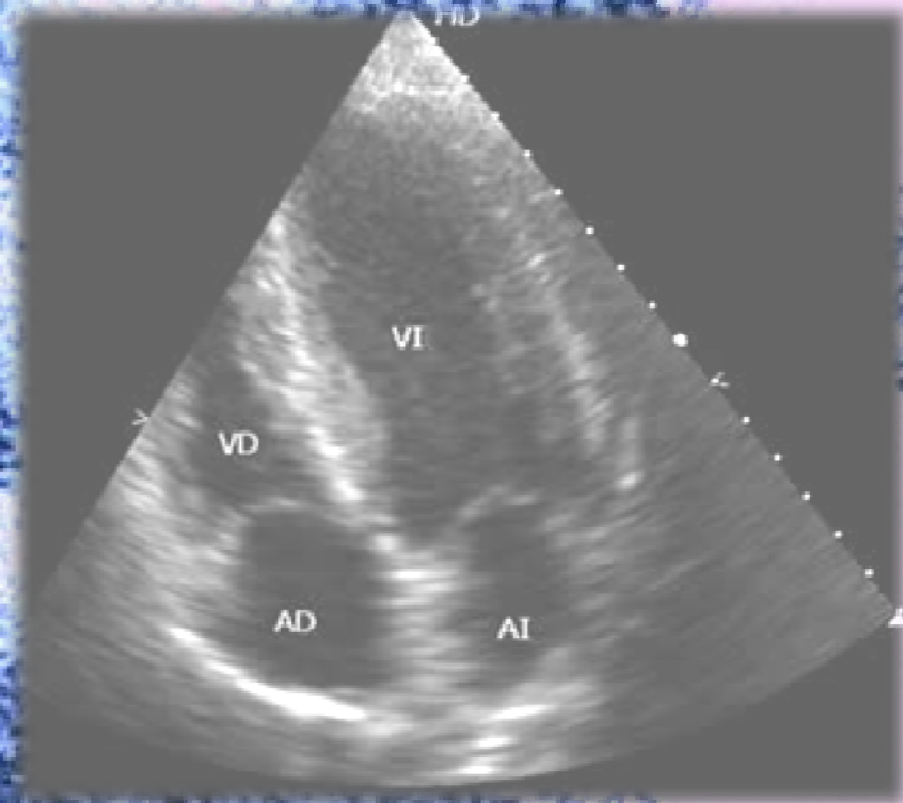
- Hemograma
- Bioquímica
- Recollida orina: àcids orgànics/glutàric
- Serologies, aminoàcids en plasma, ASLOS
- PL
- ECG
- EEG & RMN Craneal

SEGUIMENT

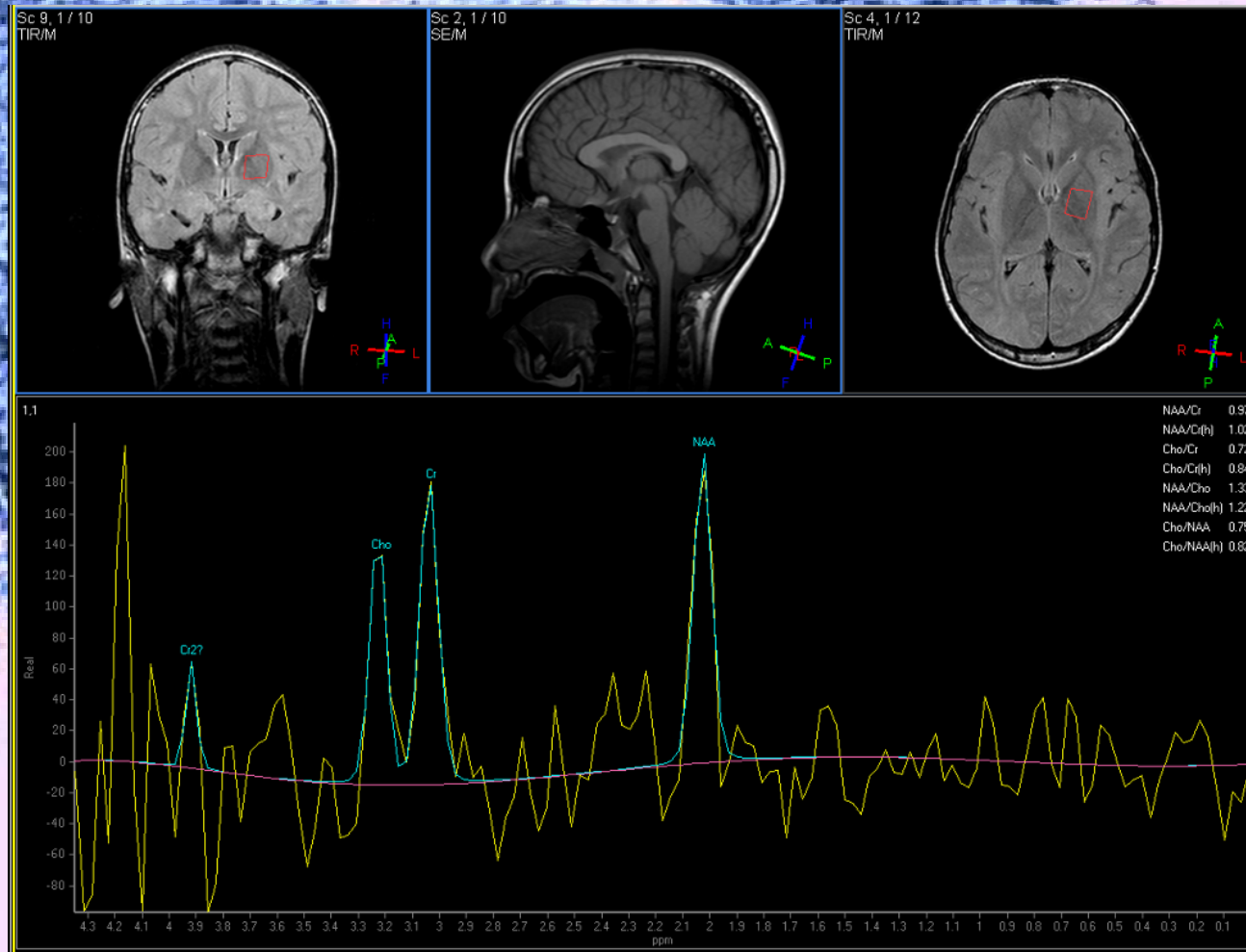
- Hemograma ok
- Coure total plasma ok
- Àc. Úric ok
- Amoni plasma ok
- Elevació ALT (110 U/L); AST (84 U/L)
- BR total elevada (21.6 umol/l)
- Àc. Orgànics ok
- Serologia antiestrepolisines ASLOS +

SEGUIMENT

- Ecocardiografia ok
- No artritis
- PCR ok
- EEG patològic



RMN: en relació amb el context clínic del pacient les imatges són compatibles amb procés encefalític.



SEGUIMENT

- Estudi LCR: cristalí, glucosa ok i proteïnes ok.
- Anticossos IgG Xarampió +
- Bandes oligoclonals:

S'observa la presència de bandes oligoclonals en LCR i sèrum amb un índex d'IgG/albúmina positiu. Aquest resultat està associat a una alteració de la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica **amb sospita d'una panencefalitis per xarampió.**

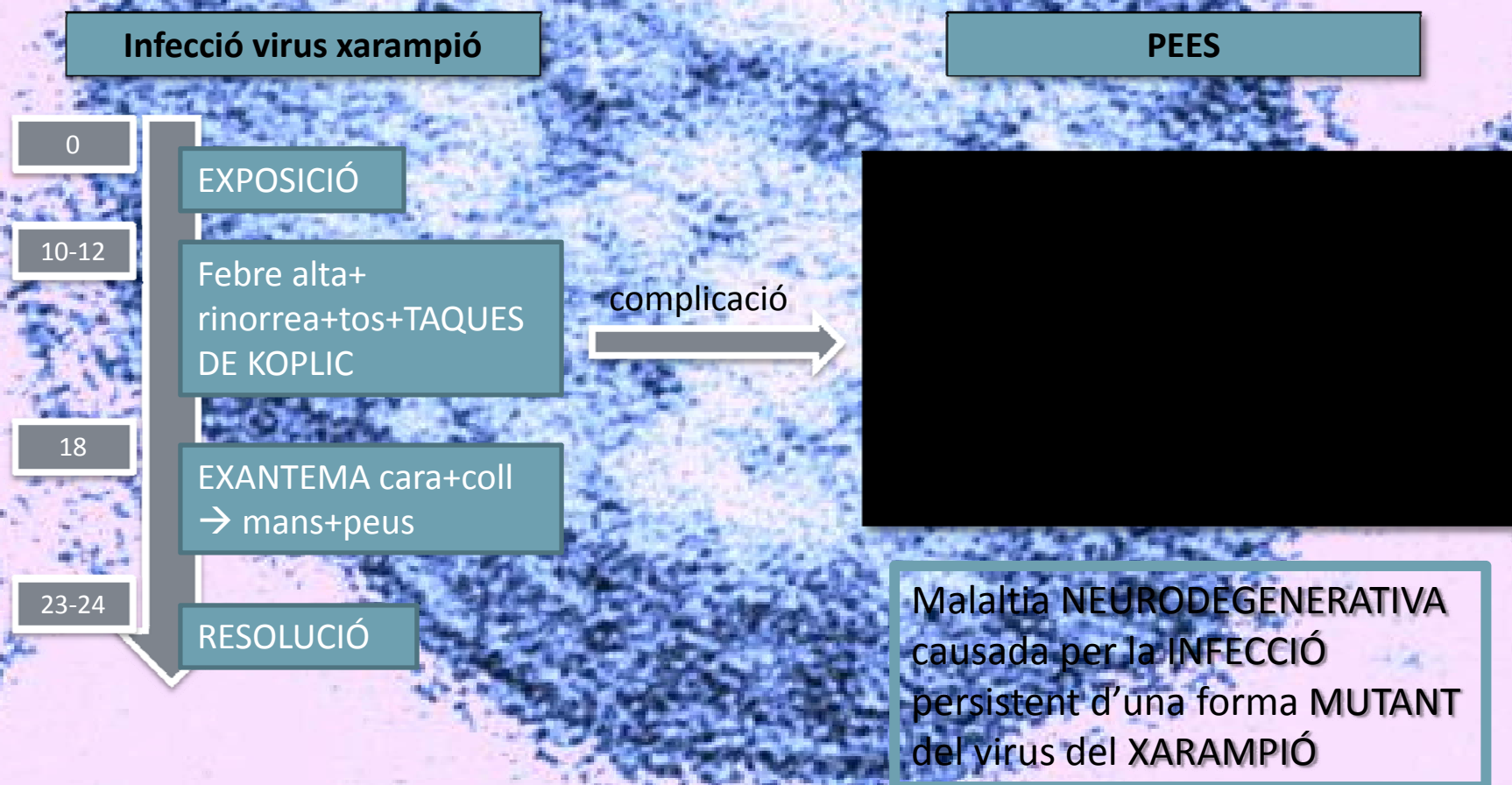
DIAGNÒSTIC DEFINITIU...

**PANENCEFALITIS ESCLEROSANT
SUBAGUDA per XARAMPIÓ**



PANENCEFALITIS ESCLEROSANT SUBAGUDA (PEES) secundària a infecció per virus del xarampió

FISIOPATOLOGIA



SIGNES I SIMPTOMES

FASE INICIAL

- CANVIS DE PERSONALITAT
- IRRITABILITAT
- HIPERACTIVITAT
- AGNOSIA
- DISMINUCIÓ DEL RENDIMENT ESCOLAR
- AL·LUCINACIONS
- MIOCLÒNIES
 - FREQUENTS (cada 5-15'')
 - Afecten a la MUSCULATURA AXIAL
 - NO DURANT SON
 - RESISTENTS A TRACTAMENTS HABITUALS

DIAGNÒSTIC

PROGRESSIÓ

- DEMENCIA
- DISMINUCIÓ CAPACITAT COMUNICACIÓ
- INCAPACITAT ALIMENTACIÓ PER BOCA
- PÈRDUA CONTROL ESFÍNTERS
- DESAPARICIÓ DE MIOCLÒNIES
- DESCEREBRACIÓ/DECORTICACIÓ

PRONÒSTIC

FATAL EN 1-3 ANYS

TRACTAMENT

SIMPTOMÀTIC



ANTICOMICIALS / ANTIPARKINSONIANS

PAL·LIATIU



METISOPRINOL (M.E.)

INF ALPHA INTRAVENTRICULAR

RIBAVIRINA IV

AMANTADINA

CIMETIDINA

ALTRES

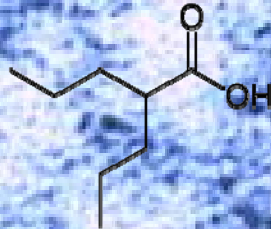
INF BETA + METISOPRINOL
IG IV
PLASMAFERESIS
CORTICOIDES

SIMPTOMÀTIC

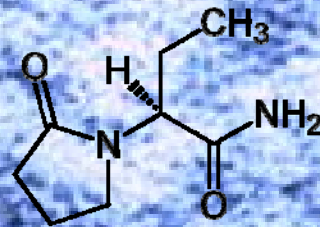


ANTICOMICIALS / ANTIPARKINSONIANS

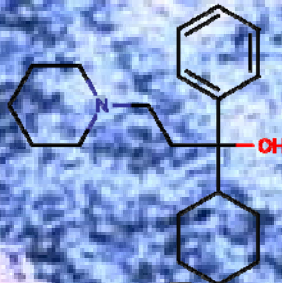
ÀCID VALPROIC
(Depakine®)
10-30 mg/kg/dia



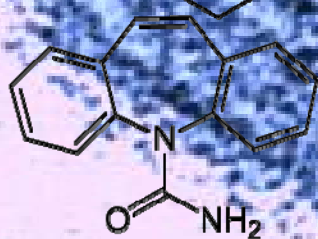
LEVETIRACETAM
(Keppra®)
10-40 mg/kg/dia



TRIHEXIFENIDIL
(Artane®)
0.04-0.08mg/kg/dia



CARBAMAZEPINA
(Tegretol®)
10-30mg/kg/dia

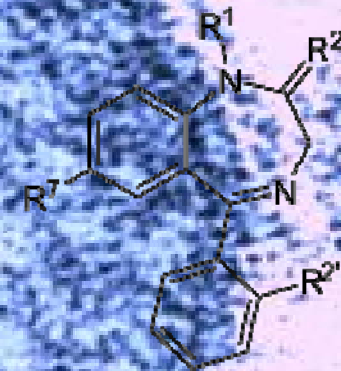


BENZODIAZEPINES

CLONAZEPAM
(Rivotril®)
0.01-0.2mg/kg/dia

CLOBAZAM
(Noiafren®)
5-15 mg/dia

DIAZEPAM
0.1-0.3mg/kg/dia



ÀCID VALPROIC

- Estructuralment relacionat amb el GABA

- MA:

1. Augmenta nivells cerebrals de GABA

- a) ↑ síntesis → + àcid glutàmic descarboxilasa

- b) ↓ degradació → - àcid succínic DH

2. Inhibeix canals de Na^+ i Ca^{2+}

- RA: hipertransaminasèmia

- Inhibidor enzimàtic

- Rang terapèutic: 50-100 mcg/ml



LEVETIRACETAM

- **MA**: desconegut
 - Afectació dels nivells intraneuronals de Ca^{2+}
 - Unió a la proteïna 2A de les vesícules sinàptiques → protecció contra atacs epilèptics
- Farmacocinètica lineal → no monitorització

CARBAMAZEPINA

- **MA**: bloqueig dels canals de Na^+ voltatge dependents
- Autoinductor enzimàtic → cinètica temps-dependent
- Rang terapèutic: 4-12 mcg/ml

TRIHEXIFENIDIL

- **MA**: Anticolinèrgic d'acció central (antimuscarínic) emprat en el tractament de les primeres fases del Parkinson
- **RA**: Sequedat de boca, restrenyiment
- En algunes publicacions s'ha emprat en el cas de convulsions refractàries a àcid valproic

BENZODIAZEPINES

- **MA**: Faciliten la transmissió gabaèrgica
- **AF**: Ansiolisis, sedació, hipnosis, anticonvulsivant, relaxant muscular
- **RA**: Sedació excessiva, somnolència, ataxia, incoordinació motora

PAL·LIATIU

METISOPRINOL

Medicació estrangera → DELIMMUN®

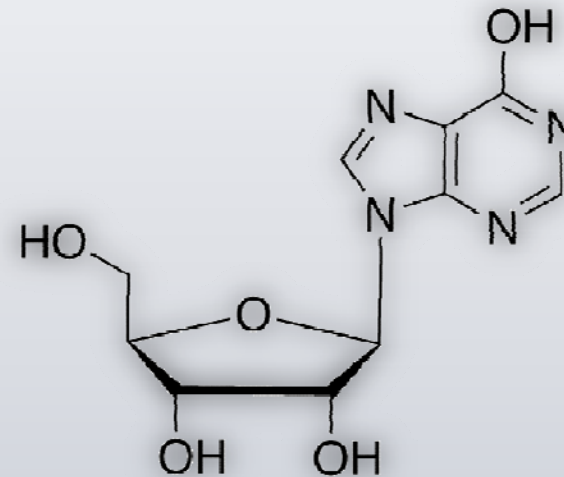
• Mecanisme d'acció: **Antiviral immunomodulador** que activa el sistema immunològic contra el virus del xarampió

- ↑ linfòcits CD4+
- ↑ Natural Killer
- + Acció dels INFs
- ↑ IL1 i IL2

• Indicacions: PEES

• Posologia: 100 mg/kg/dia repartit en 3 dosis

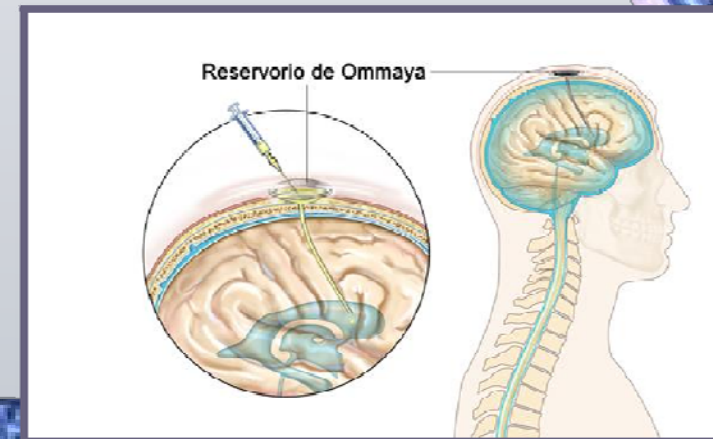
• Efectes adversos: Hiperuricèmia, càlculs renals



Cal fer ttm continuat (de per vida) tot i veure una aparent remissió

INTERFERÓ ALPHA

- Nivells de INF en LCR estan disminuïts en els pacients amb PEES → estratègia terapèutica:
 - Administració d'INF possiblement suprimeix la replicació viral i estimula el sistema immunitari
- Via d'administració
 - IV/intratecal → resultats qüestionables (no C suficients a ventricle)¹
 - INTRAVENTRICULAR → molt bons resultats
 - ↳ Reservori OMMAYA subcutani amb catèter fins ventricle cerebral
- Posologia
 - 6 cicles d'una setmana de tractament
 - Repetició dels cicles cada 2-6 mesos
 - Dosis: 100.000 UI/m² → 1.000.000 UI/m²



¹ Smith RA, Kingsbury D, Alksne J, Norris F, Wills RJ. Distribution of interferon in cerebrospinal fluid after systemic, intrathecal, and intraventricular administration. *Ann Neurol* 1982;12:81.

RIBAVIRINA

- Ribavirina té un efecte inhibitori sobre el virus del xarampió *in vitro*, superior al de altres compostos (metisoprinol, INF) ² → estratègia terapèutica
- Ribavirina ORAL → en PEES resulta inefectiva → via EV
- Posologia:
 - Inici 10mg/kg/8h en infusió de 30min x 7dies
 - Increment de 10mg/kg cada 7 dies (màx = 30mg/kg)
 - Nivells a LCR comparables amb CI per el virus *in vitro/vivo*
 - Durada: aprox. 6 mesos
- Els estudis que s'han fet han estat en combinació amb INF i metisoprinol
- Estudis fets amb pocs pacients ³ → calen estudis controlats amb placebo per establir si la teràpia amb ribavirina ev és clínicament efectiva.



2. Hosoya M, Shigeta S, Nakamura K, De Clercq E. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Res.* 1989;**12**:87–98.

3. Hosoya, M., S. Shigeta, S. Mori, A. Tomoda, S. Shiraishi, T. Miike, and H. Suzuki. 2001. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:943-945.

AMANTADINA

- MA: agent anti-RNA que retarda la maduració dels virus evitant la seva replicació
- Bona absorció GI i travessa BHE
- No bons resultats⁴

CIMETIDINA

- MA: antiH2 amb certa activitat immunomoduladora.
- Descrit un estudi doble cec controlat amb placebo⁵ (pacients tractats durant 2 mesos):
 - en 7 pacients tractats amb cimetidina no es va observar empitjorament
 - 7 pacients tractats amb placebo van patir deteriorament significatiu

⁴ Robertson WC Jr, Clark DB, Karkesbery WR. Review of 32 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on natural course of disease. *Ann Neurol* 1980;8:422–5

⁵ Anlar B, Gucuyener K, Imir T, et al. Cimetidine as an immuno-modulator in subacute sclerosing panencephalitis. A doubleblind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:578–81.

TRACTAMENT

SIMPTOMÀTIC

ANTICOMICIALS / ANTIPARKINSONIANS ✓

PAL·LIATIU

METISOPRINOL (M.E.) ✓

INF ALPHA INTRAVENTRICULAR ✗

RIBAVIRINA IV ✗

AMANTADINA ✗

CIMETIDINA ✗

- MOLT INVASIU
- MOLT COSTÓS
- NO ALLARGA SIGNIFICATIVAMENT LA SUPERVIVÈNCIA ⁶

⁶ Anlar A, Yalaz K, Öktem F, Gülsen K. Long-term follow-up of patients with Subacute Sclerosing Panencephalitis treated with intraventricular α -interferon. Neurology 1997;48:526-8.

NUTRINI ENERGY

- Fórmula líquida hipercalòrica (1.5kcal/ml), nutricionalment completa (HC+L+P+V+M+O)
- Indicació en malalties neurològiques i en pacients en que existeix una disfunció mecànica del TGI
- Apte per ostomies i SNG
- Dues versions: amb/sense fibra (per alternar)

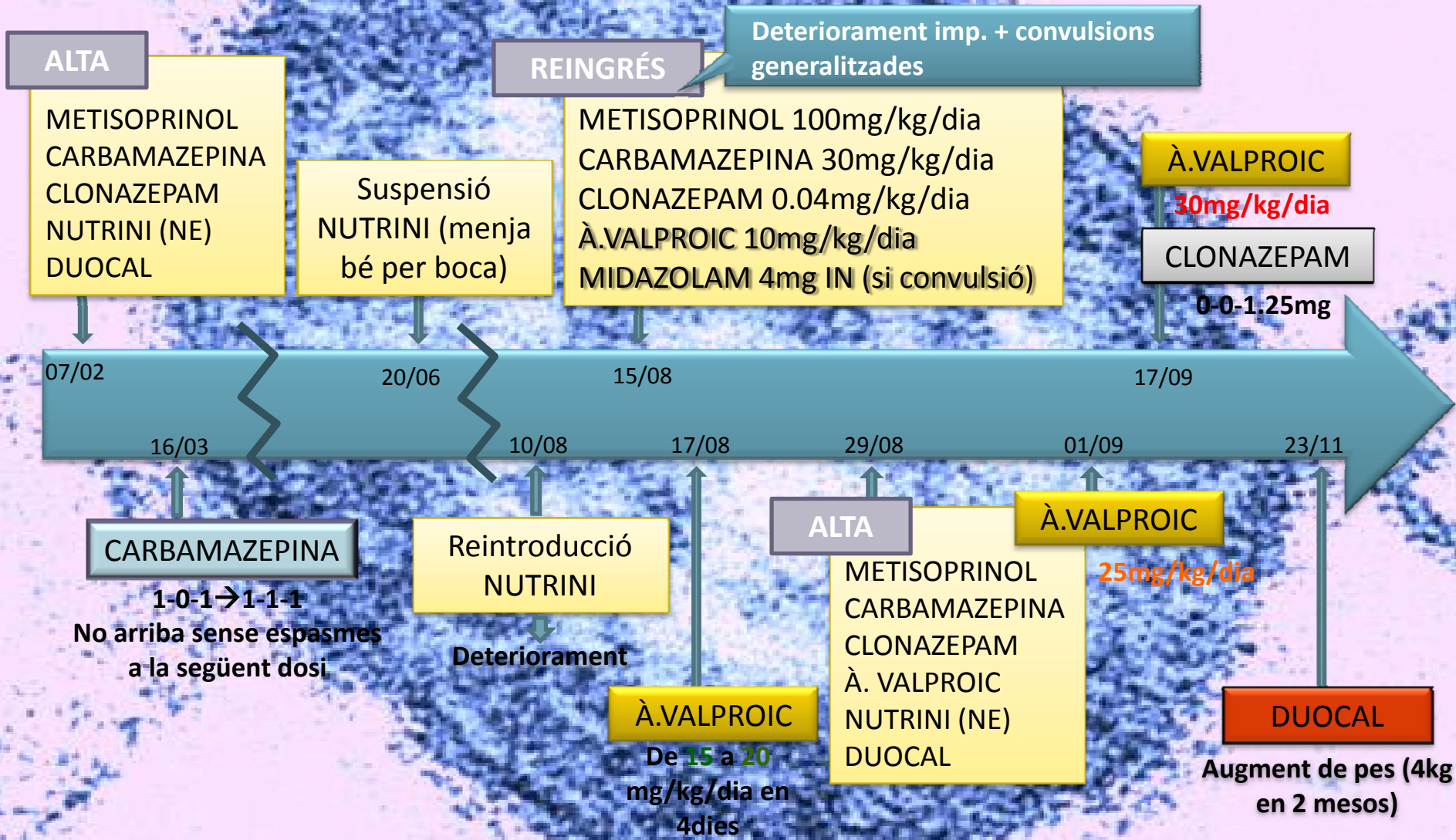


DUOCAL

- Mòdul nutricional mixte de HC i lípids, sense proteïnes
- Aliment dietètic indicat en pacients que requereixin una dieta altament energètica.
- Aporta 4.92kcal/g



QUÈ ES FA AMB EL NOSTRE PACIENT?



SITUACIÓ ACTUAL



- Actualment ha passat 1 any des del diagnòstic
- Alimentació: mixta per gastrostomia/boca en funció de la tolerància (variable segons el dia)
- En ocasions presenta convulsions generalitzades tonico-clòniques de menys d'un minut de durada (es resolen a casa, sense anar a urgències)
- Les mioclònies han disminuït → evolució esperable de la malaltia
- Estat neurològic: només és capaç de comunicar-se verbalment amb frases curtes (“quiero agua”, “quiero pipi”). Progressiva desconexió del medi
- Impossibilitat de caminar
- RMN: progressió de la leucoencefalopatia

GRÀCIES PER LA VOSTRA ATENCIÓ



NUTRINI ENERGY

- Fòrmula líquida hipercalòrica (1.5kcal/ml), nutricionalment completa (HC+L+P+V+M+O)
- Indicació en malalties neurològiques i en pacients en que existeix una disfunció mecànica del TGI
- Apte per ostomies i SNG
- Dues versions: amb/sense fibra (per alternar)

