

Enfermedades neurológicas asociadas a defectos en la proteína GNAO1

Amaia Lasa-Aranzasti, MD. Área de Genética Clínica i Molecular. Hospital Universitari Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

Belén Pérez Dueñas, MD, PhD. Neurología Pediátrica, Trastornos del movimiento. Hospital Vall d'Hebron - Institut de Recerca (VHIR)

GNAO1 España

1. RESUMEN

Nombre: Trastorno del neurodesarrollo con movimientos involuntarios (OMIM: 617493) o encefalopatía epiléptica y del desarrollo nº17 (OMIM: 615473) por mutación en *GNAO1*.

Definición: El trastorno del neurodesarrollo con movimientos involuntarios o encefalopatía epiléptica por *GNAO1* se debe a alteraciones en el gen *GNAO1* y se manifiesta principalmente con una encefalopatía epiléptica de inicio temprano, retraso en el neurodesarrollo y movimientos hiperkinéticos.

Frecuencia: La prevalencia de la enfermedad por alteración en *GNAO1* no está descrita. Se trata de una enfermedad minoritaria, con sólo alrededor de 150 casos descritos en todo el mundo hasta el momento.

Causas:

Mutaciones en el gen *GNAO1* (OMIM # 139311) que codifica la subunidad α de una proteína heterotrimérica de la unión a nucleótidos; se une e hidroliza GTP y se acopla a una variedad de receptores de proteína G (*G protein-coupled receptors GPCR*). Es una proteína que se expresa fundamentalmente en el sistema nervioso central y juega un papel importante en la regulación del movimiento, en la liberación de neurotransmisores y en el desarrollo neuronal.

El gen *GNAO1* está localizado en el cromosoma 16q13, y se han identificado más de 50 variantes patogénicas o probablemente patogénicas diferentes.

Herencia: El patrón de herencia es autosómico dominante.

La mayoría de casos reportados son *de novo*, es decir, el defecto genético aparece por primera vez en el feto afecto. Sin embargo, es importante que las familias reciban un asesoramiento genético antes del siguiente embarazo por el riesgo de mosaicismos germinales, que pueden aumentar el riesgo de tener nuevos hijos afectados.

Otros nombres: Trastorno del neurodesarrollo con movimientos involuntarios (OMIM 617493), encefalopatía epiléptica y del desarrollo nº17 (OMIM 615473), encefalopatía epiléptica de la infancia temprana

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Retraso global del desarrollo neurológico. Son niños con retraso en la adquisición de los ítems de desarrollo motor y del lenguaje. El grado de afectación es muy variable, desde casos graves a otros con afecta-

ción leve. Las habilidades cognitivas y de comunicación suelen estar más preservadas. Esto quiere decir que muchos niños con hipotonía severa y retraso motor tienen una mirada viva, buen contacto y seguimiento visual, comprensión del lenguaje, buena comunicación con sus cuidadores y uso de palabras, gestos y señales.

Discapacidad intelectual variable. Existen niños con formas leves de discapacidad cognitiva con buen nivel de aprendizaje de la lecto-escritura. Otros niños tienen formas más graves con escasa comprensión de lo que acontece en su entorno.

Epilepsia. La epilepsia ocurre en aproximadamente el 50% de los casos. Existen formas graves denominadas encefalopatía epiléptica, con crisis fármaco-resistentes de debut en período neonatal o del lactante. Otros casos presentan crisis en edades más avanzadas que responden bien a fármacos antiepilépticos.

Hipotonía, lo que condiciona una pobre adquisición de los ítems de desarrollo motor. Muchos niños no llegan a sostener la cabeza, mantenerse de pie o caminar sin ayuda.

Trastorno del movimiento, en forma de distonía, mioclonías y corea. Asociado a la hipotonía, existen movimientos involuntarios que interfieren con la función motora. Suelen ser posturas distónicas (espasmos de apertura mandibular, hiperextensión del cuello y/o espalda llegando a arquearse en opistótonos, puños cerrados con inclusión de pulgares, movimientos bruscos balísticos que pueden provocar luxación de hombros, pies en equino, varo o valgo, con dificultad para calzarlos, etc.).

Crisis hipercinéticas que consisten en un aumento de la intensidad de los movimientos involuntarios. Estas crisis son emergencias médicas ya que pueden provocar hipersudoración, daño muscular, y deshidratación.

Algunos pacientes presentan alteraciones neurológicas leves, con autonomía para sus actividades diarias, mientras que otros pacientes están más afectados y son totalmente dependientes del adulto.

3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con la detección de una mutación patogénica o probablemente patogénica en el gen *GNAO1* con la presencia de una clínica compatible.

La mayoría de los pacientes reciben otros estudios complementarios que no suelen aportar datos a favor del diagnóstico. Estos suelen ser:

- **RM cerebral.** La RM cerebral suele ser normal o mostrar datos inespecíficos como pérdida del volumen cerebral, adelgazamiento del cuerpo calloso o pérdida del volumen de los ganglios basales. Estos hallazgos son inespecíficos y no permiten sospechar el trastorno del neurodesarrollo con movimientos involuntarios o la encefalopatía epiléptica y del desarrollo por alteración en el gen GNAO1.
- **Video-EEG.** Los niños con defecto en GNAO1 pueden mostrar paroxismos epileptiformes multifocales, en presencia o ausencia de crisis epilépticas. Otros niños tienen estudios video-EEG normales. En caso de crisis con movimientos involuntarios, es muy útil realizar esta prueba para diferenciar si las crisis son corticales (epilépticas) o subcorticales (distónicas o coreicas) ya que el manejo terapéutico es diferente. En el primer caso precisan fármacos antiepilépticos. En el segundo caso precisan fármacos antidistónicos como las benzodiazepinas, baclofeno, levodopa, etc.
- **Estudios metabólicos.** los hallazgos metabólicos en niños con defecto en GNAO1 son inespecíficos y no ayudan al diagnóstico. Actualmente no existen biomarcadores que permitan diagnosticar los niños con defectos en GNAO1.
- **Estudios neurofisiológicos de nervios periféricos y fibras musculares (electromiograma, velocidades de conducción).** Los niños con defecto en GNAO1 en los primeros meses de vida pueden ser muy hipotónicos, lo que obliga a descartar una enfermedad neuromuscular. Sin embargo, el origen de la hipotonía es central, y el sistema neuromuscular no está afecto. Por lo tanto, estos estudios suelen ser normales y no serían necesarios después del diagnóstico genético.
- **Estudios para descartar déficits neurosensoriales.** Es importante descartar un déficit visual o auditivo ya que repercutiría negativamente en el

desarrollo del niño. Los pacientes con defectos en GNAO1 no suelen tener déficit auditivo, algunos casos pueden tener afectación visual.

- **Estudios genéticos.** Esta enfermedad es debida a una mutación en el gen *GNAO1*. Se puede estudiar el gen de manera aislada (técnica de Sanger) si hay una alta sospecha clínica. Sin embargo, dado que no existen características clínicas específicas de esta entidad, la mayoría de los niños han sido diagnosticados mediante técnicas de secuenciación masiva paralela de múltiples genes, ya sea a través de paneles o secuenciación exómica.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de esta enfermedad se incluyen:

- Encefalopatías epilépticas de inicio en la infancia asociadas a otros defectos genéticos.
- Otras entidades genéticas asociadas a trastorno del neurodesarrollo y discapacidad intelectual.
- Parálisis cerebral infantil discinética.

Hasta el momento no se han identificado características clínicas específicas y únicas de esta entidad.

4. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

Para el manejo de esta enfermedad, se recomienda un abordaje multidisciplinar por un equipo que cuente con un pediatra general, neuropediatra, rehabilitador, nutricionista y genetista. En algunos pacientes es necesaria la participación del equipo de Neurocirugía.

Los problemas más importantes de estos pacientes son:

- *Dificultades en la alimentación.* Es frecuente la disfagia y el reflujo gastroesofágico. Los pacientes deben comer alimentos con texturas especiales, y espesantes para la ingesta de líquidos. En

casos de disfagia y reflujo grave, es necesario la colocación de una sonda y/o botón gástrico, realizar técnicas quirúrgicas anti-reflujo, y administrar protectores gástricos para garantizar una correcta alimentación y evitar complicaciones.

- *Problemas respiratorios,* causados por la hipotonía, debilidad muscular, reflujo gastro-esofágico y disfagia. Muchos pacientes sufren infecciones respiratorias recurrentes por aspiraciones repetidas, que causan ingresos hospitalarios. Estos cuadros intercurrentes pueden causar un deterioro de la situación neurológica y un aumento de los movimientos involuntarios.
- *Infecciones.* Es necesario una pauta de vacunación que incluya la gripe anual, el neumococo y las vacunas habituales del calendario vacunal.
- *Deformidades esqueléticas:* la hipotonía, espasticidad y distonía provocan deformidades óseas, que pueden abarcar desde luxaciones de cadera hasta deformidades de la espalda (escoliosis). También pueden acontecer acortamiento de tendones y retracciones en articulaciones de las extremidades asociadas a dolor y falta de confort. Para evitarlo, es fundamental un programa de rehabilitación y fisioterapia regular. El plano inclinado o el bipedestador puede facilitar la carga mecánica en miembros inferiores y evitar desplazamientos de cadera.
- *Crisis epilépticas.* Es necesario realizar videoelectroencefalogramas durante las crisis o en estado basal para confirmar su origen epiléptico. Pueden requerir fármacos antiepilépticos.
- *Movimientos involuntarios como distonías o corea.* Los pacientes con defecto genético en el gen *GNAO1* suelen presentar movimientos distónicos o coreicos que pueden ser progresivos, es decir, aumentar de intensidad con la edad. Asimismo, estos movimientos pueden ser paroxísticos, y aparecer en forma de crisis diarias, espontáneas o provocadas por el baño, las emociones, el despertar, o el intento de realizar movimientos voluntarios. Cuando los movimientos involuntarios son muy intensos, suelen precisar de fármacos

de mantenimiento para disminuir su intensidad. El fármaco que se ha mostrado más eficaz es la tetrabenazina. También se han ensayado benzodiazepinas, baclofeno, levodopa y antiepilépticos.

- *Status distónico o coreico*: episodios caracterizados por un aumento de la intensidad de los movimientos involuntarios, distonía, corea o mioclonías. Suelen coincidir con infecciones u otros procesos intercurrentes. Estas crisis son emergencias médicas ya que pueden provocar aumento de la sudoración, aumento de la temperatura, daño muscular, deshidratación, y colapso cardiovascular. El manejo de estas crisis incluye: (1) garantizar una adecuada hidratación, bien con suero oral por boca o botón gástrico, o por vía endovenosa si el paciente no ingiere suficiente cantidad de líquidos o presenta vómitos y/o diarreas. La deshidratación puede provocar acidosis láctica, insuficiencia renal, hipoglucemia y fallo cardio-respiratorio; (2) administrar fármacos relajantes musculares (benzodiazepinas), sedantes (clonidina) e hipnóticos (por ejemplo, hidrato de cloral); (3) ingreso hospitalario para controlar constantes vitales.

En algunos pacientes con status distónico o coreico, distonía progresiva o crisis hipercinéticas invalidantes, se ha utilizado la terapia DBS (*Deep Brain Stimulation*, estimulación cerebral profunda). Se trata de un dispositivo electrónico implantado a nivel de los globos pálidos cerebrales que genera una corriente eléctrica continua que tienen como objetivo regular los impulsos anormales a nivel de la región cerebral estimulada (con frecuencia el núcleo pálido) para revertir la distonía.

Hasta el momento, esta técnica se ha utilizado en 19 pacientes con mutaciones en GNAO1 en todo el mundo. La mayoría de los pacientes que han recibido esta terapia durante la crisis de distonía han tenido una mejoría clínica muy significativa, con estabilidad de los movimientos, y la supresión de nuevas crisis. En pacientes con distonía en situación estable, los resultados son más variables; algunos pacientes han logrado mejorar la función motora y disminuir los

síntomas distónicos, mientras que en otros la DBS no ha logrado mejorar las distonías.

5. CONSEJO GENÉTICO

Modo de herencia

Autosómica Dominante.

Riesgo de los familiares

Se recomienda estudio de progenitores de los pacientes en los que se ha identificado una mutación en GNAO1. Si el estudio de progenitores es normal, no es necesario ampliar estudio a otros miembros de la familia.

Todos los pacientes descritos hasta el momento son pacientes con mutaciones *de novo*. Esto significa que el defecto genético no se ha identificado en las células de la sangre de los padres, y por lo tanto se considera que el defecto genético se ha producido en el feto durante la gestación.

Sin embargo, en caso de que los padres deseen tener más hijos, se recomienda estudio directo de la variante identificada en el gen *GNAO1* en biopsia corión/líquido amniótico, ya que existe un riesgo teórico de mosaicismo germinal (<1-2%). De hecho, existen en la literatura varios ejemplos de familias con padres negativos para la mutación en sangre periférica pero que han tenido más de un niño afecto, situación altamente sugestiva de mosaicismo germinal (es decir sospecha que no se puede confirmar de que la mutación se encuentre en las células de las gónadas).

Una persona con mutación *GNAO1* identificada, tendrá un 50% de probabilidades de transmitir la alteración genética en cada una de las gestaciones.

Se recomienda asesoramiento por una unidad de asesoramiento genético a las familias afectadas por esta alteración genética.

6. BIBLIOGRAFÍA

Kelly M, et al. Spectrum of neurodevelopmental disease associated with the GNAO1 guanosine triphosphate-binding region. *Epilepsia*. 2019 Mar;60(3):406-418. doi: 10.1111/epi.14653.

Feng H, et al. A mechanistic review on GNAO1-associated movement disorder. *Neurobiol Dis*. 2018 Aug;116:131-141. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.005.

Koy A, et al. Deep brain stimulation is effective in pediatric patients with GNAO1 associated severe hyperkinesia. *J Neurol Sci*. 2018 Aug 15;391:31-39. doi: 10.1016/j.jns.2018.05.018.

Marcé-Grau A, et al. GNAO1 encephalopathy: further delineation of a severe neurodevelopmental syndrome affecting females. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:38. Published 2016 Apr 12. doi:10.1186/s13023-016-0416-0

