

Trastornos del movimiento



PANEL GENERAL DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO [123 genes]						
DISTONÍA	PARKINSON	COREA	CALCIFICACIÓN GB	NBIAS	PAROXÍSTICOS	METABÓLICOS
Panel ampliado de distonía [24 genes]	Panel ampliado de Parkinson y relacionados [14 genes]	Corea y síndromes Huntington-like [19 genes]	Calcificación de ganglios basales [11 genes]	Neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral (NBIAS) [10 genes]	Trastornos del movimiento paroxísticos [18 genes]	Trastornos del movimiento de origen metabólico [32 genes]
Distonía primaria [8 genes]	Parkinson clásico [6 genes]		Panel específico de síndrome de Aicardi-Goutières [7 genes]			Panel específico de lipofuscinosis neuronal ceroida [11 genes]
Distonía dopa-sensible [3 genes]	Parkinsonismo de inicio adolescente [6 genes]					
Distonía mioclónica [3 genes]						

Enfoque diagnóstico amplio para todo tipo de trastornos del movimiento considerados a estudio, independientemente de la edad.

Panel general de trastornos del movimiento

[123 genes]

ADAR	CLN3	FBXO7	HPRT1	NUP62	PRNP	SLC2A1	TPK1
ADCY5	CLN5	FOLR1	IFIH1	PANK2	PRRT2	SLC30A10	TPP1
ANO3	CLN6	FTL	KCNA1	PARK7*	PTS	SLC39A14	TREX1
APTX	CLN8	GALC	KCNMA1	PDE10A	QDPR	SLC6A3	TUBB4A
ARSA	COASY	GBA	KCNQ2	PDE8B	RNASEH2A	SLC6A5	VAC14
ATP13A2	COL6A3	GCDH	KCTD17	PDGFB	RNASEH2B	SMPD1	VPS13A
ATP1A2	CP	GCH1	KIF1C	PDGFRB	RNASEH2C	SNCA	VPS35
ATP1A3	CTSD	GLB1	KMT2B	PDHA1	RNF216	SPG11	WDR45
ATP6AP2	CTSF	GLRA1	L2HGDH	PINK1	SAMHD1	SPR	XK
ATP7B	CYP27A1	GLRB	LRRK2	PLA2G6	SCN1A	SQSTM1	XPR1
BCAP31	DCAF17	GM2A	MAPT	PLP1	SCN9A	SYNJ1	ZFYVE26
C19orf12	DCTN1	GNAL	MECR	PNKD	SGCE	TENM4	
CACNA1A	DLAT	GRN	MFSDB	POLG	SLC19A3	TH	
CACNA1B	DNAJC5	HEXA	NKX2-1	PPT1	SLC1A3	THAP1	
CACNB4	DNAJC6	HEXB	NPC1	PRKN*	SLC20A2	TIMM8A	
CIZ1	FA2H	HPCA	NPC2	PRKRA	SLC25A19	TOR1A	

*PRKN(PARK2); PARK7(DJ1)

Además de incluir todos los genes ya presentes en cada uno de los paneles específicos, se han incluido algunos otros genes pertenecientes a cuadros más raros y con fenotipos más complejos. Destacamos la inclusión en este panel de:

FENOTIPOS RELACIONADOS:

ADCY5	Discinesia familiar con mioquimias faciales
BCAP31	Hipomielinización cerebral con distonía y sordera
KIF1C, APTX, SQSTM1	Cuadros neurodegenerativos con ataxia y trastornos oculomotores
PLP1	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
POLG	Síndrome atáxico de origen mitocondrial
SPG11, ZFYVE26	Paraparesia espástica complicada
TENM4	Temblo esencial hereditario
TIMM8A	Síndrome de Mohr-Tranebjaerg (distonía y sordera)

Distonía

La **distonía** se caracteriza por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que producen posturas y movimientos anormales, a menudo repetitivos. Los síntomas de distonía pueden comenzar de forma temprana en la infancia hasta la adultez tardía, afectando a una parte del cuerpo (focales), a varias (multifocal, segmentaria) o a muchas (generalizada). Habitualmente, este último grupo de distonías generalizadas suelen consistir en trastornos progresivos e incapacitantes de inicio en la adolescencia, con base genética conocida. El grupo de las distonías focales primarias casi siempre ocurren en adultos y suelen implicar el cuello, la cara o los brazos, contando con un menor número de genes conocidos, aunque hasta un 25% suelen tener antecedentes familiares positivos (Steeves *et al.*, 2012). Cabe destacar que las distonías son enfermedades con una gran heterogeneidad fenotípica y genotípica, en muchos casos con una penetrancia incompleta incluso dentro de una misma familia (Albanese *et al.*, 2013).

Se calcula una prevalencia de unos 16:100.000 individuos (Steeves *et al.*, 2012).

Aunque existen numerosos factores de riesgo descritos mediante estudios de asociación, el abordaje diagnóstico-genético está orientado a poder realizar diagnósticos de aplicabilidad clínica para el paciente.

Para ello, se han establecido cuatro grupos fenotípicos:

- **Distonía primaria** (aislada, focal o generalizada, como síntoma principal): panel básico de 8 genes, con particular relevancia de *TOR1A* (*DYT1*), *THAP1* (*DYT6*) y *GNAL* (*DYT25*, distonía cráneo-cervical del adulto).
- **Distonía dopa-sensible o enfermedad de Segawa**: panel específico de 3 genes (*GCH1*, *TH* y *SPR*).
- **Distonía mioclónica**: panel específico de 3 genes (*SGCE* o *DYT11*, cuyo rendimiento es de hasta el 50 % en los casos familiares, incluyendo *TOR1A* (*DYT1*) y el recientemente descrito *KCTD17* como diferenciales).
- **Distonía combinada – distonía "plus"** – o fenotipos con distonía compleja: panel ampliado de 24 genes para un abordaje etiológico más exhaustivo y en casos complejos.

Panel ampliado de distonía

[24 genes]

<i>ANO3</i>	<i>CIZ1</i>	<i>GNAL</i>	<i>KMT2B</i>	<i>PRKRA</i>	<i>SLC2A1</i>	<i>SLC6A3</i>	<i>THAP1</i>
<i>ATP1A3</i>	<i>COL6A3</i>	<i>HPCA</i>	<i>MECR</i>	<i>PRRT2</i>	<i>SLC30A10</i>	<i>SPR</i>	<i>TOR1A</i>
<i>CACNA1B</i>	<i>GCH1</i>	<i>KCTD17</i>	<i>PNKD</i>	<i>SGCE</i>	<i>SLC39A14</i>	<i>TH</i>	<i>TUBB4A</i>

Panel de distonía primaria

[8 genes]

<i>ANO3</i>	<i>CIZ1</i>	<i>GNAL</i>	<i>HPCA</i>	<i>PRKRA</i>	<i>THAP1</i>	<i>TOR1A</i>	<i>TUBB4A</i>
-------------	-------------	-------------	-------------	--------------	--------------	--------------	---------------

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel de distonía dopa-sensible

[3 genes]

<i>GCH1</i>	<i>SPR</i>	<i>TH</i>					
-------------	------------	-----------	--	--	--	--	--

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel de distonía mioclónica

[3 genes]

<i>KCTD17</i>	<i>SGCE</i>	<i>TOR1A</i>					
---------------	-------------	--------------	--	--	--	--	--

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

REFERENCIAS

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):863-73.
2. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1789-96.

Parkinson

El parkinsonismo se refiere a un grupo de síndromes neurológicos con bradicinesia, rigidez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural. La enfermedad de Parkinson, la forma más común de parkinsonismo y la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente (tras la enfermedad de Alzheimer), se caracteriza clínicamente por estos cuatro síntomas motores cardinales, así como una buena respuesta a tratamiento con levodopa.

Su prevalencia se estima en torno al 1-2% de la población a los 65 años, y en torno al 4% a los 85 años. Aproximadamente un 15% de los casos son familiares, aunque existen estudios en los que señalan que hasta un 60% de los casos esporádicos podrían explicarse por factores genéticos (Hamza *et al.*, 2010). A día de hoy se considera una enfermedad multifactorial, con numerosos factores ambientales y genéticos involucrados.

Los determinantes monogénicos más frecuentemente implicados han sido seleccionados para un panel básico de estudio de esta enfermedad, incluyendo: *SNCA*, *LRRK2* y *VPS35* (de transmisión autosómica dominante en cuadros generalmente tardíos) y *PRKN* (*PARK2*), *PINK1* y *PARK7* (*DJ1*) (de transmisión autosómica recesiva y comienzo más temprano).

Para el estudio de parkinsonismos de aparición precoz, habitualmente durante la adolescencia (<20 años), hemos diseñado un panel específico con las causas más frecuentes.

Otro tipo de parkinsonismos atípicos y cuadros parkinson-plus (tales como la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, la atrofia multisistémica o la demencia por cuerpos de Lewy) están contempladas en un panel ampliado.

Panel ampliado de Parkinson y relacionados

[14 genes]

<i>ATP13A2</i>	<i>DCTN1</i>	<i>FBXO7</i>	<i>MAPT</i>	<i>PINK1</i>	<i>PRKN*</i>	<i>SYNJ1</i>	
<i>ATP6AP2</i>	<i>DNAJC6</i>	<i>LRRK2</i>	<i>PARK7*</i>	<i>PLA2G6</i>	<i>SNCA</i>	<i>VPS35</i>	

PARK7* (*DJ1*); *PRKN* (*PARK2*) | En **negrita, se señalan los genes más relevantes

Panel de Parkinson clásico

[6 genes]

<i>LRRK2</i>	<i>PARK7*</i>	<i>PINK1</i>	<i>PRKN*</i>	<i>SNCA</i>	<i>VPS35</i>		
--------------	---------------	--------------	--------------	-------------	--------------	--	--

PARK7* (*DJ1*); *PRKN* (*PARK2*) | En **negrita, se señalan los genes más relevantes

Panel de parkinsonismo de inicio adolescente

[6 genes]

<i>ATP13A2</i>	<i>ATP6AP2</i>	<i>DNAJC6</i>	<i>FBXO7</i>	<i>PLA2G6</i>	<i>SYNJ1</i>		
----------------	----------------	---------------	--------------	---------------	--------------	--	--

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

REFERENCIAS

1. Hamza TH, Payami H. The heritability of risk and age at onset of Parkinson's disease after accounting for known genetic risk factors. *J Hum Genet.* 2010 Apr;55(4):241-3.

Corea y síndromes Huntington-like

Aunque la corea de Huntington es la forma más habitual de corea, se calcula que el 1-7% de los casos sospechosos son negativos en el estudio de expansión de tripletes de HTT (Martino *et al.*, 2012) y se deben valorar otros diagnósticos diferenciales. Además de otras condiciones no genéticas (infecciosas, inmunes, tóxicas o vasculares), existen diversas **fenocopias de la corea de Huntington** que deben ser tenidas en cuenta y para la cual está diseñado este panel:

Panel de corea y síndromes Huntington-like

[19 genes]

ATP7B	DCAF17	NKX2-1	PDE10A	PLA2G6	SLC20A2	XK	
C19orf12	FTL	NUP62	PDE8B	PRNP	VAC14		
CP	HPRT1	PANK2	PDGFRB	RNF216	VPS13A		

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

FENOTIPOS RELACIONADOS:

ATP7B	Enfermedad de Wilson
CP	Aceruloplasminemia
HPRT1	Síndrome de Lesch-Nyhan
NKX2-1	Corea hereditaria benigna
NUP62, PDE8B, VAC14	Degeneración estriatonigra
PANK2, PLAG2G6, C19orf12, FTL	NBIAS
PRNP	Enfermedades priónicas
SLC20A2, PDGFRB	Calcificación en ganglios basales
VPS13A, XK	Neuroacantocitosis y síndrome de McLeod

REFERENCIAS

1. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):650-6.

Calcificación de Ganglios basales

La calcificación de los ganglios basales es un hallazgo inespecífico, que puede darse en el contexto de determinados síndromes infecciosos, metabólicos y genéticos. Puede constituir simplemente un hallazgo incidental benigno (en torno al 1% de TC realizados por otros motivos en mayores de 60 años), la secuela de una infección congénita, pero si existe una clínica asociada, no explicada por otras causas y particularmente en el contexto de antecedentes familiares positivos, debe plantearse la posibilidad de un estudio genético.

Existen dos condiciones que hemos considerado para el abordaje de este panel:

- En la infancia, el **síndrome de Aicardi-Goutières (AGS)** es una encefalopatía de inicio temprano que cursa con atrofia cerebral, leucodistrofia y característicamente calcificaciones de ganglios basales y niveles elevados de interferón en LCR. Existen diversos genes descritos (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *TREX1*, *ADAR* e *IFIH1*), con los que se alcanza un rendimiento diagnóstico del 90-95 % de los casos sospechosos de AGS (Crow *et al.*, 2015). Desde la descripción original (Aicardi y Goutières, 1984), el espectro fenotípico se ha ido ampliando, lo que debe ser tenido en cuenta particularmente en formas de presentación más tardías.
- En adultos en torno a la 3ª-5ª década de la vida, cabría pensar en una **calcificación idiopática de ganglios basales (enfermedad de Fahr)**: una condición autosómica dominante, habitualmente de aparición familiar, caracterizada por una calcificación simétrica en los ganglios basales y otras regiones del cerebro. La clínica puede abarcar desde estadios asintomáticos a un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos. Los genes involucrados hasta la fecha son *SLC20A2*, *XPR1*, *PDGFB* y *PDGFRB*.

Panel general de calcificación de ganglios basales

[11 genes]

<i>ADAR</i> <i>IFIH1</i>	<i>PDGFB</i> <i>PDGFRB</i>	<i>RNASEH2A</i> <i>RNASEH2B</i>	<i>RNASEH2C</i> <i>SAMHD1</i>	<i>SLC20A2</i> <i>TREX1</i>	<i>XPR1</i>		
-----------------------------	-------------------------------	------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	-------------	--	--

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

Panel específico de síndrome de Aicardi-Goutières

[7 genes]

<i>ADAR</i>	<i>IFIH1</i>	<i>RNASEH2A</i>	<i>RNASEH2B</i>	<i>RNASEH2C</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>TREX1</i>	
-------------	--------------	-----------------	-----------------	-----------------	---------------	--------------	--

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

REFERENCIAS

1. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM, Gornall HL, et al. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. Am J Med Genet A. 2015 Feb;167A(2):296-312.

NBIAS

(Neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral)

NBIAS es el acrónimo inglés de 'Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Syndromes' y agrupa a una serie de entidades heterogéneas, a menudo también superponibles, cuya característica común es el acúmulo de hierro cerebral. Este acúmulo puede verse predominantemente al nivel de los ganglios basales (sobre todo, en globo pálido, sustancia negra y áreas adyacentes) en imágenes de RM cerebral (secuencias T2, spin-echo y eco de gradiente). Una de sus formas más frecuentes es la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN en inglés, antiguamente denominada síndrome de Hallervorden-Spatz): se reconoce típicamente en RM por el signo del "ojo de tigre" (un área hipointensa con un centro hiperintenso en globo pálido).

Su prevalencia se estima en torno a 1-3:1.000.000 individuos. Se presentan clínicamente como enfermedades neurodegenerativas con trastornos del movimiento, signos piramidales, cerebelosos, autonómicos y eventualmente cognitivos y psiquiátricos.

Se han identificado varios genes causantes de NBIAS, que hemos incluido en el panel que proponemos, y cuyo rendimiento diagnóstico permite explicar aproximadamente el 65 % de los casos (Schneider *et al.*, 2016). Por orden de importancia, destacamos: *PANK2* (35-50%), *PLA2G6* (20%), *C19orf12* (6-10%) y *WDR45* (1-2%) (Gregory and Hayflick, 2014).

Panel de neurodegeneración con acúmulo de hierro cerebral (NBIAS)

[10 genes]

<i>ATP13A2</i>	<i>COASY</i>	<i>DCAF17</i>	<i>FTL</i>	<i>PLA2G6</i>			
<i>C19orf12</i>	<i>CP</i>	<i>FA2H</i>	<i>PANK2</i>	<i>WDR45</i>			

En **negrita**, se señalan los genes más relevantes

REFERENCIAS

1. Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. 2013 Feb 28 [updated 2014 Apr 24]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

Trastornos del movimiento paroxísticos

Los trastornos del movimiento paroxísticos incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades con episodios recurrentes de síntomas relacionados con movimientos involuntarios que se caracterizan por tener un inicio repentino y una desaparición más o menos abrupta de la sintomatología tras un tiempo variable.

Puramente, esta definición recoge varias formas conocidas de discinesia de aparición episódica, clasificadas según el factor precipitante:

- La discinesia paroxística cinesigénica (particularmente asociada a variantes patogénicas en el gen *PRRT2*)
- La discinesia paroxística no cinesigénica (particularmente asociada a variantes patogénicas en *PNKD* y *KCNMA1*)
- La discinesia inducida por ejercicio (particularmente asociada a variantes patogénicas en el gen *SLC2A1*, también conocido como el déficit del transportador de la glucosa o déficit de GLUT-1).

Existen otros cuadros que estrictamente no constituyen trastornos del movimiento, pero que comparten la característica de presentar síntomas neurológicos paroxísticos, con una base fisiopatológica bastante similar (muchos mediados por canales) y que, en alguna ocasión, pueden tener algún grado de solapamiento en la práctica clínica habitual.

Panel de trastornos del movimiento paroxísticos

[18 genes]

<i>ATP1A2</i>	<i>CACNB4</i>	<i>GLRB</i>	<i>KCNQ2</i>	<i>PRRT2</i>	<i>SLC1A3</i>		
<i>ATP1A3</i>	<i>DLAT</i>	<i>KCNA1</i>	<i>PDHA1</i>	<i>SCN1A</i>	<i>SLC2A1</i>		
<i>CACNA1A</i>	<i>GLRA1</i>	<i>KCNMA1</i>	<i>PNKD</i>	<i>SCN9A</i>	<i>SLC6A5</i>		

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>ATP1A3, ATP1A2</i>	Hemiplejía alternante
<i>CACNA1A, ATP1A2, SCN1A</i>	Migraña hemipléjica
<i>CACNA1A, CACNB4, KCNA1, SLC1A3</i>	Ataxia episódica
<i>GLRA1, GLRB, SLC6A5</i>	Cuadros de hiperekplexia
<i>SCN9A</i>	Trastorno de dolor extremo paroxístico

Trastornos del movimiento de origen metabólico

Los errores congénitos del metabolismo son un grupo de enfermedades que agrupan los defectos que afectan a enzimas o proteínas implicadas en el metabolismo celular. Muchas de estas enfermedades tienen manifestaciones a nivel neurológico y pueden presentarse como cuadros clínicamente complejos, combinando síntomas cognitivos, musculares, ataxia, epilepsia o trastornos del movimiento.

Lo más habitual es que el trastorno del movimiento no sea tanto un síntoma predominante como una manifestación más de la enfermedad. Sin embargo, **existen algunas metabolopatías que pueden debutar con algún tipo de movimiento involuntario anormal como primer síntoma**. Particularmente, la distonía, el mioclonus, la corea, las estereotipias y el parkinsonismo pueden formar parte de este espectro de manifestaciones. La importancia de estas enfermedades radica en que **muchas de ellas pueden tener un tratamiento eficaz, y que su identificación precoz puede prevenir el daño neurológico**.

En un estudio de Gouider-Khouja *et al.* (2010) en una cohorte de pacientes que consultaron por un trastorno del movimiento, encontraron hasta un 29% con un trastorno del movimiento secundario a una metabolopatía, siendo los síntomas más frecuentes la distonía y el mioclonus (54 y 28%, respectivamente).

- Una de las enfermedades metabólicas con mayor prevalencia de trastornos del movimiento, en su conjunto, son las **enfermedades mitocondriales**. La sospecha de alguna de estas enfermedades debe llevar al estudio del genoma mitocondrial o de genes nucleares implicados en el metabolismo mitocondrial (ver panel específico).
- Por otra parte, hemos seleccionado algunos fenotipos en los que la aparición de un trastorno del movimiento como síntoma inicial hace que deban incluirse en el **diagnóstico diferencial clínico**:

Panel general de trastornos del movimiento de origen metabólico

[32 genes]

ARSA	CLN6	CTSF	GALC	GM2A	L2HGDH	PPT1	SLC25A19
ATP7B	CLN8	CYP27A1	GBA	GRN	MFSD8	PTS	SMPD1
CLN3	CP	DNAJC5	GCDH	HEXA	NPC1	QDPR	TPK1
CLN5	CTSD	FOLR1	GLB1	HEXB	NPC2	SLC19A3	TPP1

Panel específico de lipofuscinosis neuronal ceroida

[11 genes]

CLN3	CLN6	CTSD	DNAJC5	MFSD8	TPP1		
CLN5	CLN8	CTSF	GRN	PPT1			

FENOTIPOS RELACIONADOS:

<i>ARSA</i>	Leucodistrofia metacromática
<i>ATP7B</i>	Enfermedad de Wilson
<i>CP</i>	Aceruloplasminemia / hemosiderosis sistémica
<i>CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTSD, CTSF, DNAJC5, GRN, MFSD8, PPT1, TPP1</i>	Lipofuscinosis neuronal ceroidea
<i>CYP27A1</i>	Xantomatosis cerebrotendinosa
<i>FOLR1</i>	Deficiencia en el transportador de folato cerebral
<i>GBA</i>	Enfermedad de Gaucher
<i>GALC</i>	Enfermedad de Krabbe
<i>GCDH / L2HGDH</i>	Aciduria glutárica tipo 1 y aciduria L-2-hidroxiglutárica
<i>GLB1, GM2A, HEXA, HEXB</i>	Gangliosidosis
<i>NPC1, NPC2, SMPD1</i>	Enfermedad de Niemann-Pick tipo C y los tipos A&B
<i>PTS, QDPR</i>	Déficit de tetrahidrobiopterina / Hiperfenilalaninemia
<i>SLC19A3, SLC25A19, TPK1</i>	Encefalopatías con respuesta a tiamina / biotina

REFERENCIAS

1. Gouider-Khouja N, Kraoua I, Benrhouma H, Fraj N, Rouissi A. Movement disorders in neuro-metabolic diseases. Eur J Paediatr Neurol. 2010 Jul;14(4):304-7.