



ASPECTOS RELEVANTES EN
LA ATENCIÓN MÉDICA *de*
**la sinaptopatía relacionada
con DLG4**

SHINE Syndrome Foundation

Love Fearlessly. SHINE Fearlessly.

ASPECTOS RELEVANTES EN LA ATENCIÓN MÉDICA *de* la sinaptopatía relacionada con DLG4

Los pacientes con sinaptopatía relacionada con DLG4 (DLG4-RS, por sus siglas en inglés) deben realizarse evaluaciones médicas y exámenes periódicos. Notifique al personal que es posible que necesite tiempo adicional en las consultas para abordar problemas sensoriales o motores. Hoy en día se considera que la sinaptopatía relacionada con DLG4 es una incapacidad permanente en la mayoría de los pacientes. Actualmente, no existe tratamiento para este trastorno.

REGISTROS MÉDICOS

Las familias con DLG4 que viven en los Estados Unidos tienen libre acceso a una solución de registros médicos que se llama Ciitizen. Pueden inscribirse de manera gratuita para recopilar y mantener todos los registros médicos en un solo lugar por medio de Ciitizen.com/DLG4. Las personas inscritas en Ciitizen pueden compartir el registro médico completo en un solo paso. Como alternativa, los padres y los cuidadores deben mantener un archivo físico de registros médicos. El archivo debe incluir resultados de pruebas genéticas, resúmenes de todas las consultas médicas (incluidas las derivaciones a especialistas), resúmenes de ingresos hospitalarios, estudios de laboratorio, informes de electroencefalogramas, radiografías y otros resultados de estudios por imágenes. Aunque muchas de las recomendaciones están diseñadas para el sistema educativo y acceso a servicios disponibles en los Estados Unidos, se pueden adaptar a los diferentes sistemas educativos y de atención sanitaria en el extranjero. Si tiene alguna pregunta escriba al correo electrónico de nuestra institución: contact@shinesyndrome.org.

AVISO DE EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD MÉDICA

Toda la información, el contenido y los materiales que se proporcionan en este documento solo tienen fines informativos y no pretenden sustituir la consulta, el diagnóstico o el tratamiento de un médico o proveedor de atención médica cualificado. Consulte siempre a su médico u otro proveedor de atención médica cualificado si tiene alguna duda sobre su estado de salud.

Áreas de evaluación	Descripción	Inicio	Anualmente	Cada 6 meses	En cada consulta	Según indicación clínica
Genética/ Resultados de las pruebas	Asesorar a la familia sobre los resultados de las pruebas genéticas y derivar a un especialista si lo considera necesario; la familia debe conservar una copia de estos resultados.	✓				
General	Actualizar los medicamentos y las alergias, incluir el uso y la frecuencia de medicamentos de rescate en caso de convulsiones o problemas de conducta.				✓	
	Peso, talla, circunferencia cefálica y escala de Tanner.				✓	
	Realizar exámenes de laboratorio, que incluyan vigilancia de medicamentos anticonvulsivantes según lo indicado para el tipo de fármaco (concentración del fármaco, hemograma, electrolitos, función hepática, función tiroidea, etc.).					✓
Neurología	Detección sistemática de convulsiones y crisis convulsivas sospechosas. Registrar la descripción y frecuencia de las convulsiones. Evaluar signos y síntomas de migrañas en niños mayores, adolescentes y adultos. Evaluar hipotonía, ataxia, distonía, estereotipias y tolerancia al dolor.			✓		
Electroencefalograma (EEG)	EEG inicial de rutina. Considerar un EEG de 24 horas para evaluar encefalopatía epiléptica del desarrollo con activación de puntas y ondas durante el sueño [DEE-SWAS, por sus siglas en inglés] (estatus epiléptico eléctrico durante el sueño [ESES, por sus siglas en inglés]) o actividad epiléptica subclínica, especialmente en personas con regresión del desarrollo o EEG de rutina anormal.	✓				✓
Resonancia magnética cerebral	Puede considerarse en los pacientes con examen neurológico anormal o convulsiones.	✓				
Desarrollo	Documentar el progreso de las etapas de desarrollo infantil y la evaluación cuidadosa de la pérdida de alguna de ellas. Incluir evaluaciones motoras, adaptativas, cognitivas, conductuales y del lenguaje y habla.	✓	✓			✓
Gastrointestinal	Vómitos: pueden presentarse por episodios o asociados a convulsiones, cansancio o cinétois (mareo por movimiento). Es importante tratar el estreñimiento crónico.	✓				✓

Áreas de evaluación	Descripción	Inicio	Anualmente	Cada 6 meses	En cada consulta	Según indicación clínica
Educación/ Terapias	Derivar a intervención temprana si es menor de tres años de edad.	✓				
	Documentar las terapias (tipo y frecuencia).			✓		
	Revisar las necesidades de comunicación y aplicabilidad de un dispositivo de comunicación aumentativa.		✓			
	Revisar el plan de educación personalizado (IEP, por sus siglas en inglés).		✓			
	Preguntar si se requieren informes médicos para equipos y formularios de medicamentos en la escuela.		✓			
Otras conductuales	En pacientes >12 meses: realizar evaluaciones para identificar problemas de conducta tales como agresividad, impulsividad y autolesiones, así como para detectar ansiedad y depresión.		✓			
	Identificar antecedentes desencadenantes o factores de riesgo de problemas de conducta.				✓	
	Indagar sobre dificultades de procesamiento sensorial.		✓			
	Revisar los medicamentos que recibe para tratar la conducta.				✓	
Autismo, TDAH	Realizar una evaluación formal de autismo en aquellos con hallazgos sugestivos de TEA. Derivar a terapia de análisis de comportamiento aplicado (ABA, por sus siglas en inglés) si está indicado.	✓	✓			
	Evaluar para detectar TDAH.	✓	✓			
Sueño	Evaluar los signos de alteraciones del sueño. Evaluar la conciliación y el mantenimiento del sueño, las convulsiones nocturnas, las siestas, la somnolencia excesiva durante el día y la frecuencia de intervenciones nocturnas por parte de los cuidadores.	✓		✓		
	Evaluar la presencia de medicamentos concurrentes que podrían contribuir con la interrupción del sueño, realizar una polisomnografía y considerar la derivación a un especialista en sueño.	✓		✓		
	Verificar la seguridad de la cama y de la habitación.	✓	✓			

Áreas de evaluación	Descripción	Inicio	Anualmente	Cada 6 meses	En cada consulta	Según indicación clínica
Vista	Examen oftalmológico para evaluar disminución de la visión, movimientos oculares anormales, corrección adecuada de la agudeza visual, errores de refracción, nistagmo y estrabismo que podrían requerir derivación a atención especializada o servicios de visión limitada.		✓			
Nutrición	Evaluar la ingesta calórica y de líquidos. Evaluar los parámetros de crecimiento, el IMC y el aporte nutricional.			✓		
	Revisar la ingesta de vitamina D y su suplementación. Analizar la concentración de vitamina D.		✓			
Ortopedia/ Rehabilitación	Estimar la curvatura de la columna vertebral. Revisar cada 6 meses en caso de que haya escoliosis; derivar a ortopedia si la curvatura es mayor a 20 grados.	✓		✓		
	Incluir evaluaciones de movilidad, actividades de la vida diaria y necesidad de dispositivos adaptativos.			✓		
	Evaluar la necesidad de fisioterapia (habilidades motoras gruesas) o terapia ocupacional (habilidades motoras finas).		✓			
Apoyo familiar y social	Evaluar el estrés familiar (financiero, social, cansancio).		✓			
	Revisar los recursos comunitarios y de seguros disponibles (como un permiso del Departamento de Vehículos Motorizados [DMV, por sus siglas en inglés], servicios de cuidado de relevo, programas de exención basados en la edad, etc.).		✓			
	Evaluar la necesidad de derivar a un centro de cuidados especializado.		✓			
Transición a la etapa adulta	Revisar planes para la transición a la etapa adulta (es decir, tutela, poder notarial médico/financiero, acuerdos de decisiones compartidas, etc.).		✓			
	Derivación a trabajo social y a la agencia gubernamental local para solicitar incapacidad permanente y beneficios correspondientes.	✓				
	Identificar la edad objetivo para la transición a proveedores de servicios para adultos (18 años o 21 años). Identificar proveedores de atención médica de adultos para realizar la transición de todas las especialidades involucradas.			✓		

GENÉTICA

La mayoría de los casos son *de novo*, lo que significa que se presentan en el individuo por primera vez y no son heredados de sus padres. Se recomienda asesoramiento genético si se sospecha de DLG4-RS o variante de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés). Realizar seguimiento con un médico especialista en genética según su recomendación o cada 1 o 2 años.

NEUROLOGÍA

Convulsiones

La edad mediana de inicio de las convulsiones se encuentra entre los 6 y 7 años (Rodríguez-Palmero et al. 2021, Kassabian et al. 2023). Derivar a un neurólogo si presenta convulsiones o se sospecha de crisis convulsivas. Las convulsiones pueden ser sutiles y pasar desapercibidas fácilmente. Se recomienda realizar un EEG inicial para el diagnóstico de sinaptopatía relacionada con DLG4, si no se ha realizado. Un subgrupo de los pacientes con sinaptopatía relacionada con DLG4 presenta encefalopatía epiléptica del desarrollo (DEE, por sus siglas en inglés), y alrededor de una cuarta parte de ellos tiene DEE-SWAS/ESES (Kassabian et al. 2023). La presencia de DEE-SWAS (ESES) en DLG4-RS requiere investigarse adecuadamente con monitoreo de EEG en video de 12 a 24 horas que registre los periodos de sueño/vigilia. Los tipos de convulsiones más frecuentes son las focales y las tónico-clónicas generalizadas. Para obtener más información sobre los tipos de convulsiones, cómo se manifiestan y encontrar enlaces a videos relacionados, visite: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/seizure-classification-groupoverview.html>

Se debe proporcionar a las familias con convulsiones documentadas un medicamento de rescate y un plan sobre cómo manejar cada tipo de convulsión en casa. Además, se les debe brindar orientación sobre cuándo usar el medicamento de rescate y cuándo llamar al neurólogo en lugar de acudir a una sala de emergencias.

Movimientos anormales

La hipotonía, los problemas de coordinación (ataxia) u otras anomalías en la marcha son comunes. Se recomienda la fisioterapia y la terapia ocupacional. Algunos medicamentos, entre ellos algunos fármacos anticonvulsivantes, pueden empeorar la coordinación.

DESARROLLO

Retraso del desarrollo y discapacidad intelectual

El retraso en el desarrollo antes de los dos años es uno de los primeros signos de DLG4-RS, sin embargo, puede no ser evidente hasta más adelante en la infancia. La mayoría de los pacientes manifiestan retraso en el desarrollo en más de un área. Otros pueden tener retrasos motores o del lenguaje de forma aislada, y algunos no son verbales. La discapacidad intelectual en pacientes con DLG4-RS varía desde leve hasta grave.

Regresión

Se ha informado regresión del desarrollo motor o del lenguaje en aproximadamente el 40 % de los pacientes con DLG4-RS. La mayoría de los pacientes con regresión del lenguaje (con o sin regresión motora) tienen TEA, pero no todos los pacientes con TEA experimentan regresión del lenguaje. La epilepsia se asocia con frecuencia a regresión del desarrollo. Se observó regresión verbal o motora en todos los pacientes con DEE-SWAS/ESES, pero también en algunos sin DEE-SWAS/ESES (Kassabian et al. 2023).

Terapias

Considerar terapia del habla (TH), fisioterapia (FT), terapia ocupacional (TO), comunicación aumentativa y alternativa, servicios de visión limitada, equinoterapia (con caballos), terapia acuática, musicoterapia y terapia ABA. Estas terapias se encuentran disponibles de forma gratuita o a bajo costo por medio de la derivación a intervención temprana si el niño tiene menos de 3 años o a través de educación especial en la escuela pública si tiene más de 3 años.

ORTOPEDIA/REHABILITACIÓN

Incremento del riesgo de escoliosis y laxitud articular. Con frecuencia es necesario disponer de equipos y adaptaciones en la escuela. Los fármacos anticonvulsivantes pueden reducir la absorción de vitamina D, por lo que aumentan el riesgo de fractura. Vigilar las concentraciones de vitamina D y suplementar en valores <30.

PSICOLÓGICA/CONDUCTUAL

Trastorno del espectro autista

Se debe considerar la derivación a atención especializada con un neurólogo, un pediatra del desarrollo y de la conducta o un psicólogo antes de los 2 años para evaluar el trastorno del espectro autista. La derivación temprana a terapia ABA, incluso sin un diagnóstico de autismo o espectro autista, ha sido muy útil en muchos pacientes.

Ansiedad y disfunción ejecutiva

La ansiedad, que se puede desencadenar por diferentes factores como el sonido o la separación, se manifiesta en muchos pacientes y puede estar presente desde la infancia. La incoherencia conductual es habitual y puede verse afectada por factores físicos como el sueño, la frecuencia de las convulsiones, los medicamentos o el entorno. Evaluar la intolerancia a estímulos excesivos.

Evaluación psiquiátrica

Si bien los síntomas conductuales deben analizarse en cada consulta, es útil realizar evaluaciones o cuestionarios “formales” de neurodesarrollo y conducta cada 3 a 5 años, ya sea a través de la escuela o por medio de un médico o neuropsicólogo. Es posible que sea necesario realizar una evaluación psiquiátrica, ya que presentan riesgo de otras alteraciones de conducta.

SUEÑO

Alteraciones del sueño

Es frecuente la alteración del sueño y del ritmo circadiano. A menudo se indican medicamentos, como la melatonina, para mejorar la conciliación y el mantenimiento del sueño. Considerar un estudio de sueño si observa problemas para dormir.

Seguridad durante el sueño

Si los pacientes son capaces de deambular, pueden levantarse de la cama por la noche, y esto podría ser peligroso. Considerar una cama tipo tienda de campaña u otros controles de ingeniería similares para mantener al niño en la cama y seguro (algunas compañías de seguros pueden cubrirlo como equipo médico duradero).

DOLOR

Evaluar el dolor y la sensibilidad: los pacientes pueden presentar una respuesta anómala al dolor (umbrales de dolor más altos o más bajos). La expresión del dolor puede manifestarse por cambios de conducta o problemas de sueño, en lugar del llanto o la expresión verbal. Los pacientes con DLG4-RS son susceptibles a experimentar migrañas.

CONTROL

Oftalmología

Evaluar la presencia de dificultad visual. El estrabismo y la discapacidad visual cortical pueden estar presentes, así como la hipermetropía, el nistagmo y la ceguera cortical. También se observan miopía, ambliopía y mirada hacia arriba lenta, pero con menor frecuencia.

Audición

Puede haber mayor sensibilidad a los estímulos auditivos. Los auriculares con reducción de ruido pueden ser útiles.

EDUCACIÓN/TERAPIAS

Los niños con DLG4-RS de 0 a 3 años califican para recibir terapias a través del programa estatal de intervención temprana de Estados Unidos. Durante los años preescolares (a partir de los 3 años), se pueden obtener terapias en la escuela a través de un programa preescolar en el distrito escolar público local. Los servicios para niños en edad escolar (de 3 a 21 años) se prestan gratuitamente a través del sistema escolar público.

La mayoría de los pacientes con DLG4 presentan discapacidad intelectual de leve a moderada. Las pruebas formales de neurodesarrollo aplicadas por un neuropsicólogo o las pruebas educativas que se llevan a cabo en la escuela deben realizarse durante la edad escolar para desarrollar un IEP o un plan 504 que satisfaga las necesidades educativas del niño.

Es posible que los educadores no tengan experiencia con la DLG4-RS. Deben enfocarse en la comunicación, la movilidad y la socialización, prestando atención a las necesidades específicas de la persona. En el caso de los individuos cuya principal forma de comunicación no es verbal, debe considerarse desde el principio la comunicación aumentativa mediante imágenes o dispositivos.

ASPECTOS SOCIALES

La familia o los cuidadores pueden necesitar servicio de relevo. Derivar al servicio de asistencia social y a la agencia gubernamental local para la solicitud de incapacidad permanente y prestaciones, así como a programas de exención basados en la edad para los que la familia pueda reunir los requisitos. *Actualmente, la sinaptopatía relacionada con DLG4 se considera una incapacidad permanente en la mayoría de los pacientes.*

La familia de pacientes adolescentes puede necesitar ayuda durante la transición a la edad adulta y para determinar el nivel de apoyo necesario en esta nueva etapa. Revisar las opciones según el nivel de independencia, como la tutela, el poder notarial médico/financiero y los acuerdos de decisión compartida. La mayoría necesitará un tutor legal. Revisar los pasos para obtener la tutela y un fideicomiso de necesidades especiales.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LA HOSPITALIZACIÓN

En niños con problemas de conducta, es útil involucrar a especialistas en puericultura y establecer planes al inicio de la hospitalización para intervenir en caso de que los problemas de conducta se intensifiquen.

ETAPA ADULTA

Considerando que el conocimiento que tenemos sobre los adultos con DLG4-RS es limitado, se recomienda seguir las directrices anteriores tanto en pacientes adultos como pediátricos.

Muchas gracias a los colaboradores:

Dra. Zeynep Tümer, PhD, DMSc; Dr. Thomas J. Dye; Dr. Carlos Prada; Alexandre M. White-Brown, MSc; Dr. Alex MacKenzie y Amanda M. Levy, MSc.

Aviso de exención de responsabilidad médica: La información contenida en este documento solo tiene fines informativos y no pretende sustituir la opinión de un profesional sanitario. Las recomendaciones están sujetas a cambios en función de los nuevos descubrimientos sobre la enfermedad.

Bibliografía:

Rodríguez-Palmero et al. (2021) DLG4-related synaptopathy: A new brain disorder. *Genetics in Medicine* (PMID:33597769).

Tümer et al. (2023) DLG4-related synaptopathy. *GeneReviews*® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592682/>).

Kasabian et al. (2023) Developmental epileptic encephalopathy in DLG4-related synaptopathy. *Epilepsia* (PMID:38135915).