

Involución psicomotriz

**Luis González Gutiérrez-Solana, Juan José García Peñas,
Luis López Marín, Joaquín Lara Herguedas.**

Sección de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario
Niño Jesús, Madrid.

CONCEPTO

Las **encefalopatías heredodegenerativas (EHD)** son aquellas enfermedades hereditarias que afectan predominantemente al SNC, cuyo curso natural, una vez se inician, es progresivo y, eventualmente, incapacitante o letal. La mayoría se manifiestan a lo largo de la infancia. *En muchas de ellas se conoce el defecto enzimático subyacente y/o el material que se acumula en las células neurales*, son las denominadas **encefalopatías metabólicas** (lisosomales, peroxisomales, mitocondriales, aminoacidopatías, etc.), que son tratadas en otro capítulo del libro. *Del resto, sin defecto metabólico conocido, nos ocuparemos más extensamente en este protocolo.* Aunque por separado son enfermedades raras, las EHD en conjunto suponen una de las patologías más prevalentes en la infancia. Si bien, en general, el tratamiento es poco eficaz, en muchas de ellas, es posible ofrecer a las familias un diagnóstico prenatal y de portadores.

El hallazgo clínico más importante de estas enfermedades es su *progresividad*. Una encefalopatía progresiva en un niño es, casi siempre, una enfermedad genética. No se deben obviar enfermedades neurológicas como tumores, infecciones (inmunodeficiencia adquirida, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalitis), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, ciertas encefalomielitosis), neuromusculares (atrofia muscular espinal), neurocutáneas, hidrocefalias o trastornos vasculares (Moyamoya o malformaciones vasculares gigantes), que cuando muestran

un curso progresivo pueden simular una EHD. El carácter progresivo de una enfermedad, se pone de manifiesto por tres datos de la historia clínica:

- 1) Existencia de un *intervalo libre* con desarrollo psicomotor normal.
- 2) *Pérdida de adquisiciones* ya alcanzadas (pérdida de habilidades motoras, del habla, alteración de la visión, demencia, etc.). Este hecho puede ser difícil de discernir en: trastornos de inicio neonatal, enfermedades lentamente progresivas, niños cuyo desarrollo inicial nunca ha sido normal, y niños con crisis convulsivas muy frecuentes o en politerapia (anticoagulante, antipsicótica).
- 3) Aparición de *nuevos signos neurológicos* (movimientos involuntarios, crisis, Babinski, nistagmus, etc.).

CLASIFICACIÓN DE LAS EHD SIN DEFECTO METABÓLICO CONOCIDO

Se expone una clasificación que atiende al lugar preferentemente afectado dentro del SNC, y se hace una descripción sucinta de las enfermedades más representativas:

Enfermedades de la sustancia blanca (leucodistrofias):

- *Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher*: ligada a X, hipotonía, nistagmus, distonía y síndrome piramidal lentamente progresivo.

- *Leucodistrofia con calcificación de los ganglios basales y linfocitosis en el LCR (S. de Aicardi-Goutières)*: comienzo precoz, trastorno grave del desarrollo, aumento de interferón alfa en LCR.
 - *Enfermedad de Alexander*: macrocefalia progresiva, regresión psicomotriz, espasticidad, crisis y leucodistrofia de predominio anterior.
 - *Síndrome de Cockayne*: retraso lentamente progresivo, a partir del año, con signos piramidales y cerebelosos, facies peculiar, nanismo, sordera, fotosensibilidad cutánea, microcefalia, neuropatía periférica, leucodistrofia y calcificación de los ganglios basales y núcleo dentado, por anomalía en la reparación del DNA.
 - *Leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales (MLC)*: macrocefalia progresiva y curso sorprendentemente leve.
 - *Sustancia blanca evanescente (VWM) o ataxia infantil con hipomielinización cerebral (CACH)*: ataxia y espasticidad, con deterioro episódico (infecciones, traumatismos) y, al menos, ciertas zonas de sustancia blanca muy parecidas al LCR en todas las secuencias de la resonancia magnética craneal (RMC).
 - *Deficiencia de proteína básica de mielina (S. por delección 18q)*: estatura corta, canales auditivos externos estrechos o atrésicos con hipoacusia, hipoplasia medifacial, boca de carpa, microcefalia y, frecuentemente, retraso mental.
- Enfermedades de la sustancia gris (POLIODISTROFIAS):**
- *Síndrome de Alpers*: crisis epilépticas intratables, regresión, ceguera, atrofia cerebral progresiva y, en muchos, al final, insuficiencia hepática.
- *Ceroidlipofuscinosis (CLN)*: pérdida de visión (más en casos juveniles), crisis mioclónicas (más en las formas de comienzo infantil), polimioclonías, demencia, PEV y ERG alterados e inclusiones densas características en la microscopía electrónica (piel o conjuntiva). Linfocitos vacuolados en CLN3 (forma juvenil). En la actualidad se puede realizar estudio enzimático al menos de CLN1 (forma infantil precoz) y CLN2 (forma infantil tardía).
 - *Distrofia neuroaxonal*: trastorno de la marcha, EMG neurógeno, atrofia óptica, anomalías EEG y alteraciones axonales en la biopsia de piel, conjuntiva o nervio.
 - *Enfermedad de Menkes o tricopoliodistrofia*: recesiva ligada al X, letargia, hipotermia, hipotonía, palidez, pelo ensortijado y crisis mioclónicas en el lactante. Atrofia cerebral progresiva observable en RM, ceruloplasmina y cobre en suero bajos.
 - *Síndrome de Rett*: niñas con desarrollo normal hasta los 6 meses, demencia con pérdida del lenguaje y estereotipias manuales, microcefalia adquirida, crisis y paresia espástica progresiva.
 - *Enfermedad de Lafora*: a partir de los 10 años, epilepsia, polimioclonías, demencia, ataxia, cuerpos de Lafora en biopsia axilar y muerte en unos 5 años.
 - *Enfermedad de Unverricht-Lundborg (mioclonus báltico y mediterráneo)*: clínica similar a la de la enfermedad anterior, pero de evolución más benigna.
 - *Enfermedad de inclusiones intraneuronales*: alteración del aprendizaje, rabieta, disartria, signos extrapiramidales, crisis oculogiras e inclusiones típicas en la biopsia rectal.
- Trastornos que afectan a los ganglios basales**
- *Corea de Huntington*: AD, síntomas extrapiramidales y demencia.

- *Neurodegeneración asociada a déficit de pantotenato kinasa (PKAN)*: antes llamada Enfermedad de Hallervorden-Spatz, signos extrapiramidales y piramidales, demencia e imagen en “ojos de tigre” (afectación de globos pálidos) en la RM.
- *Enfermedad de Wilson*: alteración hepática inicial y síntomas neurológicos diversos (rigidez facio-linguo-faríngea, temblor, alteraciones psiquiátricas). Anillo de Kayser-Fleisher, ceruloplasmina y cobre bajos en suero y cobre en orina elevado, RM con alteración de señal de los ganglios basales.
- *Distonía muscular deformante*: posturas anormales y espasmos distónicos generalizados, con progresión muy variable.
- *Enfermedad de Fahr o calcificación de los ganglios basales idiopática*: la mayoría de inicio en adultos con síntomas neuropsiquiátricos y alteración del movimiento.

Enfermedades del cerebelo, tronco cerebral y médula espinal

- *Ataxia-telangiectasia*: ataxia progresiva, apraxia oculomotora, telangiectasias oculocutáneas, infecciones de repetición, coarctosis y tendencia a neoplasias.
- *Ataxia de Friedreich*: ataxia, arreflexia, Babinski, pies cavos, escoliosis y cardiomiopatía. Existen, con menos frecuencia, otros tipos de ataxias espinocerebelosas AR (con reflejos mantenidos, asociados a hipogonadismo), AD (casi siempre de inicio en adultos) y LX.
- *Síndrome de Marinesco-Sjögren*: comienzo precoz de ataxia lentamente progresiva, cataratas y retraso mental ligero, con atrofia cerebelosa.
- *Paraplejía espástica familiar*: espasticidad progresiva de miembros inferiores y debili-

dad, aislada o asociada a otros síntomas neurológicos, y con distintos modos de herencia.

- *Síndrome de Cockayne*: retinitis pigmentosa, nanismo, facies peculiar, fotosensibilidad, retraso mental, microcefalia, calcificación de ganglios basales, leucodistrofia, signos piramidales y ataxia.
- *Xantomatosis cerebrotendinosa o colestanolosis*: diarrea, retraso madurativo y, después, cataratas, xantomas y alteración neurológica progresiva (neuropatía periférica, ataxia, espasticidad y, a veces, crisis). Puede mejorar con ácido quenodesoxicólico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las claves clínicas extraídas de la anamnesis y el examen neurológico (historia familiar, edad de aparición, curso evolutivo, signos y síntomas clínicos predominantes), y en ciertas pruebas complementarias (neuroimagen y estudios bioquímicos, enzimáticos, neurofisiológicos y moleculares). Estas claves nos permiten reducir las posibilidades diagnósticas y seleccionar las pruebas más apropiadas.

Los antecedentes de familiares muertos en la infancia por enfermedades desconocidas y de consanguinidad deben hacernos sospechar una EHD.

En el *primer año de vida* se pueden manifestar Alexander, Pelizaeus-Merzbacher, Alpers y CLN1; en el *segundo año de vida* se presentan distrofia neuroaxonal, CLN2 y algunos enfermos con Alpers; en la *niñez y adolescencia* se inician Friedreich, Unverricht-Lundborg, Lafora, Huntington, PKAN, distonía deformante y CLN3.

Claves clínicas útiles en el diagnóstico de EHD sin defecto metabólico demostrado.

Se exponen algunos ejemplos (listados más completos, en las referencias bibliográficas).

- Macrocefalia progresiva y leucodistrofia: Alexander, MLC.
- Síndrome piramidal: distrofia neuroaxonal y paraplejía espástica familiar.
- Ataxia cerebelosa: Friedreich, ataxia telangiectasia, CLN, Marinesco-Sjögren, colestanolosis, Cockayne, Lafora, Unverricht-Lundborg.
- Movimientos anormales: Wilson, Pelizaeus-Merzbacher, Huntington, PKAN, Fahr, distonía de torsión.
- Crisis epilépticas: Alpers, Menkes, Lafora, Unverricht-Lundborg, CLN.
- Retinitis pigmentosa: CLN, Cockayne, PKAN.
- Apraxia oculomotora: ataxia telangiectasia.
- Nistagmus: Pelizaeus-Merzbacher.
- Telangiectasias oculocutáneas: ataxia telangiectasia.
- Cataratas: Cockayne, colestanolosis, Marinesco-Sjögren.
- Fotosensibilidad: xeroderma pigmentoso, Cockayne.

Pruebas complementarias en el diagnóstico de EHD.

A la vista de los datos proporcionados por la edad de inicio, los síntomas y signos clínicos y el curso evolutivo se realizarán las pruebas que se consideren más convenientes para llegar al diagnóstico.

Estudios bioquímicos. En muchos casos, se deberá excluir la posibilidad de una encefalopatía metabólica conocida o de una enfermedad mitocondrial, por lo que serán precisos estudios bioquímicos básicos (perfil metabólico en sangre, orina y LCR) y otros más específicos (aminoácidos, ácidos orgánicos, ácidos grasos de cadena muy larga, CDT, creatina y guanidinoacetato, metabolismo del piruvato y las lipoproteínas, sulfituria, neurotransmisores, estudios enzimáticos lisosomales y mitocondriales, etc.) a valorar en cada paciente.

Neuroimagen. La tomografía axial computada (TAC) es accesible, poco costosa y de elección para visualizar calcificaciones. La RM cerebral tiene mejor resolución anatómica, está libre de radiaciones, produce imágenes en tres dimensiones, presenta una mejor definición de la fosa posterior y visualiza con mayor detalle las alteraciones de la sustancia blanca y la sustancia gris; por ello, es imprescindible en la valoración de pacientes con sospecha de EHD. Así, el diagnóstico de leucodistrofia no debe hacerse en ausencia de señales anormales de la sustancia blanca en las secuencias T2 de la RM. Algunas lesiones que hoy se visualizan "in vivo" y que sirven para el diagnóstico, antes sólo se podían observar en la autopsia (Alpers, Alexander, PKAN). Algunos patrones radiológicos son muy característicos; así, atrofia de sustancia gris progresiva en Alpers y CLN1, leucodistrofia de predominio anterior en Alexander, atrofia cerebelosa en distrofia neuroaxonal y CLN.

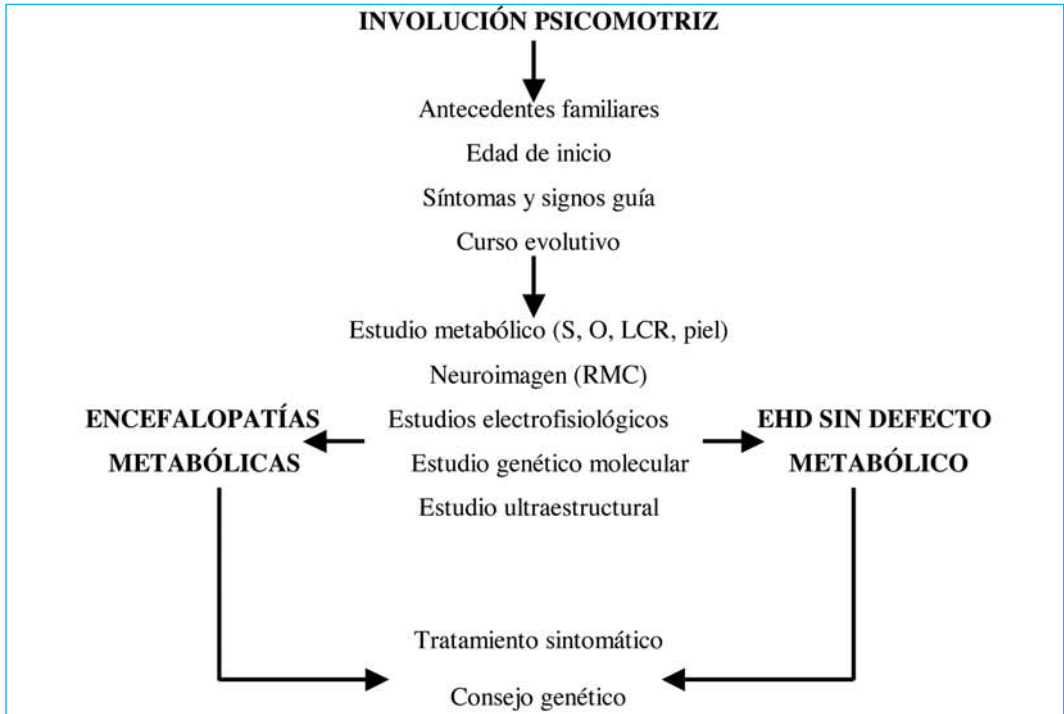
Estudio ultraestructural. Las biopsias de piel de la zona subescapular se estudian al microscopio electrónico, pudiendo obtenerse el diagnóstico de CLN, distrofia neuroaxonal o Lafora (se prefiere biopsia axilar). Una biopsia rectal o apendicular puede dar el diagnóstico

de enfermedad por inclusiones intraneuronales. La biopsia muscular puede ser necesaria en el estudio de la patología mitocondrial.

Estudios de genética molecular. Cada vez se conocen más genes implicados en EHD. Las técnicas de biología molecular son, en algunos casos, el único método de confirmar el diagnóstico (Pelizaeus-Merzbacher, Huntington, PKAN). En algunos casos, sirven para detectar heterocigotos, predecir la severidad de la enfermedad, y realizar el diagnóstico presintomático y el diagnóstico prenatal.

Estudios electrofisiológicos. No hay ningún trazado EEG específico de EHD, pero sí ciertas anomalías sugestivas. Un aplanamiento progresivo del EEG en un corto periodo de tiempo puede verse en Alpers y CLN1. En la

CLN2 son características las puntas occipitales de gran amplitud inducidas por fotoestimulación de baja frecuencia. Un deterioro progresivo de la actividad de fondo y del patrón normal de sueño sugiere siempre una encefalopatía difusa de base. La medida de las velocidades de conducción motora (VCM) y sensitiva (VCS), los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y el EMG son de gran importancia para estudiar la afectación del nervio periférico en las EHD; sobre todo, en las leucodistrofias, en la degeneración neuroaxonal y en la paraplejía espástica familiar. Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) pueden estar alterados de forma precoz en las leucodistrofias. Los potenciales evocados visuales (PEV) y el electroretinograma (ERG) se alteran en las CLN.



Algoritmo DIAGNÓSTICO – TERAPÉUTICO DE LAS EHD

TRATAMIENTO

El tratamiento de las EHD sin defecto metabólico conocido es puramente sintomático. En muchos casos, se necesitará una escolarización especial o con apoyos; en otros será preciso un programa rehabilitador con fisioterapia y/o tratamiento ortopédico; los pacientes con crisis se tratarán con fármacos antiepilépticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. Neurology of hereditary metabolic diseases of children. 3ª edición. New York: Mc Graw Hill, 2006.
2. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis / algorithms. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly W, Childs B, Kinzler KW, Vogerstein B (eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8ª edición. New York: McGraw-Hill; 2001: p 1327-1403.
3. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 2ª edición. London: McKeith Press, 1998. p 241-369.
4. Hoffmann GF, Surtees RAH, Wevers RA. Cerebrospinal fluid investigations for neuro-metabolic disorders. *Neuropediatrics* 1998; 29: 59-71.
5. Campistol J. Aproximación al diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo por la neuroimagen. *Rev Neurol* 1999; 28: 16-23.
6. Michelson DJ, Shu SK. Cognitive and motor regression. En: Swaiman KF, Ashwal S, Ferrero DM (eds.). *Pediatric Neurology: principles and practices*. 4º edición. St. Louis: Mosby-Elsevier, 2006. p 821-844.