

# Trastornos del movimiento hipocinéticos

Alejandra Darling<sup>(1)</sup>, Natalia Juliá<sup>(2)</sup>, Ángels García Cazorla<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Metabólicas. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

<sup>(2)</sup>Unidad de Metabólicas. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Darling A, Juliá N, García-Cazorla A. Trastornos del movimiento hipocinéticos. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:327-330.



## 1. INTRODUCCIÓN

Una forma práctica de definir el tipo de trastorno del movimiento es catalogarlo entre la categoría de hiperkinético o hipocinético. El trastorno hipocinético más definido es el **parkinsonismo**. En la población adulta, la enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes a partir de los 50 años de edad, mientras que el inicio de síntomas parkinsonianos antes de los 40 años es excepcional. En el caso de la población pediátrica, en un sistema nervioso en desarrollo, los signos parkinsonianos pueden observarse en diferentes edades y condiciones neurológicas, y pueden ser más difíciles de definir. En comparación con los trastornos hiperkinéticos, el parkinsonismo infantil es extremadamente infrecuente, y pueden asociarse ambos fenotipos (hiper- e hipocinéticos) en el mismo paciente.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La definición de parkinsonismo se basa en las características clínicas de la enfermedad de Parkinson, definida por consenso por los síntomas motores como la bradicinesia (lentitud

del movimiento), la rigidez (aumento de tono y la resistencia muscular en todo el rango del movimiento pasivo), temblor en reposo (oscilación rítmica alrededor de un eje) e inestabilidad postural (falta de reflejos posturales). El parkinsonismo se define por la presencia de al menos dos signos de la enfermedad de Parkinson.

Dependiendo de la edad de inicio, se han utilizado distintos términos para describir este grupo de defectos en la población joven (parkinsonismo de inicio temprano: inicio de síntomas antes de los 50 años; parkinsonismo Juvenil: inicio de síntomas antes de los 21 años). La caracterización clínica del parkinsonismo en los primeros años, cuando el desarrollo neuomotor está en curso, es controvertida y no hay un consenso con respecto a los criterios clínicos. En relación con las definiciones en el adulto, el parkinsonismo en niños suele ser incompleto, atípico y complejo. Una característica diferencial del parkinsonismo de inicio temprano es que el temblor en reposo es muy raro. Además, cuando se define como complejo se refiere a que está asociado a otras manifestaciones neurológicas como retraso psicomotor, signos piramidales y otros trastornos del movimiento. Recientemente, expertos en estos defectos han

diseñado una clasificación que demuestra la complejidad clínica de estos pacientes y describen cinco categorías:

1. Parkinsonismo asociado al neurodesarrollo.
2. Parkinsonismo de inicio infantil asociado a enfermedades neurodegenerativas.
3. Parkinsonismo en el contexto de trastornos del neurodesarrollo.
4. Parkinsonismo en el contexto de enfermedades multisistémicas.
5. Parkinsonismo juvenil y distonía-parkinsonismo.

(Ver características específicas en **Tabla 1**).

### 3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para comprender las pruebas complementarias que se utilizan en la práctica clínica del neuropediatra, comentaremos brevemente unas nociones de las bases neurobiológicas del parkinsonismo.

Las bases fisiopatológicas del parkinsonismo en la enfermedad de Parkinson están en discusión, y se considera que tienen más peso los factores ambientales y la susceptibilidad genética. Si bien la dopamina es el neurotransmisor con mayor implicación en la patología, otros neurotransmisores como el GABA, el glutamato o la acetilcolina también están implicados en la dinámica de la regulación motora en los ganglios de la base.

El parkinsonismo de inicio pediátrico se asocia a numerosos defectos genéticos, relacionados

**Tabla 1.** Causas secundarias de parkinsonismo en Pediatría.

<b>Farmacológicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsicóticos (haloperidol, aripiprazol, risperidona)</li> <li>• Citostáticos (vincristina, ciclofosfamida, metotrexato)</li> <li>• Valproato</li> <li>• Antieméticos</li> <li>• Fluoxetina</li> <li>• Bloqueantes cálcicos</li> </ul>
<b>Tóxicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manganeso, monóxido de carbono, etanol</li> </ul>
<b>Infecciosas y parainfecciosas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis por HIV, panencefalitis esclerosante subaguda, <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• Encefalitis inmunomediadas: encefalitis por anticuerpos anti-NMDA, anti-D2R</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> </ul>
<b>Estructurales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía hipóxico-isquémica, accidente cerebrovascular</li> <li>• Tumores en ganglios de la base/tronco</li> <li>• Hidrocefalia</li> </ul>
<b>Otras</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoparatiroidismo</li> <li>• Pseudohipoparatiroidismo</li> <li>• Homocistinuria</li> <li>• Enfermedad de Chediak-Higashi</li> </ul>

con diversas moléculas componentes de distintos sistemas intra- y extracelulares, implicados directa o indirectamente en la **neurotransmisión**. La complejidad de la neurotransmisión hace que desde un defecto del metabolismo de un neurotransmisor particular hasta el transporte del neurotransmisor mediante la vesícula sináptica y su formación, o su llegada al receptor postsináptico, puedan ser potenciales mecanismos patogénicos. A esto se suman diversas **entidades neurometabólicas**, genéticamente determinadas, que afectan de

alguna manera al metabolismo sináptico, más allá de la neurotransmisión, como trastornos del metabolismo energético (enfermedades mitocondriales), enfermedades asociadas a depósito patológico de metales, enfermedades por depósito lisosomal, entre otras.

La **neuroimagen** es un estudio obligado en todos los pacientes con una afección neurológica y, particularmente, cuando existe un trastorno del movimiento. La resonancia magnética (RM) cerebral nos ayudará a descartar algunas causas secundarias de parkinsonismo infantil (**Tabla 1**).

Una RM con una lesión específica en ganglios de la base (depósito de minerales o una lesión específica) o incluso una RM normal nos guiarán al estudio de distintas entidades genéticas asociadas a parkinsonismo. Por otra parte, la neuroimagen con el uso de radiofármacos (DaTSCAN®), brindará una idea de la presencia o no de degeneración en la vía nigroestriatal. Excluidas las causas secundarias (**Tabla 1**), los estudios con determinaciones específicas en sangre y líquido cefalorraquídeo, pueden dar indicios de una metabolopatía específica (por ejemplo: defecto primario de la neurotransmisión o defecto del

**Tabla 2.** Clasificación del parkinsonismo de inicio en la edad pediátrica.

Parkinsonismo y contexto	Neurodesarrollo	Enfermedad neurodegenerativa	Trastornos del neurodesarrollo	Enfermedad multisistémica	Parkinsonismo juvenil / Distonia-parkinsonismo
<b>Edad de inicio</b>	Neonatal-Infancia temprana	Neonatal-Infancia temprana	Infancia-Adolescencia	Infancia-Adolescencia	Infancia-Adolescencia
<b>Clínica</b>	Hipotonía, hipocinesia, bradicinesia, retraso psicomotor, temblor, fluctuación diaria de los síntomas, disautonomía, crisis oculogiras	Síndrome rígido hipocinético grave, mioclonías, falta de desarrollo postural, distonía, deterioro del desarrollo global, disautonomía	Trastorno del neurodesarrollo de inicio temprano, seguido de aparición de signos parkinsonianos. Puede asociar epilepsia	Signos de afectación multisistémica de SNC (espasticidad, ataxia, mioclonías, distonía, corea, demencia, epilepsia)	Parkinsonismo como signo predominante +/- distonía, mioclonías, deterioro cognitivo
<b>Evolución</b>	Respuesta favorable a levodopa o agonistas dopaminérgicos	Respuesta positiva inicial a la levodopa, seguida de falta de respuesta. Curso progresivo	Ausencia de progresión. Fases de regresión y estabilidad	Progresión, asociada con alteraciones metabólicas / neuroimagen	Respuesta a levodopa variable, dependiendo del defecto genético particular (respuesta positiva: <i>DNAJC6</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>PINK1</i> )
<b>Etiología (ejemplos)</b>	Defecto primario de neurotransmisores (defecto de tirosina hidroxilasa, etc.)	Defectos primarios o secundarios de neurotransmisores (déficit de <i>WARS2</i> )	Trastornos del neurodesarrollo (síndrome de Rett- <i>MECP2</i> )	Defectos neurometabólicos y neurodegenerativos (enfermedades por depósito lisosomal, enfermedad por depósito patológico de metales)	Distonía primaria o parkinsonismos monogénicos ( <i>ATP1A3</i> , <i>PINK1</i> , <i>SYNJ1</i> , <i>DNAJC6</i> )

Fuente: modificada de Leuzzi *et al.*, 2020.

metabolismo energético), que sumado al contexto clínico orientará el estudio genético que solicitará el neuropediatra o el genetista.

#### 4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

Los síntomas parkinsonianos, en el contexto de la edad de inicio de los síntomas y el contexto clínico orientarán al estudio etiológico. Descartando inicialmente las causas secundarias o adquiridas, pueden considerarse las categorías descritas en la **Tabla 2**.

Ante este tipo de cuadro motor, es importante la derivación a un neuropediatra para su valoración.

#### 5. TRATAMIENTO

En el caso de algunos defectos monogénicos, la respuesta a levodopa o agonistas dopaminérgicos es favorable en distintos grados. La respuesta es contundente y positiva con una mejoría notable y restitución de la función motora en la distonía sensible a levodopa por deficiencia de la enzima GTP-ciclohidrolasa de herencia autosómica dominante (*GTPCH*). Los defectos de síntesis de neurotransmisores (aminas biógenas) suelen tener una respuesta variable. En los defectos primarios de neurotransmisores la terapia con levodopa debe iniciarse a dosis bajas, se recomienda una dosis inicial de levodopa de 0,5-1 mg/kg/día dividida en 3 a 6 dosis, y aumentar con intervalos de 4 semanas, de acuerdo con la tolerancia. Los efectos adversos más comunes con bajas dosis suelen ser irritabilidad y discinesias. Si la tolerancia es adecuada, la dosis crónica suele ser de 3 a 20 mg/kg/día. En casos seleccionados, cuan-

do la levodopa no es eficaz y los signos parkinsonianos son prominentes, fármacos como los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pergolida) o anticolinérgicos (trihexifenidilo) o inhibidores de la degradación de la dopamina (selegilina) pueden ser de utilidad.

En el caso de defectos metabólicos específicos, se instaurará el tratamiento con levodopa o agonistas dopaminérgicos, que podrán tener una respuesta variable. En el caso de trastornos neurodegenerativos, la respuesta inicial a la levodopa suele ser positiva y, posteriormente, descender a lo largo de la evolución.

#### BIBLIOGRAFÍA

- García-Cazorla A, Duarte ST. Parkinsonism and inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 2014;37:627-42.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368-76.
- Leuzzi V, Nardecchia F, Pons R, Galosi S. Parkinsonism in children: Clinical classification and etiological spectrum. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;82:150-7.
- Morales-Briceño H, Mohammad SS, Post B, Fois A, Dale R, Tchan M, *et al*. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. *Brain*. 2020;143:751-70.
- Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 67:74-89.
- Singer H, Mink JW, Gilbert D, Jankovic J. *Movement Disorders in Childhood*. 2.ª edición. Londres: Elsevier; 2015. p. 302-312.