

SINDROME REGRESIVO

La pérdida de habilidades del desarrollo obtenidos previamente o la ausencia de progreso funcional de los mismos posterior a un desarrollo aparentemente normal, suele indicar una enfermedad progresiva del Sistema Nervioso. Con el tiempo la mayoría de los trastornos neurológicos progresivos acaban causando una “regresión” del desarrollo con pérdida de las habilidades cognitivas o motoras previamente adquiridas así como signos de disfunción del sistema nervioso autónomo y de otros órganos y sistemas.

En muchas ocasiones puede ser difícil diferenciar entre una condición estacionaria y una progresiva de la enfermedad, particularmente si la progresión es lenta. La evolución que el niño sigue durante una enfermedad puede ser útil; en un caso de retraso mental estático el desarrollo es de modo anormal lento, pero constante, mientras que en una condición progresiva esta velocidad se disminuye con el tiempo (aunque esto puede ser un tiempo considerable antes de que esto sea evidente. Una muy severa condición estacionaria puede efectivamente bloquear cualquier desarrollo). Un retraso en el desarrollo psicomotor es relativamente fácil de observar y demostrar con el incremento de la edad todas estas consideraciones tienen que ser tomadas en cuenta por los médicos cuando traten de decidir si la condición es estacionaria o progresiva. En los niños con deterioro del estado neurológico debe hacerse una evaluación urgente, especialmente si es agudo.

Las posibles causas de deterioro neurológico progresivo son genéticas, metabólicas, degenerativas, infecciosas, inflamatorias, neoplásicas y vasculares.

En el abordaje del paciente con datos de síndrome regresivo, se deben responder las siguientes preguntas:

1. ¿Las manifestaciones clínicas son limitadas al Sistema Nervioso Central (SNC) o hay evidencia de involucro multiorgánico como hepatoesplenomegalia?
2. ¿Está la enfermedad limitada a SNC o están los nervios periféricos también involucrados?
3. La enfermedad, ¿afecta primariamente a la sustancia blanca o a la sustancia gris?

En cuanto a los aspectos que deben hacer pensar en una enfermedad genética o metabólica:

- 1.- Consanguinidad de los padres o de parientes próximos afectados por un trastorno neurológico similar.
- 2.- Déficit neurológicos nuevos o que empiecen como ceguera y sordera
- 3.- Episodios recurrentes de debilidad, hipotonía o espasticidad, ataxia, letárgica o vómitos.
- 4.- Disfunción de otros órganos y sistemas como organomegalia, anomalías de los ojos, el pelo o la piel.

Al principio, es útil clasificar el deterioro neurológico como afectación predominante de la sustancia gris (poliodistrofias) o de la sustancia blanca (leuco distrofias) del Sistema Nervioso Central. Debemos aclarar que ninguna enfermedad afecta estrictamente a la materia gris o blanca; sólo en la etapa temprana de la enfermedad puede verse afectada mas un sistema que otro. Así, todas las enfermedades de materia gris tarde o temprano también producen síntomas y signos de la materia blanca y viceversa.

Las características sugestivas de afectación de la sustancia gris son:

- Crisis convulsivas o alteración del EEG.
- Trastorno del movimiento
- Ceguera asociada a trastornos retinianos
- Cambios de la personalidad y demencia
- En fases posteriores la IRM cerebral muestra atrofia generalizada y ventriculomegalia.

Las características de afectación de la sustancia blanca son:

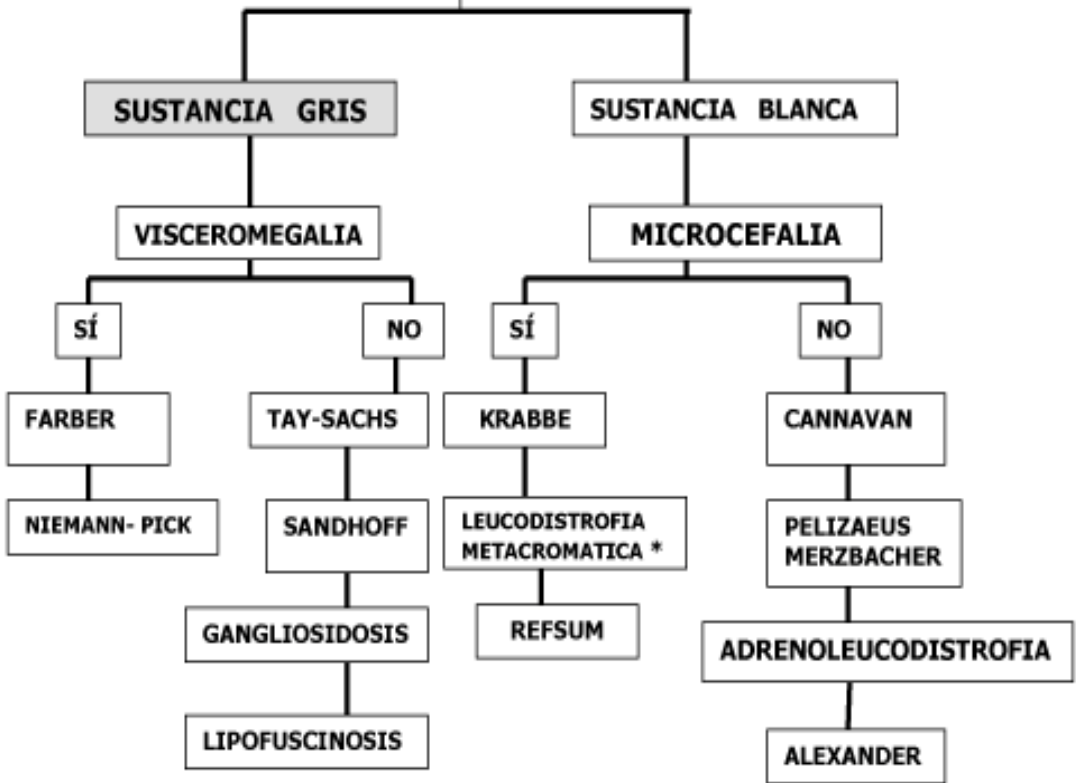
- Espasticidad
- Rigidez
- Trastornos visuales con con atrofia óptica aunque sin alteración retiniana
- Signos de desmielinización en la IRM.

ENFOQUE DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

COMPROMISO DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO

RESONANCIA MAGNETICA DE S.N.C.

COMPROMISO



* VARIABLE

Las Poliodistrofias comprenden:

- Autismo
- Síndrome de Rett

- Enfermedad de Menkes
- Enfermedad de Alpers
- Lipofuscinosis Ceroide con sus variantes clínicas

Dentro del grupo de las Leucodistrofias encontramos, entre otras,:

- Adrenoleucodistrofia
- Leuco distrofia de Células globoides
- Leucodistrofia Metacromática
- Enfermedad de Alexander
- Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
- Enfermedad Canavan
- Enfermedad de Sustancia blanca evanescente
- Esclerosis múltiple
- Enfermedad Schilder
- EMDA(Encefalomiелitis Diseminada Aguda)
- Leucoencefalitis aguda hemorrágica
- Deficiencia de la PBM
- MELAS
- Enfermedad de Leber
- Aciduria metilmalónica y propiónica

LEUCODISTROFIAS.

Con el término leucodistrofia (LD) se definen los trastornos de la mielinización con afectación primaria y predominante de la mielina del sistema nervioso central (SNC), aunque no exclusiva, pues existen entidades con afectación de la mielina periférica. Este concepto ha cambiado considerablemente desde su definición

patológica original hecha por Bielschowsky y Hennembergen 1928. En la actualidad, restringimos el término leucodistrofia para las enfermedades hereditarias que afectan al desarrollo de la

mielina y no debería incluir otros trastornos relacionados con procesos inflamatorios, autoinmunes o tóxicos (esclerosis múltiple, exposición a disolventes orgánicos, etc.). El uso del término 'leucoencefalopatía' puede ser más correcto considerando que algunas enfermedades genéticas afectan la sustancia blanca y que algunas Leucodistrofias primarias pueden afectar regiones que no corresponden a la sustancia blanca del sistema nervioso. Siguiendo la clasificación clásica, las de etiología conocida corresponden en su mayoría a déficit enzimáticos de herencia autosómica recesiva, pero queda una proporción importante en las que desconocemos la causa, a pesar de amplios estudios diagnósticos.

Clasificación de Leucodistrofias.

Con defecto metabólico conocido

Leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A)

Leucodistrofia de células globoides o enfermedad de Krabbe (β -galactosidasa)

Adrenoleucodistrofia (clásica y neonatal) por defectos en la β -oxidación de ácidos grasos

Síndrome de Zellweger

Leucodistrofias con degeneración esponjiforme del SNC o enfermedad de Canavan (aspartoacilasa)

Con defecto metabólico desconocido

Leucodistrofias sudanófilas

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Enfermedad de Cockayne

Leucodistrofia con calcificación de la sustancia gris central (síndrome de Aicardi-Goutières)

Leucodistrofia con megalencefalia, curso clínico moderado y formaciones quísticas. Van der Knaap et al (1995)

Leucodistrofia con desaparición de sustancia blanca (*leukoencephalopathy with vanishing white matter*). Van der Knaap et al (1997)

Encefalopatías mitocondriales

Déficit de piruvato deshidrogenasa

Déficit de citocromo oxidasa

Enfermedad de Leigh (formas con afectación extensa de la SB)

Aminoacidopatías y acidurias orgánicas

Aciduria glutárica tipos 1 y 2

Aciduria 2 hidroxiglutárica

Aciduria 4 hidroxibutírica

Fenilcetonuria

Otras

Distrofia muscular congénita

Tipo Fukuyama

Distrofia muscular congénita merosina negativa

Leucomalacia periventricular (formas extensas)

Leucoencefalopatía tóxica (metotrexate, radioterapia...)

Infecciones víricas (congénitas, encefalomiелitis diseminada aguda)

Hidrocefalia (reabsorción transependimaria del LCR)

Enfermedades vasculares (CADASIL) a

a CADASIL: *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*.

Se han llevado a cabo otros intentos de organización, así tenemos una clasificación patológica, que divide las leucoencefalopatías en:

1. Dismielinizantes, con mielina formada anormalmente;
2. Hipomielinizantes, con disminución en la formación de la mielina,
3. Desmielinizante, pérdida de mielina formada previamente normal tanto morfológica como funcionalmente,
4. Espongiformes, formaciones vacuolares intramielínicas
5. Quística, rarefacción de sustancia blanca y degeneración quística

Manifestaciones clínicas generales de las Leucodistrofias.

- Alteraciones motoras.
- Las crisis convulsivas son **raras** y el deterioro cognitivo no es precoz.
- **Lactante:** predomina la detención e involución del desarrollo psicomotor, irritabilidad, dificultad de alimentación .
- Es frecuente la atrofia óptica y ceguera.
- El síntoma inicial más constante a partir del primer año es la **alteración de la marcha**
- Posteriormente se agrega trastorno de aprendizaje
- Parálisis espásticas progresivas
- Movimientos anormales
- Rigidez de descerebración
- Muerte.
- Adulto: predominan los trastornos psiquiátricos

Anatomía Patológica.

1. La reacción macrofágica de las leucodistrofias se diferencia de la que se observa en otras desmielinizaciones secundarias a procesos vasculares, inflamatorios, tóxicos o infecciosas en su intensidad, mucho menor de la esperado a la vista de las lesiones mielínicas, en su localización difusa y no perivascular y en la sustancia acumulada: sulfátidos en la leucodistrofia metacromática, glicolípidos en la enfermedad de Krabbe y material

sudanófilo como el que se observa en las desmielinizaciones secundarias, en la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher y las llamadas leucodistrofias sudanófilas.

2. Aspecto atigrado de las lesiones mielínicas, indicando áreas de mielina normal especialmente en zonas perivasculares y ausencia de reacción inflamatoria, con la excepción de la X-adrenoleucodistrofia.
3. Afectación axonal tardía y presencia de gliosis astrocitaria.

LEUCODISTROFIA DE KRABBE

Lipidosis de galactosilceramida. Es un trastorno desmielinizante rápidamente progresivo de los lactantes. Existe una forma juvenil y otra adulta. La herencia es de tipo autosómico recesivo y el gen responsable se encuentra en el cromosoma 14. Inicia a los 4 meses con irritabilidad de hiperreactividad a los estímulos, seguido de hipertonia progresiva. Es común la febrícula inexplicada. Al cabo de 2-4 meses posición de opistótonos. Se desarrollan mioclonias y convulsiones por sobresalto seguido de ceguera y mueren antes del año el 90%.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

Lipidosis de comienzo tardío. Deficiencia de Arilsulfatasa A. Formas juvenil e infantil, ambas con herencia autosómica recesiva. Los síntomas comienzan entre los 5 y los 10 años de edad. Las manifestaciones consisten en regresión mental, trastornos del habla y torpeza de la marcha. La demencia puede progresar con lentitud a lo largo de 3 a 5 años o ser rápida. La ataxia es precoz y prominente. Evolución a cuadriplejía espástica y la mayoría con crisis convulsivas. Muerte antes de los 20 años.

ADRENOLEUCODISTROFIA

Desmielinización progresiva del SNC asociada a insuficiencia cortical suprarrenal. La transmisión es ligada al cromosoma X, existe deficiencia de acil coenzima A sintetasa peroxisomal. Los ácidos grasos de cadena muy larga se acumulan en los tejidos y el plasma. Comienza entre los 4 y 8 años de edad, incluye alteración de la conducta desde retraimiento hasta agresión. Deterioro progresivo, anomalías de la marcha y la coordinación, pérdida de la visión y audición hasta un estado vegetativo o muerte. Crisis convulsivas tardíamente.

ENFERMEDAD DE PALIZAEUS MERZBACHER.

Ligada a X, con herencia autosómica recesiva. Cromosoma Xq22. Existen 3 tipos de enfermedad: infantil, neonatal y transicional. Los primeros síntomas de la forma neonatal sugieren espasmos nutans. Posteriormente hipotonía, nistagmus, distonía y síndrome piramidal lentamente progresivo hasta llegar a la espasticidad. Movimientos atáxicos. La atrofia óptica y las convulsiones son manifestaciones tardías. Mueren entre los 5 y 7 años de edad.

ENFERMEDAD DE CANAVAN

Degeneración esponjosa de la infancia. Caracterizada por su comienzo precoz, presencia de macrocefalia y degeneración esponjiforme cerebral; hay desmielinización centripeta, con afectación de las fibras en U. Metabólicamente se demuestra el déficit de aspartilacilasa con un aumento de ácido Nacetilaspártico, por lo que también se ha denominado aciduria Nacetilaspártica. En la actualidad se conoce la localización del gen de la aspartilacilasa humana en cromosoma 17(17p13ter región). La regresión inicia a los 6 meses de edad, hay percepción disminuida del medio ambiente, irritabilidad, hipotonía seguida de hipertonia. Macrocefalia evidente, atrofia óptica que lleva a ceguera entre los 6 y 10 meses. Muerte en la segunda década de la vida.

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Se debe a una mutación del gen codificador de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) ubiquinona oxidoreductasa flavoproteína-1, es una afectación primaria del astrocito. La transmisión es autosómica dominante. El gen anormal se localiza en el cromosoma 17q21. Existen formas infantil –más grave–, juvenil y del adulto. Cursa con macrocefalia y evolución rostro caudal; en la biopsia de tejido cerebral se observa el acúmulo masivo de fibras de Rosenthal subependimarias, sobre todo alrededor del acueducto de Silvio, por lo que puede producirse hidrocefalia obstructiva. La evolución es mucho más agresiva. Hay 3 formas: infantil, juvenil y adulta. Los lactantes afectados muestran regresión del desarrollo psicomotor, agrandamiento de la cabeza (megalencefalia) espasticidad y convulsiones. No hay atrofia óptica y fallecen durante el segundo o tercer año de vida. Fallecen durante el segundo o tercer año de vida.

ENFERMEDADES LISOSOMALES (GANGLIOSIDOSIS GM2), ACIDURIAS (2L Hidroxiglutarica, aciduria glutarica tipo 1) y AMINOACIDOPATIAS que se diferencian mediante los estudios enzimáticos

y metabólicos.

	Krabbe	LM	X-Adrenol	EPM	Canavan	Alexander
CARACTERISTICAS	Celulas globoides	Metacromasia	Reaccion inflamatoria	Leuc con areas de mielina normal	Degeneración espongiforme	Fibras de Rosenthal
DEFICIT	Galactosil-ceramida	Arilsulfatasa A	proteina transp ABCD	proteina proteolipidica	Aspartoaci-lasa	GFAP
EDAD DE INICIO	3-6m	12-18m	4-8a	2-4m	2-4m	2-4m
GENETICA	14q21-31	22q 13-31	Xq28	Xq21.3-22	17p13	AR
PERIMETRO CEFALICO				Micro	Macro	Macro
ATROFIA OPTICA	Temprana	Temprana	Temprana	Tardia	Temprana	Temprano
CRISIS CONVULSIVAS	Raras	Si	Si	Si	Si	Si
SNP	Si	Si	Si	Normal	Normal	Normal

Diagnóstico.

La sintomatología clínica, los exámenes de orina y plasma y los estudios neurofisiológicos orientan el diagnóstico que se confirma con la determinación de la actividad enzimática correspondiente. Para ello se utilizan concentrado de leucocitos o cultivo de fibroblastos obtenidos a partir de una biopsia de piel del antebrazo. La RNM es imprescindible. Siempre se observan alteraciones en la sustancia blanca en T2, que en ocasiones preceden a la clínica. La localización sugiere el tipo de leucodistrofia, excepto en la enfermedad de Alexander. La biopsia de nervio se realiza para confirmar el diagnostico en las leucodistrofias que cursan con trastornos de la marcha y presentan signos de neuropatía periférica. Tiene la ventaja de

proporcionar antes el diagnóstico y la desventaja de ser más cruenta. El diagnóstico definitivo reside en estudios enzimáticos y genético-moleculares.

Diagnóstico diferencial.

Se realiza con otros procesos que cursan con desmielinización, de los que se diferencia por su carácter primario, por su origen genético y la ausencia de reacción inflamatoria. El diagnóstico diferencial con otros procesos metabólicos degenerativos se realiza con cada leucodistrofia concreta, atendiendo a sus características clínicas, bioquímicas, de neuroimagen y genético-moleculares.

La diferencia con los procesos que afectan a la sustancia gris radica en la propia naturaleza de la afectación que condiciona en las leucodistrofias una menor frecuencia de crisis comiciales y de trastornos cognitivos, que se manifiestan cuando la destrucción de mielina afecta al axón.

POLIODISTROFIAS.

El Dx de los procesos neurodegenerativos primarios de la sustancia gris se basa en:

- Patrones clínicos de la enfermedad y edad de comienzo.
- Naturaleza de la transmisión genética
- Determinación bioquímica y cromosómica.

Este grupo de padecimientos comparte las siguientes características,

- ✓ Son enfermedades neurodegenerativas que progresan posterior a un periodo relativamente normal de desarrollo, a excepción de la Enfermedad de Menkes, en la que los pacientes muestran desarrollo anormal desde el nacimiento.
- ✓ Tanto la corteza cerebral como la cerebelar y estructuras grises profundas, se encuentran afectadas.
- ✓ La sustancia blanca o mielina se esparce o está secundariamente afectada por degeneración valeriana.

SINDROME DE RETT.

Sólo ocurre en niñas. Prevalencia de 1:10,000 a 1:20,000. La mutación es en un gen del cromosoma Xq28, que codifica la proteína de unión metil-CpG2. La detención del desarrollo suele

comenzar a los 12 meses. Microcefalia, falta de interés al medioambiente e hipotonía. En pocos meses regresión rápida, pérdida de capacidades de lenguaje, ataxia de la marcha, convulsiones y conducta autista. Pérdida de movimientos manuales intencionados antes de los 3 años. Actividad estereotipada, retorcerse, movimientos de lavarse las manos, o golpearse en la cara. Posteriormente un deterioro más lento. Finalmente paraparesia, cuadriparesia espástica, demencia. Convulsiones antes de los 3 años. Suelen sobrevivir hasta la tercera década de la vida experimentan muerte súbita inexplicada ó complicaciones pulmonares

ENFERMEDAD DE ALPERS.

Las causas conocidas incluyen deficiencia de piruvato carboxilasa, trastorno del metabolismo del piruvato y oxidación de NADH y alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial. Los síntomas comienzan durante la lactancia o infancia. Crisis epilépticas intratables, estados epilépticos convulsivos como inicio. Regresión, ceguera, atrofia cerebral progresiva y, en muchos, insuficiencia hepática y ceguera. Fallecen antes de los 3 años generalmente.

ENFERMEDAD DE MENKES.

Defecto primario en el transporte intestinal del cobre. El cromosoma afectado es el Xq13. Los síntomas son secundarios a la deficiencia de enzimas dependientes de cobre. En el periodo neonatal puede aparecer disfunción autonómica con hipotermia e hipoglucemia. Inician a los 3 meses, lactante letárgico e hipoactivo. Convulsiones mioclónicas provocadas por la estimulación son una manifestación temprana y constante. Al año estado vegetativo. La muerte ocurre entre los 7 meses y los 3.5 años. El pelo es escaso, poco pigmentado y aspero, pelo ensortijado. Concentraciones bajas de ceruloplasmina y cobre sugieren el diagnóstico.

LIPOFUSCINOSIS CEROIDE.

Trastornos neurodegenerativos caracterizados por deterioro progresivo y ceguera. La clasificación en un inicio se baso en epónimos, dependiendo de la edad de comienzo. El dato patognomónico es la acumulación de lipopigmentos autofluorescentes, ceroide y lipofuscina en el encéfalo, la retina y algunos órganos viscerales. Todas son autosómicas recesivas, excepto una forma adulta. Las formas infantil, infantil tardía, y juvenil se relacionan con cromosomas diferentes. Cursan con deterioro motor, cognitivo, pérdida visual, convulsiones, anormalidades de la conducta.

BIBLIOGRAFIA.

Vazquez López M. Ruiz-Martín Y. (2008), Hipomielinización central, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia: una nueva forma de leucodistrofia, *Revista de Neurología*, 47 (4): 204-208.

González-Gutierrez L, García JJ (2008), Involución psicomotriz, *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría* 2008.

Michel SJ., Given II CA. (2006) Case 99: Canavan Disease. *Radiolog*, Published online October 2006; doi 10.1148/radiol.2411040165.

Fenichel GM (2006) *Neurología Pediátrica Clínica*. Fenichel GM, Retraso psicomotor y regresión, Elsevier, Madrid España, pp 117-148.

Swaiman KF, (2006) *Pediatric Neurology*. Elsevier, Philadelphia USA.

Bradley WG (2006) *Neurología clínica, diagnóstico y tratamiento*. Michelson JD, Ashwal S., Retraso global y regresión del desarrollo, Elsevier, Barcelona España, pp. 77-86

Hernández VA, (2005) *Fundamentos de Medicina, Neurología*. Jaime Toro G. Enfermedades desmielinizantes y dismielinizantes. Editorial Corporación para Investigaciones biológicas, Medellín Colombia, pp. 420-421.

Zarranz JJ, (2003) *Neurología*. Antigüedad A., Zarranz JJ (eds) *Enfermedades desmielinizantes*, Elsevier, Madrid España, pp. 614-621.

Cheon JE, Kim IO (2002) Leukodystrophy in Children: A pictorial review of MR Image features, *Radiographics*, may-jun; 22(3): 461-476.