



IX

**CONGRESO NACIONAL DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
S.E.N.E.P.**

En colaboración con la E.P.N.S (European Paediatric Neurology Society)

11-14 junio 2014

Palma de Mallorca

Hotel Meliá Palas Atenea



MIÉRCOLES, 11 DE JUNIO DE 2014

14,00 - 19,00	Entrega de documentación
15,15-16,30	TALLERES SALA PLUTON 1. Electroencefalografía <u>Objetivos:</u> Conocer los conceptos básicos del trazado de EEG y características especiales del EEG en pediatría. Conocer los patrones en epilepsias más frecuentes. Aplicación práctica con presentación de casos clínicos. <u>Ponentes:</u> Dra. Cristina Descals Moll, Neurofisiología, Hospital Son Llatzer, y Dr. Carles Montalá Reig, Neurofisiología, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca. SALA URANO 2. Enfermedades neurometabólicas <u>Objetivos:</u> Reconocimiento de las enfermedades metabólicas que tiene tratamiento. Aplicación práctica con casos clínicos. <u>Ponentes:</u> Dra. Angels García Cazorla, Neuropediatra, Hospital San Joan de Déu, Barcelona, y Dra. Mari Angeles Ruiz Gómez, Neuropediatra, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.
16,30-17,45	SALA PLUTON 3. Neuroimagen <u>Objetivos:</u> Reconocimiento de estructuras neuroanatómicas. Reconocimiento de secuencias y sus aplicaciones. Conocer las principales alteraciones de señal. Aplicación práctica con casos clínicos. <u>Ponentes:</u> Dr. Jordi Roldán Bustos, Neurorradiólogo, Hospital Son Espases, y Dra. Ana Estremera Rodrigo, Neurorradióloga, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca. SALA URANO 4. Neuropsicología <u>Objetivos:</u> Como la disfunción neuropsicológica del TDAH afecta al aprendizaje. <u>Ponentes:</u> Dra. Anna SANS, Neuropediatra y Dra. Anna López-Sala, Neuropsicóloga Infantil, Unidad de Trastornos del Aprendizaje (UTAE), Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.
17,45-20,00	SIMPOSIOS
17,45-18,30 18:00-19:00 18:30-19:00	Simposio Paralelo: LILLY Simposio Paralelo: ABBVIE Simposio Paralelo: GENZYME Simposio Paralelo: LABORATORIOS RUBIÓ
19:00-20:00	Simposio Plenario: SHIRE

JUEVES, 12 DE JUNIO DE 2014

08,30-11,30	MESA REDONDA 1: "Avances en los trastornos del neurodesarrollo" "Trastornos del espectro autista: experiencia práctica". Dr. Roberto Tuchman. <i>Neuropediatra. Miami Children Hospital</i> "Correlato anatómico-clínico en el TDAH" Dr. Alberto Fernández-Jaen. <i>Neuropediatra. Hospital Universitario Quirón. Madrid.</i> "El papel de la lactancia materna en desarrollo cerebral". Dr. Sergio Verd Vallespir. <i>Pediatra. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.</i> "Amnesia del desarrollo" Dra. Anna Sans Fito. <i>Neuropediatra. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona</i>
11,30-12,00	Ceremonia Oficial de Apertura de la Reunión
12,00-12,30	Pausa/Café
12,30-14,00	Comunicaciones Orales SALA PLUTON HORA: 12,30H Sesión 1: Epilepsia I Moderador: Dr. Jose Luis Peña Segura y Dr. Victoria San Antonio Arce O-001 IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN DE NOVO EN EL GEN SCN2A COMO CAUSA DE ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA DE DEBUT NEONATAL Conejo Moreno, D.; Hortigüela Saeta, M.M.; Bustamante Hervás, C.; Alamillo Estival, P.; Portugal Rodríguez, R.; Pérez Santaolalla, E.; Gutiérrez Moreno, M.; Agirregoitia Fernández, J. <i>Hospital Universitario de Burgos, Burgos</i> O-002 EPILEPSIA CON PUNTA-ONDA CONTINUA DURANTE EL SUEÑO CON EXCELENTE RESPUESTA A SULTIAMO. A PROPÓSITO DE UN CASO Morales Casado, M.I. ⁽¹⁾; Sánchez García, S. ⁽¹⁾; Sevilla Castellanos, M.I. ⁽¹⁾; García Campos, Ó. ⁽¹⁾; Díaz Conejo, R. ⁽²⁾; Verdú Pérez, A. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo; ⁽²⁾ Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera, Toledo O-003 DISPLASIA CEREBELOSAS COMO CAUSA DE MIOCLONÍAS EPILEPTICAS FACIALES DESDE EL NACIMIENTO. UN SÍNDROME CLÍNICOPATOLÓGICO INFRECUENTE PERO IMPORTANTE Marco Hernández, A.V.; Bartoll Alguacil, E.; Menor Serrano, F.; Gómez Siurana, E.; Smeyers Durá, P.; Tomás Vila, M. <i>Hospital Universitari La Fe, Valencia</i>

Jueves
12
Junio

12,30-
14,00

O-004

SÍNDROME DE RASMUSSEN DE PRESENTACIÓN ATÍPICA: UN RETO DIAGNÓSTICO

Huete Hernani, B.; Zamorano Fernández, J.; Gómez Andrés, D.; García Guixot, S.; Ugalde Canitrot, A.; Carceller Benito, F.; Martínez Bermejo, A.
Hospital La Paz, Madrid

O-005

"PSEUDOESTATUS" : A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Alarcón Alacio, J.; Parecides Mercado, M.C.; Polo García, L.; De Vicente Santamaría, M.; Parra Gómez, J.; Sobrino Ruiz, E.; Monterde Bartolome, M.C.; González Iglesias, M.J.
Hospital San Rafael, Madrid

O-006

EPILEPSIA AUSENCIAS DE INICIO A LOS 19 MESES

Montaner Ramón, A.; Pastor Arilla, C.; Fuertes Rodrigo, C.; Martínez Faci, C.; García Jiménez, M.C.; López Pisón, F.J.
Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

O-007

MAR DE SOMNIS ::: ACTIVIDADES CULTURALES Y DE OCIO PARA NIÑOS Y JÓVENES CON EPILEPSIA

Polinyà, E.
Asociación MARDESOMNIS, Barcelona

O-008

PRESENTACION DE UNA APP PARA DISPOSITIVOS MOVILES PARA FACILITAR EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FUERA DEL HOSPITAL

Ruiz-Falcó Rojas, M.L.; Cantarín Extremera, V.
Hospital Niño Jesús, Madrid

O-009

ESTATUS EPILEPTICO. CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE TRATAMIENTO EMPLEADO EN 50 CASOS INFANTILES. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Blanco Lago, R. ⁽¹⁾; García Ron, A. ⁽¹⁾; Castaño De La Mota, C. ⁽²⁾; Soto Insuga, V. ⁽³⁾; Alonso, M. ⁽⁴⁾; De La Morena Vicente, M.A. ⁽¹⁾; Granizo, J.J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Infanta Cristina, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital del Tajo, Madrid

O-010

EVOLUCIÓN DEL CONTROL DE EPISODIOS CRÍTICOS EN NIÑOS CON EPILEPSIA ASOCIADA A TDAH AL INTRODUCIR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Navedo De Las Heras, A.; Laña Ruiz, B.; Catalán Lambán, A.; Vaquero Garrido, M.; Vélez Galarraga, M.D.R.; Sánchez-Carpintero Abad, R.
Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

O-011

ANOMALÍAS EPILEPTIFORMES EN ELECTROENCEFALOGRAMA DE SUEÑO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE AUSENCIAS INFANTIL (EAI)

Rodrigo Moreno, M.; Soto Insuga, V.; González Giraldez, B.; Losada Del Pozo, R.; Martínez González, M.; Babín López, L.
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

SALA URANO

HORA: 12,30H

Sesión 2: Genética y Sindromología

Moderadores: Dra. Begoña de Azua Brea y Dr. Jose Sierra Rodríguez

O-044

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA

Cemeli Cano, M.; Fernando Martínez, R.; López Pisón, J.; Monge Galindo, L.; Izquierdo Álvarez, S.; Miramar Gallart, M.D.; Rodríguez Valle, A.; Peña Segura, J.L.
Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Jueves
12
Junio

12,30-
14,00

O-034

REGRESIÓN PSICOMOTORA CON ATROFIA CEREBRAL EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE NORRIE ATÍPICO. UN FENOTIPO DESCRITO

Marco Hernández, A.V.; Menor Serrano, F.; Jaijo Sanchís, T.; Téllez De Meneses Lorenzo, M.; Barbero Aguirre, P.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

O-035

SÍNDROME DE JACOBSEN DE EVOLUCIÓN FATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ortiz Madinaveitia, S.; Peña Busto, A.; Romero Gil, R.; Serrano Madrid, M.

Hospital Santa Barbara, Soria

O-036

SÍNDROME DE JOUBERT

Muñoz Jalle, E. ⁽¹⁾; Sierra Vázquez, J. ⁽²⁾; Guerrero Moreno, N. ⁽²⁾; Delgado Rioja, M. ⁽³⁾; García Ron, A. ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ HCU Lozano Blesa, Zaragoza; ⁽²⁾ Centro Seta Sevilla, Sevilla; ⁽³⁾ Centro Hospitalario Huelva, Huelva;

⁽⁴⁾ Hospital Infanta Cristina, Parla

O-037

SÍNDROME DE X-FRÁGIL EN NIÑAS: UN FENOTIPO COGNITIVO-CONDUCTUAL IDENTIFICABLE

Roche Martínez, A.; Joga Elvira, L.; Gelman Bagaria, A.; Escofet Soteras, C.; Fernández Zurita, C.; García Puig, M.; Delgadillo Chillabert, V.; Lorente Hurtado, I.

Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

O-038

SÍNDROME DE POTOCKI-SHAFFER: UN CASO INHABITUAL DE SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS.

Hedrería Fernández, A.; Cancho Candela, R.; Del Villar Guerra, P.; Domínguez Uribe-Etxeberria, M.; Garrote Adrados, J.A.; Lobo Valentín, R.; Alcalde Martín, C.; Centeno Malfaz, F.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

O-039

SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL: UN CUADRO CLÍNICO POCO FRECUENTE

Ulate-Campos, A.; Natera-De Benito, D.; Darling, A.; De Diego-Almarza, V.; Sariego-Jamardo, A.; Fons-Estupiñá, C.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

O-040

AMPLIANDO EL FENOTIPO DE MUTACIONES EN EL GEN ARX: MUJER CON RETRASO MENTAL Y DIPLEJIA ESPÁSTICA

Soto-Insuga, V.; Blanco-Kelly, F.; Rodrigo Moreno, M.; Lorda-Sánchez, I.; Babín López, L.; Losada Del Pozo, R.; Martínez González, M.; Blanco Rodríguez, M.; Soriano-Guillén, L.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

O-041

SÍNDROME DE MOWAT-WILSON: PRESENTACION DE DOS CASOS

Ruiz Espinoza, C.; García Barcina, M.J.; Fernández Cuesta, M.A.; Sarasola Díez, E.; Sánchez González, E.

Hospital Universitario Basurto, Bilbao

O-042

INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE DOWN EN NUESTRA REGIÓN. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE MOTIVARON SU DERIVACIÓN A UN HOSPITAL TERCIARIO

Ceán Cabrera, L.; Martínez Salcedo, E.; López Expósito, I.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

O-043

ATROFIA CEREBELOSA PROGRESIVA EN EL SÍNDROME DE GUILLESPIE

Laña Ruiz, B.; Vaquero Garrido, M.; Navedo De Las Heras, A.; Vélez Galarraga, M.D.R.; Sánchez-Carpintero Abad, R.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Jueves
12
Junio

12,30-
14,00

SALA MERCURIO

HORA: 12,30H

Sesión 3: Cefaleas y Miscelánea

Moderadores: Dr. Alfonso Amado Puentes y Dra. Montserrat Tellez de Meneses Lorenzo

O-045

TUMORES INTRAMEDULARES EN NIÑOS: RECONOCER LA SINTOMATOLOGÍA INICIAL. NUESTRA EXPERIENCIA

Velez Galarraga, M.D.R.; Vaquero Garrido, M.; Sánchez-Carpintero Abad, R.; Patiño García, A.; Sierrasesúмага Ariznavarreta, L.; Narbona García, J.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

O-140

PARÁLISIS AISLADA DEL SEXTO PAR CRANEAL (PASP) TRAS TRAUMATISMO CRANEAL. A PROPÓSITO DE UN CASO PECULIAR

Fernando Martínez, R.; Castán Larraz, B.; Peralta Rufas, E.; López Pisón, J.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza

O-141

EPIDEMIOLOGÍA Y DATOS CLÍNICOS DE LA INFECCIÓN POR VRS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL (FIVE)

Rumbao Aguirre, J.M. ⁽¹⁾; Calvo Rey, C. ⁽²⁾; Moreno Pérez, D. ⁽³⁾; Pelaez, M.J. ⁽⁴⁾; Piñeiro Pérez, R. ⁽⁵⁾; Lillo Lillo, M. ⁽⁶⁾; Couceiro Gianzo, J.A. ⁽⁷⁾; Sánchez Forte, M. ⁽⁸⁾; Guillén, S. ⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ⁽²⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid;

⁽³⁾ Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Puerta de Hierro,

Majadahonda, Madrid; ⁽⁵⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital General

Universitario de Albacete, Albacete; ⁽⁷⁾ Complejo Hospitalario Universitario e Pontevedra, Pontevedra;

⁽⁸⁾ Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería; ⁽⁹⁾ Hospital de Getafe, Madrid

O-142

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA SIALORREA EN EL PACIENTE NEUROPEDIÁTRICO

García Ribes, A.; Velerdas Martínez, Z.; Martínez González, M.J.; Olabarrieta Hoyos, N.; Pérez Bascaran, J.; Pacheco Boiso, M.; Martín Gómez, J.I.; Martín Rodríguez, J.C.

Hospital de Cruces, Baracaldo

O-046

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA CEFALEA EN UNA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA. REVISIÓN DE UN AÑO

Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; Salas Salguero, J. ⁽²⁾; Muñoz Cabeza, M. ⁽²⁾; Gutiérrez Aguilar, G. ⁽²⁾; Ortiz Tardío, J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital San Agustín, Linares, Jaén; ⁽²⁾ Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz

O-047

DISTRIBUCIÓN MENSUAL DE LOS INGRESOS POR CEFALEA Y FACTORES PRECIPITANTES PSICÓGENOS

Carratalá Marco, F.; Andreo Lillo, P.; García Avilés, B.; Gavilán Martín, C.; Nso Roca, A.P.; Ruíz Miralles, R.M.; Pastor Ferrándiz, L.; Juste Ruíz, M.

Hospital Univeritario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante

O-048

CEFALEA HEMICRANEAL PAROXÍSTICA: UNA RARA CAUSA DE CEFALEA PRIMARIA EN LA INFANCIA

Hedraera Fernández, A.; Cancho Candela, R.; González Martín, L.; Salamanca Zarzuela, B.; Domínguez Uribe-Etxeberría, M.; Centeno Malfaz, F.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

O-143

¿EN QUÉ PENSAR ANTE UNA TORTÍCOLIS ADQUIRIDA?

Martínez González, M.; Soto Insuga, V.; Mateos Segura, C.; Fontoira Moyer, E.; Ordoñez González, C.; Rodrigo Moreno, M.; Losada Del Pozo, R.; Babín López, L.; Rodríguez Oyaga, A.

Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Jueves 12 Junio 12,30- 14,00	O-144 ANÁLISIS DE REDES EN EL ESTUDIO DE LA MARCHA DE ESCOLARES CON PARÁLISIS CEREBRAL TIPO DIPARESIA ESPÁSTICA GMFCS II-III Gómez-Andrés, D. ⁽¹⁾; Pulido-Valdeolivas, I. ⁽¹⁾; Cinza-González, A. ⁽²⁾; Rodríguez-Andonaegui, I. ⁽³⁾; Martín-Gonzalo, J.A. ⁽³⁾; López-López, J. ⁽⁴⁾; Rausell, E. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ⁽³⁾ Escuela Universitaria de Fisioterapia, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid O-145 EVOLUCIÓN DE CRANEOSINOSTOSIS INTERVENIDAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO Villar Vera, C.; Alarcón Torres, B.; Lozano Pérez, R.M.; Castelló Pomares, M.L.; Andrés Celma, M.; Pérez Herrezuelo, G.; Miragall Alba, L.; Bordes García, V. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia O-049 QUISTES SUBARACNOIDEOS ¿SON SIEMPRE UN HALLAZGO CASUAL? Roncero Sánchez-Cano, I.; Rekarte García, S.; Málaga Diéguez, I. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo O-050 EPILEPSIA SINTOMÁTICA ASOCIADA A TUMORES SNC EN PEDIATRÍA, REVISION DE CASOS EN LOS ULTIMOS 15 AÑOS Calvo Medina, R.; Moreno Medinilla, E.; Madrid Rodríguez, A.; Mora Ramírez, M.D.; Martínez Anton, J. Hospital Regional Universitario Carlos Haya
14,00- 15,30	Comida Simposio ESTEVE
15,30- 17,00	MESA REDONDA 2: "Epilepsia infantil: de la epileptogénesis a la práctica clínica cotidiana" "Alteraciones de la comunicación sináptica en epilepsia infantil". Dra. Angels García Cazorla. Neuropediatra. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. "La decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico en la epilepsia de reciente diagnóstico" Dr. Juan José García Peñas. Neuropediatra. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. "¿Qué hacer cuando falla el tratamiento antiepiléptico inicial?" Dr. Francesc Sanmartí Vilaplana. Neuropediatra. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
17,00- 17,15 17:15- 18,00	Pausa/Café Comunicaciones formato Póster SESION I Panel 1: Sala Plutón . Moderadores: Dr. Gustavo Picó Fuster y Dra. Juana Alarcón Alacio P-001 NEURALGIA DEL TRIGÉMINO SECUNDARIA A LIPOMA DE ÁNGULO PONTOCEREBELOSO. A PROPÓSITO DE UN CASO Alarcón Alacio, J. ⁽¹⁾; De Vicente Santamaría, M. ⁽²⁾; Cornide Santos, S. ⁽³⁾; García Asensio, J.A. ⁽³⁾; Angulo Chacón, A.M. ⁽²⁾; Jiménez Ortega, A.I. ⁽²⁾; Paredes Mercado, C. ⁽¹⁾; González Iglesias, M.J. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ Hospital San Rafael. Neurología Infantil, Madrid; ⁽²⁾ Hospital San Rafael. Pediatría, Madrid; ⁽³⁾ Hospital San Rafael. Radiología, Madrid

Jueves
12
Junio

17,15-
18,00

P-002

HIPEREXTENSIÓN DE TRONCO COMO SIGNO GUÍA DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

Ibáñez Micó, S. ⁽¹⁾; Lorente Nicolás, A. ⁽¹⁾; Martínez Ferrández, C. ⁽¹⁾; Martínez García, M.J. ⁽¹⁾; Martínez Cayuelas, E. ⁽²⁾; Alarcón Martínez, H. ⁽²⁾; Villaciers Hernández, L. ⁽²⁾; Domingo Jiménez, R. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Santa Lucía, Cartagena; ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

P-003

"RED FLAGS" DE ESCOLIOSIS SECUNDARIA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA. REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO DE ESCOLIOSIS IZQUIERDA DOLOROSA COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN DE UN TUMOR INTRAMEDULAR ASOCIADO A SIRINGOMIELIA, Y DEBUT DE UNA ENFERMEDAD DE VON HIPPLE-LINDAU

Alcantud Bertolin, A. ⁽¹⁾; Martínez Arias, E. ⁽¹⁾; Peris Roca, R. ⁽¹⁾; Ferrando Rubert, B. ⁽¹⁾; Marín Serra, J. ⁽¹⁾; Mínguez Rey, M.F. ⁽²⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Clínico, Valencia; ⁽²⁾ Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia

P-004

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA SIN PAPILEDEMA: REPORTE DE UN CASO

Felipe Rucián, A.; Roig Quilis, M.; Poca, M.A.; Macaya Ruiz, A.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Servicio de Neurología Pediátrica, Barcelona

P-005

MUTISMO CEREBELOSO COMO COMPLICACIÓN DE CIRUGÍA DE FOSA POSTERIOR: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Retamosa Rodríguez, M. ⁽¹⁾; Barredo Valderrama, E. ⁽²⁾; Miguel Martín, B. ⁽²⁾; Miranda Herrero, C. ⁽²⁾; García Morín, M. ⁽²⁾; Ialeggio, D.M. ⁽³⁾; Huerta Aragonés, J. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid

P-006

NO TODA COJERA ES OSTEOMUSCULAR, NI TODA MASA ABDOMINAL UN TUMOR

García Sánchez, V. ⁽¹⁾⁽²⁾; Ley Martos, M. ⁽¹⁾; Molina Gonzalez, A. ⁽²⁾; Rodríguez López, C.M. ⁽²⁾; Lubián López, S. ⁽¹⁾⁽²⁾; García Serrano, J. ⁽²⁾; Zuazo Ojeda, M.A. ⁽¹⁾; López López, J.A. ⁽¹⁾; Baez Perea, J.M. ⁽¹⁾; Márquez Vega, C. ⁽³⁾
⁽¹⁾ Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; ⁽²⁾ Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz; ⁽³⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

P-007

INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN PACIENTE CON TUMOR DISEMBRIOPLÁSTICO NERUROEPITELIAL GRADO I

Periáñez Vasco, Á.; Arce Portillo, E.; Blanco Martínez, B.; Correa Vela, M.; López Lobato, M.; Madruga Garrido, M.; Muñoz Cabello, B.; Rivero Gavira, M.; Alonso Luengo, O.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

P-008

MIGRAÑA COMPLICADA: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

López-Sobrino, G.; García Romero, M.D.M.; Huete Hernani, B.; Gómez Andrés, D.; García Guixot, S.; Tirado Requero, P.; Velázquez Fragua, R.; Arcas Martínez, J.; Martínez-Bermejo, A.
Hospital Universitario La Paz, Madrid

P-009

ENCEFALOPATÍA CONGÉNITA SECUNDARIA A DEFICIENCIA DE COENZIMA Q10.

Dacruz Álvarez, D. ⁽¹⁾; Gómez Lado, C. ⁽¹⁾; Fernández Rey, A. ⁽¹⁾; Pias Peleteiro, L. ⁽¹⁾; Eirís Puñal, J. ⁽¹⁾; Artuch, R. ⁽²⁾; Castro Gago, M. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela;
⁽²⁾ Servicio de Bioquímica, Hospital San Juan de Dios, Barcelona

P-010

ACIDURIA ORGÁNICA CEREBRAL D-2-HIDROXIGLUTÁRICA. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Navarro Romero, J.P. ⁽¹⁾; Prados Álvarez, M. ⁽¹⁾; Pulido Ovalle, E. ⁽¹⁾; Delgado Ledesma, F. ⁽¹⁾; Sopeña Corvinos, J. ⁽¹⁾; Pérez Cerdá, C. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid; ⁽²⁾ Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Cantoblanco, Madrid

Jueves
12
Junio

17,15-
18,00

P-011

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Mateos Checa, R. ⁽¹⁾; Sierra Vázquez, J. ⁽²⁾; Portero García, N. ⁽¹⁾; Guerrero Moreno, N. ⁽¹⁾; Alonso Luengo, O.E. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Huelva, Huelva; ⁽²⁾ Centro Seta, Sevilla; ⁽³⁾ Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla

P-012

PROYECTO INNERMED (INHERITED NEUROMETABOLIC DISEASES INFORMATION NETWORK)

Cortès Saladelafont, E. ⁽¹⁾; García-Cazorla, À. ⁽²⁾; D'Avanzo, F. ⁽²⁾; Barić, I. ⁽³⁾; Ceci, A. ⁽⁴⁾; I Dali, C. ⁽⁵⁾; Lampe, C. ⁽⁶⁾; Scarpa, M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Brains for Brain Foundation, Pádova; ⁽³⁾ School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; ⁽⁴⁾ Gianni Benzi Pharmacological Research Foundation, Valenzano; ⁽⁵⁾ Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen; ⁽⁶⁾ Children's Hospital, University of Mainz, Mainz

P-033

TRATAMIENTO SECUENCIAL DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES CON HEMIMEGALENCEFALIA

Periáñez Vasco, Á.; Blanco Martínez, B.; Arce Portillo, E.; Muñoz Cabello, B.; Correa Vela, M.; Madruga Garrido, M.; López Lobato, M.; Rivero Gavira, M.; Alonso Luengo, O.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

P-036

EPISODIOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS COMO MANIFESTACIÓN DE PATOLOGÍA GRAVE

Periáñez Vasco, Á.; Blanco Martínez, B.; Correa Vela, M.; Arce Portillo, E.; Muñoz Cabello, B.; López Lobato, M.; Madruga Garrido, M.; Alonso Luengo, O.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

P-040

SÍNDROME DE POTOCKI-LUPSKI: UNA POSIBILIDAD DIAGNÓSTICA A INCLUIR ANTE UN CUADRO DE HIPOMIELINIZACIÓN

Ibáñez Micó, S. ⁽¹⁾; Martínez Ferrández, C. ⁽¹⁾; Martínez García, M.J. ⁽¹⁾; Martínez Cayuelas, E. ⁽²⁾; Villaceros Hernández, L. ⁽²⁾; Ceán Cabrera, L. ⁽²⁾; Alarcón Martínez, H. ⁽²⁾; Martínez Salcedo, E. ⁽²⁾; Domingo Jiménez, R. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Santa Lucía, Cartagena; ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

P-092

UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA PARÁLISIS BRAQUIAL OBSTÉTRICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Retamosa Rodríguez, M.; Martín Del Valle, F.; Angulo Sacristán, T.; Parra Cuadrado, E.

Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid

Comunicaciones formato Póster SESION I

Panel 2: Sala Urano

. Moderadores: Dra. Mercedes Pineda Marfa y Dra. Cristina Cáceres Marzal

P-013

MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DEL SÍNDROME DE DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE GLUCOSA CEREBRAL TIPO-1 (GLUT-1 DS)

López García, M.S.; Ferrer, M.; De Azua Brea, B.; López Sureda, M.; Fuertes Blas, S.

Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca

P-014

POLIDISTROFIA PROGRESIVA INFANTIL (SÍNDROME DE ALPERS): FORMA NEONATAL

Guerrero Moreno, N.; Delgado Rioja, M.Á.; Mateos Checa, R.; Pérez Serralvo, C.; Sierra Rodríguez, J.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

P-015

ESTUDIO METABOLÓMICO ASOCIADO A DEFICIENCIA DE LA FOSFORILACION OXIDATIVA TIPO 1 (COXPD1) POR MUTACIÓN EN FACTOR DE ELONGACION MITOCONDRIAL EFG1

Prieto Oreja, L.; López Martínez, C.

Policlínica Andrea Regina, Algeciras

Jueves
12
Junio

17,15-
18,00

P-016

LEUCOENCEFALOPATÍA CON SUSTANCIA BLANCA EVANESCENTE, UN NUEVO CASO

Villacieros Hernández, L.; Contesotto Avilés, C.; Martínez Cayuelas, E.; Ceán Cabrera, L.; Alarcón Martínez, H.; Martínez Salcedo, E.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia

P-017

ENFERMEDAD DE POMPE INFANTIL: RESPUESTA AL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Moreno Medinilla, E.; Berzosa López, R.; Calvo Medina, R.; Madrid Rodríguez, A.; Mora Ramírez, M.D.; Martínez Antón, J.
Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga

P-018

SÍNDROME DE LEIGH DE PRESENTACIÓN ATÍPICA POR LA MUTACIÓN T9185C EN LA ATP6 SINTASA

García Puig, M.; Delgadillo Chilavert, V.; Roche Martínez, A.; Fernández Zurita, C.; Escofet Soteras, C.; Rovira Cols, A.; Baena Díez, N.; Bella Cueto, M.R.; Lorente Hurtado, I.
Corporació Sanitaria Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

P-019

ESTATUS EPILEPTICO REFRACTARIO Y ENFERMEDAD DE ALPERS

Martínez González, M.J.; García Ribes, A.; López Bayón, J.; Morteruel Arizkuren, E.; Pérez Estévez, E.; Labayru Echeverría, M.
Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

P-020

ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LOS DEFECTOS DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2 (SLC19A3)

Ortigoza-Escobar, J.D. ⁽¹⁾; Molero, M. ⁽¹⁾; Jou, C. ⁽¹⁾; Ferrer, I. ⁽²⁾; Márquez-Pereira, J. ⁽¹⁾; Rodríguez-Pombo, P. ⁽³⁾; García-Cazorla, A. ⁽¹⁾; Serrano, M. ⁽¹⁾; Artuch, R. ⁽¹⁾; Pérez-Dueñas, B. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Bellvitge Biomedical Research Institute, Barcelona; ⁽³⁾ Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid

P-021

COEXISTENCIA DE MUTACIONES 11778 Y 14484 EN UNA FAMILIA CON NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER (LHON)

López Lobato, M. ⁽¹⁾; Alonso Luengo, O.E. ⁽¹⁾; Ley Martos, M. ⁽²⁾; García Lozano, J.R. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁽²⁾ Hospital Puerta del Mar, Cádiz

P-022

DEBUT TARDÍO EN PACIENTE VARÓN, DE DÉFICIT DEL ENZIMA ORNITINA TRANSCARBAMILASA CON ENCEFALOPATÍA AGUDA

Pons, M. ⁽¹⁾; Ruiz, A. ⁽¹⁾⁽²⁾; Miravet, E. ⁽¹⁾⁽²⁾; Solaeche, L. ⁽¹⁾; Picó, G. ⁽¹⁾⁽²⁾; Arranz, J. ⁽³⁾; Riudor, E. ⁽³⁾; Pérez Granero, A. ⁽¹⁾⁽²⁾; Rossell, J. ⁽¹⁾⁽²⁾; Figuerola, J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Universitari Son Espasses, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ CIBERER (ICIII), Palma de Mallorca; ⁽³⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

P-032

REVISIÓN DE ESTATUS EPILÉPTICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL (2010-2013)

Moreno Medinilla, E.; Negrillo Ruano, R.; Calvo Medina, R.; Madrid Rodríguez, A.; Mora Ramírez, M.D.; Martínez Antón, J.
Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga

P-054

SÍNDROME PHELAN MCDERMID (DELECCIÓN 22Q13.3) CON SINTOMATOLOGÍA MUY SEVERA, RELACIONADO CON DELECCIÓN DE GRAN TAMAÑO QUE INCLUYE EL GEN SHANK3

Pons, M. ⁽¹⁾; Pinzón, G. ⁽¹⁾; Ruiz, A. ⁽²⁾; Solaeche, L. ⁽²⁾; Grimalt, A. ⁽²⁾; Pérez Granero, A. ⁽²⁾; Rossell, J. ⁽²⁾; Miravet, E. ⁽²⁾; Marcó, A. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Manacor, Manacor, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ Hospital Univeritari Son Espasses. CIBERER (ICIII), Palma de Mallorca

P-071

ENFERMEDADES NEURO CUTÁNEAS Y TRISOMÍAS: UNA ASOCIACIÓN INFRECIENTE

Ortigoza-Escobar, J.D.; Delgadillo-Chilaver, V.; Russi, M.E.; Ulate-Campos, A.; Sariego-Jamargo, A.; Dediego, V.; Ramón-Krauel, M.; Poo, P.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Jueves
12
Junio

17,15-
18,00

P-072

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Ortigoza Escobar, J.D.; Delgadillo-Chilavert, V.; Petanas, J.; Natera-Debenito, D.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

P-098

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL COMO CONSECUENCIA DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS

Guerrero Moreno, N.; Delgado Rioja, M.Á.; Mateos Checa, R.; Sierra Rodríguez, J.
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

P-102

ANGIOPATÍA CEREBRAL PROLIFERATIVA: CAUSA INUSUAL DE HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

Ortigoza-Escobar, J.D.; González, V.; Sola, T.; Muchart, J.; Puerta, P.; Guillen, A.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

P-128

SÍNDROME DE DRESS POR FENOBARBITAL

López Lobato, M.; Madruga Garrido, M.; Correa Vela, M.; Rodríguez Martínez, A.; Alonso Luengo, O.E.
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Comunicaciones formato Póster SESION I

Panel 3: Sala Mercurio

. Moderadores: Dr. Benito Colombas Mas y Dr. Itxaso Marti Carrera

P-023

EVOLUCIÓN DE ADRENOLEUCODISTROFIA TRATADA CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Andrade Navarro, M.T.; Alonso Pérez, I.; Lluch Fernández, M.D.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

P-024

ENFERMEDAD DE MACHADO-JOSEPH DIAGNOSTICADA EN EDAD INFANTIL

Andrade Navarro, M.T.; Alonso Pérez, I.; Lluch Fernández, M.D.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

P-025

DOS CASOS DE ENFERMEDAD DE HUNTER CON TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Andrade Navarro, M.T.; Campo Barasoain, A.; Lluch Fernández, M.D.
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

P-026

PELIZEUS-MERZBACHER: REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA

Vázquez Cancela, M.; Blanco Barca, O.; Pereiro Fernández, S.; Amado Puentes, A.; Melcón Crespo, C.; Repáraz Andrade, A.; Iglesias Castañón, A.
Hospital Xeral Vigo, Vigo

P-027

TRASTORNO DE LA GLICOSILACIÓN: ¿CUÁNDO SOSPECHARLO?

Blanco Barca, O. ⁽¹⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽¹⁾; Rey Cordo, L. ⁽¹⁾; Amado Puentes, A. ⁽¹⁾; Melcón Crespo, C. ⁽¹⁾; Girós, M. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Xeral Vigo, Vigo; ⁽²⁾ Hospital Clinic, Barcelona

P-028

DEBUT DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN NIÑA DE 7 AÑOS

Muñoz Cabeza, M. ⁽¹⁾; García García, L. ⁽²⁾; Gutiérrez Aguilar, G. ⁽¹⁾; Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; Segado Arenas, A. ⁽²⁾; Quesada Trujillo, G.M. ⁽¹⁾; Ortíz Tardío, J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital SAS de Jerez, Jerez de la Frontera; ⁽²⁾ Hospital Puerta del Mar, Cádiz

P-029

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS CASOS DIAGNÓSTICADOS DE SÍNDROME DE WEST EN NUESTRO HOSPITAL

Pérez Fuertes, E.; Jiménez Marina, L.; González Santiago, P.; Reyes Martín, A.; París Bernardo, L.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

**Jueves
12
Junio**

**17,15-
18,00**

P-030

EPILEPSIA AUSENCIA- FANTASMA: UNA ENTIDAD INFRADIAGNOSTICADA

Miravet Fuster, E.; Rodríguez Vallinas, B.; Ivanovski, T.; Pons Rodríguez, M.; Grimalt Calatayud, M.A.; Ruiz Gómez, M.A.; Picó Fuster, G.
Hospital Son Espases, Palma de Mallorca

P-031

ENCEFALITIS DE RASMUSSEN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Benavent Casanova, O. ⁽¹⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾; Martínez Arias, E. ⁽¹⁾; García Clemente, A. ⁽¹⁾; Andrés Celma, M. ⁽¹⁾; Castelló Pomares, M.L. ⁽¹⁾; Ruiz-Falcó Rojas, M.L. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ⁽²⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

P-034

CONVULSIONES NEONATALES FAMILIARES BENIGNAS MÁS ALLÁ DEL PERIODO NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

García Campos, O.; Sevilla Castellanos, M.I.; Sánchez García, S.; Morales Casado, M.I.; Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel, M.D.; Verdú Pérez, A.
Hospital Virgen de la Salud, Toledo

P-035

DOCTOR, MI HIJO HA VUELTO A ECHARSE LA SIESTA

Sáez Sánchez, A.; Ortega Rodríguez, M.; Onsurbe Ramírez, I.; Sanz Zafrilla, E.; Cerdán Oncala, S.; González Castillo, M.L.; García Morcillo, B.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete

P-037

FORMAS CLINICAS DE DISCINESIAS PAROXISTICAS EN LA INFANCIA: CORRELACION CON LOS ESTUDIOS MOLECULARES EN DOS FAMILIAS

Mosquera Gorostidi, A.; Andrés Sesma, C.; Gembero Esarte, E.; Aguilera Albasa, S.; Yoldi Petri, M.E.
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

P-038

SÍNDROME DE DELECIÓN DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 10

Pérez Fuertes, E.; Jiménez Marina, L.; González Santiago, P.; Gómez Carrasco, J.Á.
Hospital universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

P-059

DELECIÓN 3P12: UNA APROXIMACIÓN AL FENOTIPO

Blanco Barca, M.Ó.; Amado Puentes, A.; Melcón Crespo, C.; Pereiro Fernández, S.; Vázquez Cancela, M.; Repáraz Andrade, A.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

P-113

INCIDENCIA DEL TRASTORNO DE APRENDIZAJE PROCEDIMENTAL EN CONSULTA: LA IMPORTANCIA DE SU BUSQUEDA

Mosquera Gorostidi, A.; Granados Rodríguez, D.; Martín Contero, C.; Yoldi Petri, M.E.; Aguilera Albasa, S.
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

P-127

REVISIÓN DE LOS CASOS DE PSEUDOTUMOR CEREBRI EN LA ÚLTIMA DÉCADA

Mosquera Gorostidi, A.; Iridoy Zulet, M.; Yoldi Petri, M.E.; Aguilera Albasa, S.
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Comunicaciones formato Póster SESION I

Panel 4: Sala Júpiter

. Moderadores: Dr. Gaspar Rullán Losada y Dr. Alberto García Oguiza

P-039

LEUCODISTROFIA CON SUSTANCIA BLANCA EVANESCENTE: EXPANDIENDO EL FENOTIPO DE LAS MUTACIONES DE EIF2B4

Fernández, A.L.; Martín Fernández Mayoralas, D.; Fernández Jaén, A.; Jiménez De La Peña, M.; Castellanos, M.
Hospital Universitario Quirón, Madrid

Jueves
12
Junio

17,15-
18,00

P-041

NUEVA MUTACIÓN DEL GEN MECP2 EN EL SÍNDROME DE RETT. CASO CLÍNICO Y HALLAZGOS RELEVANTES

Solache Fernández, L. ⁽¹⁾; Ruiz Gómez, M.A. ⁽¹⁾; Pons Rodríguez, M. ⁽²⁾; Miravet Fuster, E. ⁽¹⁾; Rosell Andreu, J. ⁽¹⁾; Heine Suñer, D. ⁽¹⁾; Figuerola Mulet, J. ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ Hospital de Manacor, Manacor, Palma de Mallorca

P-042

SÍNDROME DE KOOLEN DE VRIES. ALTERACION DE LA BANDA 17Q21.31. (GEN KANSL1). A PROPÓSITO DE DOS CASOS CON FENOTIPOS NO DESCRITOS

López Martínez, C.; Prieto Oreja, L.

Policlínica Adrea Regina, Algeciras

P-043

SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID, UNA CAUSA DE AUTISMO SINDRÓMICO

Fernández Ramos, J.; López-Laso, E.; Camino León, R.; Aguilar Quintero, M.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

P-044

DILATACIÓN DE LOS ESPACIOS PERIVASCULARES E HIPERSEÑALES EN T2 EN LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL: HALLAZGO RADIOLÓGICO ASOCIADO CON EL SÍNDROME DE DELECIÓN 6P25. A PROPÓSITO DE UN CASO

López Lafuente, A. ⁽¹⁾; Llanos Alonso, N. ⁽¹⁾; Polo Antúnez, A. ⁽¹⁾; García-Navas, D. ⁽¹⁾; Hernández Martín, R. ⁽¹⁾; Vera Torres, M. ⁽¹⁾; Peña, M.D. ⁽¹⁾; Lozano, J.A. ⁽¹⁾; Rodríguez-Revenga, L. ⁽²⁾; Madrigal, I. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic, Barcelona.

P-045

USO RACIONAL DE LA HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA (CGHA) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Casellas Vidal, D. ⁽¹⁾; Ruiz Fernández, M. ⁽²⁾; Serra Amaya, C. ⁽³⁾; García González, M.D.M. ⁽¹⁾; Obón Ferrer, M. ⁽²⁾; Pérez Álvarez, F. ⁽¹⁾; Mayol Canals, L. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Dr Josep Trueta, Girona; ⁽²⁾ Área de Genética Clínica y Consejo Genético. Laboratorio ICS Girona Hospital Universitario de Girona Dr Josep Trueta, Girona; ⁽³⁾ UTAE. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Barcelona

P-046

SÍNDROME DE HIPERCRECIMIENTO POR DUPLICACIÓN 15Q26: DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Gallego De La Sacristana López-Serrano, D.; Calero Cortés, S.M.; Torres Torres, M.C.; Domínguez Hidalgo, L.; García Bermejo, A.; Erazo Galarza, P.E.

Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real

P-047

PROBLEMATICA DEL SUEÑO Y LA CONDUCTA EN EL SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS (SSM). A PROPOSITO DE UN CASO

Vaquero Garrido, M. ⁽¹⁾; García Ouiza, A. ⁽²⁾; Poch Orive, M.L. ⁽²⁾; Farfán Orte, T. ⁽³⁾; Maraví Álvarez, P. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Servicio de Neurología en Hospital San Pedro, Logroño; ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro, Logroño

P-048

XQ28 DUPLICATIONS INCLUDING MECP2 IN FEMALES: TWO NEW CASES CONFIRMING A BROAD PHENOTYPIC SPECTRUM.

San Antonio-Arce, V.; Fenollar Cortés, M.

Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

P-049

DIFICULTAD DE APRENDIZAJE EN LA SORDERA CONGÉNITA. SÍNDROME DE PENDRED. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Vaquero Garrido, M. ⁽¹⁾; García Ouiza, A. ⁽²⁾; Poch Orive, M.L. ⁽²⁾; Farfán Orte, T. ⁽³⁾; Maraví Álvarez, P. ⁽³⁾; Domínguez Garrido, E. ⁽⁴⁾; Cervera Acedo, C. ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neurología. Hospital San Pedro, Logroño; ⁽²⁾ Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro, Logroño; ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro, Logroño; ⁽⁴⁾ Unidad de Diagnóstico Molecular. Riojasalud, Riojasalud

Jueves 12 Junio 17,15- 18,00	P-050 RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO, HIPERLAXITUD Y DILATACIÓN DE RAÍZ AÓRTICA: TRISOMÍA 14Q23.1 Solaache Fernández, L.; Ruiz Gómez, M.A.; Pérez Granero, A.; Rosell Andreo, J.; Figuerola Mulet, J. <i>Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca</i> P-051 NIÑA CON DUPLICACIÓN MECP2 Lozano Pérez, R.M. ⁽¹⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾; Alcantud Bertolín, A. ⁽¹⁾; García Clemente, A. ⁽¹⁾; Castelló Pomares, M.L. ⁽¹⁾; Andrés Celma, M. ⁽¹⁾; Roselló Piera, M. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ <i>Hospital Clínico Universitario, Valencia</i>; ⁽²⁾ <i>Hospital La Fe, Valencia</i> P-052 FENOTIPO COGNITIVO- CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME PHELAN MCDERMID, A PROPÓSITO DE UN CASO. Real Terrón, R.; Plácido Paías, R.; González Carracedo, M.J.; Sardina González, M.D.; Fernández-Burriel, M. <i>Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz</i> P-053 IMPLANTACIÓN DEL USO DE LA TECNICA CGH-ARRAY EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA DE UN HOSPITAL SECUNDARIO: IMPACTO A NIVEL DIAGNÓSTICO Andrés Bartolomé, A.; Arriola Pereda, G.; Mateo Martínez, G.; Pascual Bartolomé, E.; Losada Pajares, A.; Agradados Razola, I.; Nafría Prada, C.V.; López Andrés, N.; Asensio Ruiz, A. <i>Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara</i> P-062 APRAXIA OCULOMOTORA, AUTISMO Y DELECCIÓN 2P25.2 Real Terrón, R.; González Carracedo, M.J.; Plácido Paías, R.; Fernández Burriel, M.; Medina Gil, M.D.P.; Sardina González, M.D. <i>Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz</i> P-117 DELECCIÓN 4P-, UNA ENFERMEDAD RARA Lozano Pérez, R.M.; Villar Vera, C.; Ortega Sánchez, M.D.C.; Martínez Arias, E.; Castelló Pomares, M.L.; Andrés Celma, M.; Cuesta Peredo, A.; Fons Moreno, J. <i>Hospital Clínico Universitario, Valencia</i>
18,00- 19,30	Comunicaciones orales SALA PLUTON HORA: 18:00H Sesión 4: Epilepsia II Moderadores: Roció Sánchez Carpintero y Dr. Jacinto Martínez Antón O-012 ALUCINACIONES EN NIÑOS Laña Ruiz, B.; Navedo De Las Heras, A.; Vélez Galarraga, M.D.R.; Vaquero Garrido, M.; Sánchez Carpintero Abad, R. <i>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona</i> O-013 EL HAMARTOMA HIPOTALÁMICO COMO CAUSA INFRECIENTE DE CRISIS EPILÉPTICAS EN LA INFANCIA: REVISION DE NUESTRA EXPERIENCIA RECIENTE Lalchandani Lalchandani, D.S.; Martín Viota, L.; Arango Sancho, P.; Duque Fernández, R.; López Mendoza, S. <i>Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife</i> O-014 RECURRENCIA TARDÍA EN PACIENTE CON ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA DURANTE EL SUEÑO Prados Álvarez, M. ⁽¹⁾; Martín Del Valle, F. ⁽²⁾; Delgado Ledesma, F. ⁽¹⁾; Pulido Ovalle, E. ⁽¹⁾; Navarro Romero, J.P. ⁽³⁾; Díaz Negrillo, A. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ <i>Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid</i>; ⁽²⁾ <i>Hospital Universitario Torrejón, Torrejón, Madrid</i>; ⁽³⁾ <i>Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Alicante</i>

Jueves
12
Junio

18,00-
19,30

O-015

PACIENTE CON COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA Y EPILEPSIA REFRACTARIA CONTROLADA CON ESTIMULADOR DEL NERVI VAGO

Hortigüela Saeta, M.M.; Ruiz- Falcó Rojas, M.L.; Cantarín Extremera, V.; Villalobos Reales, J.; Duat Rodríguez, A.; Jiménez Echevarría, S.; Puertas Martín, V.; Carreras Sáez, I.; Carral Domínguez, J.; Bernardino Cuesta, B.; Maraña Pérez, A.I.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

O-016

SÍNDROME DE DOOSE Y EPILEPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA DE LA INFANCIA, REVISIÓN DE NUESTRA CAUSÍSTICA

Villacieros Hernández, L.; Martínez Cayuelas, E.; Ceán Cabrera, L.; Martínez Salcedo, E.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia

O-017

CRISIS CONVULSIVAS EN URGENCIAS: REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA

Sáez Sánchez, A. ⁽¹⁾; Ortega Rodríguez, M. ⁽¹⁾; Onsurbe Ramírez, I. ⁽¹⁾; Cerdán Oncala, S. ⁽¹⁾; Sanz Zafrilla, E. ⁽¹⁾; Malagón Ruiz, S. ⁽²⁾

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete

O-018

REVISIÓN DE 10 AÑOS DE SÍNDROME DE WEST EN NUESTRO CENTRO: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y EVOLUTIVO

Fernández García, M.Á. ⁽¹⁾; Cajaraville Martínez, S. ⁽¹⁾; Pablos Sánchez, T. ⁽²⁾; Suárez García, F. ⁽¹⁾; Martínez Barjas, C.M. ⁽¹⁾; Felgueroso Juliana, B. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera - Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña;

⁽²⁾ Hospital Quirón A Coruña, A Coruña

O-019

SÍNDROME DE KLÜVER-BUCY TRAS RESECCIÓN TEMPORAL EN COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Boronat Guerrero, S. ⁽¹⁾; Newberry, P. ⁽²⁾; Thiele, E. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽²⁾ Massachusetts General Hospital, Boston

O-020

AUSENCIA DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS DE ESTADO ESTABLE EN NIÑOS CON DRAVET

Sánchez-Carpintero, R.; Urrestarazu, E.; Cieza, S.; Alegre, M.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

O-021

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA PRE- Y POSTQUIRÚRGICA EN UNA PACIENTE EPILÉPTICA PEDIÁTRICA

Pomar, J. ⁽¹⁾; Andrés, P. ⁽¹⁾; Pico, G. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Grupo de Investigación Neuropsicología y Cognición, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

O-022

ENCEFALITIS CON CRISIS REFRACTARIAS Y STATUS EPILÉPTICO ASOCIADO A ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR GABA_A: SERIE DE CASOS, IDENTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO Y ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS ANTICUERPOS

Armangue, T. ⁽¹⁾⁽²⁾; Petit-Pedrol, M. ⁽¹⁾; Bataller, L. ⁽³⁾; Peng, X. ⁽⁴⁾; Raspall-Chaure, M. ⁽⁵⁾; Martínez-Hernández, E. ⁽²⁾; Graus, F. ⁽²⁾; Balice-Gordon, R. ⁽⁴⁾; Davis, R. ⁽⁵⁾; Dalmau, J. ⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Materno infantil Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽³⁾ Hospital Universitari Politècnic La Fe, Valencia; ⁽⁴⁾ Department of Neuroscience, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

⁽⁵⁾ Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ⁽⁶⁾ ICREA a Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y University of Pennsylvania, Barcelona (Spain) and Philadelphia (USA)

Jueves
12
Junio

18,00-
19,30

SALA URANO

HORA: 18:00H

Sesión 5: Episodios Paroxísticos

Moderadores: Dr. Julio Ramos Lizana y Dra. María S. López García.

O-051

MIGRAÑA HEMIPLÉJICA FAMILIAR : A PROPÓSITO DE UN CASO

Jiménez Marina, L.; Pérez Fuertes, E.; González Santiago, P.; Gómez Carrasco, J.Á.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

O-052

IMPORTANCIA DE LOS EPISODIOS PAROXÍSTICOS EN LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL EN UNA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA

Conejo Moreno, D.; Hortigüela Saeta, M.M.; Hernández Frutos, E.; Pérez Santaolalla, E.; Portugal Rodríguez, R.; Angulo García, M.; Urquiza Físico, J.L.
Hospital Universitario de Burgos, Burgos

O-053

TRASTORNO PAROXÍSTICO NO EPILÉPTICO EN LA CONSULTA: IMPACTO ECONÓMICO-ASISTENCIAL

Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; Salas Salguero, J. ⁽²⁾; Muñoz Cabeza, M. ⁽²⁾; Gutiérrez Aguilar, G. ⁽²⁾; Ortiz Tardío, J. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital San Agustín, Linares, Jaén; ⁽²⁾ Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz

O-054

EL MIOCLONUS FEBRIL, MANIFESTACIÓN BENIGNA POCO CONOCIDA SECUNDARIA A UN PROCESO FEBRIL

López Lafuente, A. ⁽¹⁾; García-Navas, D. ⁽¹⁾; Cano Plasencia, R. ⁽²⁾; García Flores, C. ⁽²⁾; Llanos Alonso, N. ⁽¹⁾; Tort I Cartrò, C. ⁽¹⁾; Izquierdo Martín, A. ⁽¹⁾; Martín Fernández, R. ⁽¹⁾; Pérez Muñoz, S. ⁽¹⁾; López Rodríguez, M.J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Servicio de Neurofisiología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

O-055

TRASTORNOS PAROXÍSTICOS CON DESENLAZ CARDIOLÓGICO A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Hortigüela Saeta, M.M.; Cantarín Extremera, V.; Ruiz-Falcó Rojas, M.L.; Tamariz- Martel Moreno, A.; Duat Rodríguez, A.; Villalobos Reales, J.; Jiménez Echeverría, S.; Puertas Martín, V.; Carreras Sáez, I.; Bernardino Cuesta, B.; Domínguez Carral, J.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

O-056

HEMIPLEJIA ALTERNANTE BENIGNA NOCTURNA DE LA INFANCIA

Vázquez-López, M.E.; Pérez-Pacín, R.; Molares-Rodríguez, M.; Pérez-Gay, L.
Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

O-057

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON SEGUIMIENTO POR NEFROLOGÍA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA

Petanàs, J.; Vila, A.; Ramos, M.; Vila, J.; Sans, O.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

O-058

PREVALENCIA DE TRASTORNOS DE SUEÑO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE CEFALEA EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA GRUPO DE TRABAJO DE TRASTORNOS DE SUEÑO DE LA SENEP

Castaño De La Mota, C. ⁽¹⁾; Losada Del Pozo, R. ⁽²⁾; Martín Del Valle, F. ⁽³⁾; Martínez Bermejo, A. ⁽⁴⁾; Pérez Villena, A. ⁽⁵⁾; Rodrigo Moreno, M. ⁽²⁾; Martínez Carrascal, A. ⁽⁶⁾; Monfort Belenguer, L. ⁽⁷⁾; Moreno Acero, N. ⁽⁸⁾; Miravet Fuster, E. ⁽⁹⁾
⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Universitario de Torrejón, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁵⁾ Hospital La Moraleja-Sanitas, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital General de Requena, Valencia; ⁽⁷⁾ Hospital de Manises, Valencia; ⁽⁸⁾ Hospital del Sueste, Madrid; ⁽⁹⁾ Hospital Universitario son Dureta, Palma de Mallorca

Jueves
12
Junio

18,00-
19,30

O-059

OPINIÓN DE LOS NEUROPEDIATRAS SOBRE EL IMPACTO Y LA IMPORTANCIA DE LOS TRASTORNOS DE SUEÑO EN LA CONSULTA

GRUPO DE TRABAJO DE LA SENEP TRASTORNOS DEL SUEÑO

Soto-Insuga, V. ⁽¹⁾; Pons Rodríguez, M. ⁽²⁾; Pérez Villena, A. ⁽³⁾; Miravet Fuster, E. ⁽⁴⁾; Merino Andreu, M. ⁽⁵⁾; Losada Del Pozo, R. ⁽¹⁾; Martínez Carrascal, A. ⁽⁶⁾; Martín Del Valle, F. ⁽⁷⁾; Polo Martínez, A. ⁽⁸⁾; Martínez Bermejo, A. ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽²⁾ Hospital de Manacor, Palma de Mallorca; ⁽³⁾ Hospital La Moraleja, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Son Dureta, Mallorca; ⁽⁵⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital de Requena, Valencia; ⁽⁷⁾ Hospital Torrejón, Madrid; ⁽⁸⁾ Hospital Cáceres, Cáceres

O-060

HÁBITOS DE SUEÑO EN LA POBLACIÓN INFANTIL

Martín Del Valle, F.; Retamosa Rodríguez, M.; Álvarez Gil, N.; Comín Cabrera, C.; Vecino López, R.
Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid

O-061

PREVALENCIA DE TRASTORNOS DE SUEÑO EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA. GRUPO DE TRASTORNOS DEL SUEÑO DE LA SENEP

Pérez-Villena, A. ⁽¹⁾; Losada-Del Pozo, R. ⁽²⁾; Moreno-Acero, N. ⁽³⁾; Monfort-Belenguer, L. ⁽⁴⁾; Polo-Martínez, A. ⁽⁵⁾; Castaño-De La Mota, C. ⁽⁶⁾; Soto-Insuga, V. ⁽²⁾; Rodrigo-Moreno, M. ⁽²⁾; Pons-Rodríguez, M. ⁽⁷⁾; Merino-Andreu, M. ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital del SurEste, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital de Manises, Valencia; ⁽⁵⁾ Hospital de Cáceres, Cáceres; ⁽⁶⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁽⁷⁾ Hospital de Manacor, Palma de Mallorca; ⁽⁸⁾ Hospital La Paz, Madrid

SALA MERCURIO

HORA: 18:00H

Sesión 6: Patología del Neurodesarrollo/ TEA/ TDAH I

Moderadores: Dra. M^a Asunción García Pérez y Dra. Concepción Escofet Soteras

O-062

ADAPTACIÓN DEL CHILDREN'S COMMUNICATION CHECKLIST-CCC COMO MEDIDA DEL USO PRAGMÁTICO DEL LENGUAJE EN LENGUA ESPAÑOLA

Crespo-Eguílaz, N. ⁽¹⁾; Magallón, S. ⁽²⁾; Narbona, J ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Universidad de Navarra, Pamplona

O-063

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO DE COMUNICACIÓN SOCIAL. UTILIDAD DEL CHILDREN'S COMMUNICATION CHECKLIST (CCC)

Narbona, J. ⁽¹⁾; Crespo-Eguílaz, N. ⁽¹⁾; Sánchez-Carpintero, R. ⁽¹⁾; Magallón, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Universidad de Navarra, Pamplona

O-068

SAFETY OUTCOMES FROM THE CLINICAL DEVELOPMENT PROGRAMME FOR LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE: A PRODRUG STIMULANT FOR THE TREATMENT OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Hernández Otero, I. ⁽¹⁾; Cardo, E. ⁽²⁾; Sorooshian, S. ⁽³⁾; Caballero, B. ⁽³⁾; Civil, R. ⁽⁴⁾; Coghill, D.R. ⁽⁵⁾ ⁽¹⁾ University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime Hospital, Torremolinos; ⁽²⁾ Son Llätzer Hospital and Research Institute on Health Sciences, Palma de Mallorca, Spain; ⁽³⁾ Shire, Eysins, Switzerland; ⁽⁴⁾ Shire, Wayne, USA; ⁽⁵⁾ University of Dundee, Dundee, UK.

O-064

10 AÑOS DE CONSULTA DE TOXINA BOTULÍNICA EN UNA UNIDAD DE NEUROPEDIATRÍA

Peña Segura, J.L.; Monge Galindo, L.; Fernando Martínez, R.; López Pison, J.
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

O-069

APORTES DE LA NEUROPSICOLOGÍA EN LA DETECCIÓN DE LOS PERFILES NEUROCOGNITIVOS DE LOS SUB-TIPOS DE TDAH

Pistoia, M.B. ⁽¹⁾; Herrera Pino, J.A. ⁽²⁾; Barbero Aguirre, P. ⁽³⁾

⁽¹⁾ CoNoCe, Valencia; ⁽²⁾ Neurobehavioral Institute of Miami. EEUU; ⁽³⁾ Hospital Universitario La Fe, Valencia

Jueves 12 Junio 18,00- 19,30	O-070 APRENDIZAJE PROCEDIMENTAL EN NIÑOS AFECTOS DE TRASTORNO DE LA COORDINACIÓN MOTORA Magallón, S. ⁽¹⁾; Crespo Eguílaz, N. ⁽¹⁾⁽²⁾; Narbona García, J. ⁽¹⁾⁽²⁾ ⁽¹⁾ Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona O-065 SÍNDROME DE RETT Y SU ASOCIACIÓN CON INTERVALO QT LARGO. REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA Arrabal Fernández, L.M.; Medina Martínez, I.; Ruiz Molina, A.M.; Perín, F.; Roldán Aparicio, S.; Martín García, J.A.; García Álvarez, P. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada O-066 REHABILITACIÓN EN EL DAÑO CEREBRAL AGUDO. A PROPOSITO DE DOS CASOS Lorenzo Ruiz, M. ⁽¹⁾; Mateos Gordo, P. ⁽²⁾; Mazagatos Angulo, D. ⁽¹⁾; García Pérez, A. ⁽¹⁾; Martínez Granero, M.A. ⁽¹⁾; Sanz Álvarez, E.M. ⁽³⁾; Agustino Blázquez, I. ⁽³⁾; Díaz Pareja, R.M. ⁽³⁾. ⁽¹⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid; ⁽²⁾ Sección Departamental de Psicobiología, Facultad de Educación. Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ⁽³⁾ Centro GF Rehabilitación Física y Neurológica, Villaviciosa de Odón, Madrid O-071 EL ADOLESCENTE TDAH. UNA ETAPA CRÍTICA EN TIERRA DE NADIE Ricci, E. ⁽¹⁾⁽²⁾; Mazagatos Angulo, D. ⁽²⁾; Lorenzo Ruiz, M. ⁽²⁾; Heras Sánchez, E. ⁽²⁾; García Pérez, A. ⁽²⁾; Martínez Granero, M.Á. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ Grupo Hospital de Madrid, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid O-067 PERFIL SENSORIAL EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) Y NIÑOS CON DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) Herrero Lladró, R. ⁽¹⁾; Martínez Sanchís, S. ⁽²⁾; Abad Más, L. ⁽¹⁾; Ros Cervera, G. ⁽³⁾ ⁽¹⁾ CEDECO Red cenit, Valencia; ⁽²⁾ Universidad de Valencia, Valencia; ⁽³⁾ Invanep, Valencia O-072 LOS PADRES Y EL NIÑO CON TDAH: UNA APROXIMACIÓN CUALITATIVA Laynez Rubio, C. ⁽¹⁾; Fernández- Alcántara, M. ⁽²⁾; Correa, C. ⁽¹⁾; Fuentes, T. ⁽²⁾; Robles, C. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Hospital Universitario San Cecilio "Unidad de Atención Temprana", Granada; ⁽²⁾ Facultad de Psicología, Universidad de Granada, Granada
21,00	Coctel de Bienvenida en Es Baluard

VIERNES, 13 DE JUNIO DE 2014

09,00- 11,00	MESA REDONDA 3: (Conjunta con la EPNS). "Recent advance: genetic basis and natural course of rare diseases" "Pontocerebellar hypoplasias" Dr. Yasmin Namavar. <i>Neuropediatrician. Amsterdam</i> "Alternating hemiplegia of childhood" Dr. Hendrik Rosewich. <i>Neuropediatrician. Georg August University, Göttingen. Germany</i> "Hereditary spastic paraplegias - the spastic paraplegia genes" Dr. Michèl Willemsen. <i>Neuropediatrician. Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen. The Netherlands.</i> "Standardized description of rare diseases - the natural course and treatment of metachromatic leukodystrophy" Dr. Samuel Gröschel. <i>Neuropediatrician. University Children's Hospital in Tübingen, Tübingen. Germany</i>
11,00- 11,15	Pausa/Café

**Viernes
13
Junio**

**11,15-
12,00**

Comunicaciones formato Póster SESION II

Panel 5: Sala Plutón

. Moderadores: Dr. Antonio Martínez Bermejo y Dra. Gloria Hortensia Pizón Valbuena

P-055

VALOR PRONÓSTICO DEL ARRAY-CGH EN PACIENTE CON SÍNDROME DE WEST

Andreo Lillo, P. ⁽¹⁾; Carratalá Marco, F. ⁽¹⁾; Galán Sánchez, F. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante; ⁽²⁾ Centro de Genética Humana, Alicante

P-056

PRESENTACIÓN DE UN SÍNDROME DE KBG POR MUTACIÓN EN EL GEN ANKRD11

Fernández Cuesta, M.A.; Sarasola Díez, E.; Ruiz Espinoza, C.; García Barcina, M.J.; Sánchez Gonzalez, E.

Hospital Universitario Basurto, Bilbao

P-057

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY CON ESTENOSIS DEL CANAL CERVICAL. COMPLICACIÓN A VIGILAR

García-Navas Núñez, D.; López Lafuente, A.; Llanos Alonso, N.; Polo Antúnez, A.; Torres Torres, M.C.; Vera Torres, M.; Muñoz Pérez, S.; Arroyo Carrera, I.; Lozano Rodríguez, J.A.; López Rodríguez, M.J.

Hospital San Pedro de Alcantar, Cáceres

P-058

DIAGNÓSTICO DE SD DE PITT-HOPKINS MEDIANTE CGH ARRAYS

Arriola Pereda, G.; Pascual Bartolomé, E.; Mateo Martínez, G.A.; Andrés Bartolomé, A.; López Andrés, N.; Cid París, E.; Nafria Prada, C.V.; Asensio Ruiz, A.; Losada Pajares, A.; Sevilla, P.; Adrados Razola, I.

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara

P-060

APROXIMACIÓN CLÍNICA AL FENOTIPO DE LA DELECCIÓN 3P25.3

Pereiro Fernández, S.; Vázquez Cancela, M.; Blanco Barca, O.; Repáraz Andrade, A.; Amado Puentes, A.; Melcon Crespo, C.

Hospital Xeral Vigo, Vigo

P-061

SÍNDROME DE RETT ATÍPICO: DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN

Melcón Crespo, C. ⁽¹⁾; Amado Puentes, A. ⁽¹⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽¹⁾; Ojea Jorge, V. ⁽²⁾; Blanco Barca, M.Ó. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra

P-063

MICRODUPLICACIÓN 16P11.2 ¿COEXISTENCIA DE AUTISMO Y EPILEPSIA?

Andreo Lillo, P. ⁽¹⁾; Carratalá Marco, F. ⁽¹⁾; Martínez Rovira, P. ⁽¹⁾; Romero Escobar, H. ⁽²⁾; Gutiérrez Agulló, M. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante; ⁽²⁾ Unidad de Salud Infanto Juvenil, San Vicente, Alicante; ⁽³⁾ Unidad de Genética Humana, Hospital General Universitario de Alicante

P-064

¿SÓLO ES UNA CONJUNTIVITIS REBELDE?

Pérez Villena, A. ⁽¹⁾; Dorronzoro Ramírez, E. ⁽¹⁾; González García, B. ⁽¹⁾; Fernández Aurrecoechea, J. ⁽²⁾; Soto Insuga, V. ⁽³⁾; Molina Soares, M.J. ⁽¹⁾; Nuñez De La Torre, B. ⁽¹⁾; García Salido, A. ⁽⁴⁾; Briceño Cuadros, S. ⁽¹⁾; Jiménez Martínez, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid; ⁽³⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Niño Jesús, Madrid

P-065

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIA FRONTAL NASAL ASOCIADA A HETEROTOPIA NODULAR PERIVENTRICULAR BILATERAL

Martín Fernández-Mayoralas, D. ⁽¹⁾; Recio Rodríguez, M. ⁽¹⁾; Fernández Jaén, A. ⁽¹⁾; Fernández Perrone, A.L. ⁽¹⁾; Jiménez De La Peña, M. ⁽¹⁾; Muñoz Jareño, N. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Quirón Madrid, Pozuelo de Alarcón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid

**Viernes
13
Junio**

**11,15-
12,00**

P-066

SÍNDROME DE SJÖGREN-LARSSON: CASO CLÍNICO DE DOS HERMANAS

Ortega Sánchez, M.D.C.; Villar Vera, C.; Alarcón Torres, B.; Benavent Casanova, O.; Andrés Celma, M.; Castelló Pomares, M.L.; León Guijarro, J.L.
Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia

P-067

VENTRICULOMEGALIA FETAL: FACTOR PRONÓSTICO DE DESARROLLO NEUROLÓGICO

Escofet Soteras, C. ⁽¹⁾; Pina Pérez, S. ⁽¹⁾; Martín Martínez, C. ⁽²⁾; Serra Azuara, L. ⁽¹⁾; Fernández Zurita, C. ⁽¹⁾; Lorente Hurtado, I. ⁽¹⁾; Mellado Navarro, F. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital de Sabadell. Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona; ⁽²⁾ Unitat de Diagnòstic per la Imatge (UDIAT). Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

P-068

LIPOMATOSIS ENCEFALOCUTÁNEA O SÍNDROME DE HABERLAND

Pastor Arilla, C.; Montaner Ramón, A.; Fuertes Rodrigo, C.; Martínez Faci, C.; Cemeli Cano, M.; López Pison, F.J.; Peña Segura, J.L.
Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

P-069

SÍNDROME DE ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO EN COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Boronat Guerrero, S. ⁽¹⁾; Newberry, P. ⁽²⁾; Thiele, E. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽²⁾ Massachusetts General Hospital, Boston

P-070

NEUROIMAGEN Y CLÍNICA EN PACIENTES CON DISGENESIA DE CUERPO CALLOSO

Álvarez Molinero, M.; García Arnaldich, S.; Albaigés Baiget, G.; Closa Monesterolo, R.
Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Tarragona

P-073

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Vieco García, A.; Rueda Valencia, E.; De Santos Moreno, M.T.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

P-074

CORISTOMAS CONGÉNITOS DE LOCALIZACIÓN MÚLTIPLE: INTRACRANEAL (SUPRASELAR) Y BUCAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO

Llanos, N. ⁽¹⁾; López Lafuente, A. ⁽¹⁾; García-Navas Núñez, D. ⁽¹⁾; Muñoz Pérez, S. ⁽¹⁾; Tort Cartró, C. ⁽¹⁾; Hernández Martín, R. ⁽¹⁾; González De Buitrago Amigo, J. ⁽¹⁾; Arroyo Carrera, I. ⁽¹⁾; Gómez, A. ⁽¹⁾; Hinojosa, J. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Hospital 12 Octubre, Madrid

P-075

SÍNDROME DE DOWN Y POLIMICROGIRIA, UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE A TENER EN CUENTA

Bernardino Cuesta, B.; Cantarín Extremera, V.; Villalobos Reales, J.; Hortigüela Saeta, M.M.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Comunicaciones formato Póster SESION II

Panel 6: Sala Urano

. Moderadores: Dr. Javier López Pizón y Dr. Miguel Tomás Vila

P-076

PACIENTE CON COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA Y LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: PAPEL DE LOS INHIBIDORES M-TOR

Alonso Muñoz, O.; S. Moreno, P.; Arce Portillo, E.; López Lobato, M.; López Gonzalez, M.; Madruga Garrido, M.; Muñoz Cabello, B.; Blanco Martínez, B.; Candau Fernández-Mensaque, R.;
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

P-077

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y NEUROFIBROMA PLEXIFORME DEL TRIGÉMINO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Rivas Arribas, L. ⁽¹⁾; Freire Bruno, J. ⁽¹⁾; Blanco Barca, O. ⁽²⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

Viernes 13 Junio 11,15- 12,00	P-078 DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCÁPULOHUMERAL: A PROPÓSITO DE UN CASO Jiménez Marina, L.; Pérez Fuertes, E.; González Santiago, P.; Murga Sierra, M.; Pintado Muñoz, M.; Gómez Carrasco, J.Á. <i>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid</i> P-079 FENÓMENO DE MARCUS GUNN Velázquez Fragua, R.; García-Guixot, S.; Gómez-Andrés, D.; Tirado-Requero, P.; Pascual-Pascual, S.I.; Arcas-Martínez, J.; Martínez-Bermejo, A. <i>Hospital Infantil la Paz, Madrid</i> P-081 ENFERMEDAD DE MCARDLE: PARADIGMA DE LA INTOLERANCIA AL EJERCICIO EN PEDIATRÍA Vidal Sanahuja, R. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽²⁾; Ortez González, C. ⁽²⁾; Codina Sampera, E. ⁽¹⁾; Quilis Esquerra, J. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu , Esplugues de Llobregat, Barcelona P-082 ENFERMEDAD DE HIRAYAMA EN NIÑOS Martínez Salcedo, E.; Martínez Cayuelas, E.; Villacieros Hernández, L.; Cean Cabrera, L.; Doménech Abellan, E.; De Mingo Casado, P.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R. <i>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia</i> P-083 PARAPARESIA ESPÁSTICA POR MUTACIÓN EN MFN2 Sariego Jamardo, A. ⁽¹⁾; Ortez González, C.I. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾; Salerno, G. ⁽¹⁾; Baas, F. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A.E. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Academisch Medisch Centrum, Neurozintuigenlaboratorium, Amsterdam, Netherlands P-084 ESTUDIO GENÉTICO DE PARAPARESIA ESPÁSTICA FAMILIAR (PEF), A PROPÓSITO DE UN CASO Lorenzo Ruiz, M.; Mazagatos Angulo, D.; García Pérez, A.; Martínez Granero, M.Á. <i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid</i> P-085 PRESENTACIÓN DE UN CASO DE ENFERMEDAD DE HIRAYAMA EN UN ADOLESCENTE Lorenzo Ruiz, M.; Bandres Hernández, P.; Mazagatos Angulo, D.; Pareja Grande, J.A.; Martínez Granero, M.A.; García Pérez, A. <i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid</i> P-086 PARALISIS PERIODICA FAMILIAR HIPOPOTASEMICA: APROXIMACIÓN GENOTIPO/ FENOTIPO DE TRES FAMILIAS ESPAÑOLAS García Ron, A. ⁽¹⁾; Blanco Lago, R. ⁽¹⁾; Soto Insuga, V. ⁽²⁾; González, C. ⁽³⁾ ⁽¹⁾ Hospital Infanta Cristina, Madrid; ⁽²⁾ Fundacion Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Infanta Sofía, Madrid P-087 DISFUNCIÓN AGUDA DEL III PAR CRANEAL: NEURITIS VS NEURINOMA Miguel Martín, B. ⁽¹⁾; Vázquez López, M. ⁽¹⁾; Retamosa Rodríguez, M. ⁽²⁾; Ruiz Martín, Y. ⁽¹⁾; Miranda Herrero, M.C. ⁽¹⁾; Barredo Valderrama, E. ⁽¹⁾; García Morín, M. ⁽¹⁾; De Castro De Castro, P. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Hospital Gregorio Marañón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario de Torrejón, Madrid P-088 MIOTONÍA CONGÉNITA. REVISIÓN DE NUESTROS CASOS. Ceán Cabrera, L. ⁽¹⁾; Martínez Salcedo, E. ⁽¹⁾; Ibáñez Micó, S. ⁽²⁾; Villacieros Hernández, L. ⁽¹⁾; Martínez Cayuelas, E. ⁽¹⁾; Alarcón Martínez, H. ⁽¹⁾; Puche Mira, A. ⁽¹⁾; Domingo Jiménez, R. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ⁽²⁾ Hospital Santa Lucía, Cartagena, Murcia

**Viernes
13
Junio

11,15-
12,00**

P-089

ENFERMEDAD DE DEJERINE SOTTAS POR MUTACIÓN DEL GEN MPZ

Alonso Muñoz, O. ⁽¹⁾; S. Moreno, P. ⁽¹⁾; Arce Portillo, E. ⁽¹⁾; López Lobato, M ⁽¹⁾; López Gonzalez, M. ⁽¹⁾; Periañez Vasco, A. ⁽¹⁾; Madruga Garrido, M. ⁽¹⁾; Muñoz Cabello, B. ⁽¹⁾; Blanco Martínez, B. ⁽¹⁾; Candau Fernández-Mensaue, R. ⁽¹⁾; Aguirre Rodríguez, F.J. ⁽²⁾;

⁽¹⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁽²⁾ Hospital de Torrecádena, Almería

P-119

PRESENTACIÓN FENOTÍPICA DE LA DUPLICACIÓN DEL 16P13.11

Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽²⁾; Blanco Barca, O. ⁽²⁾; Amado Puentes, A. ⁽²⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽²⁾; Torreira Banzás, C. ⁽²⁾; Melcón Crespo, C. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

P-125

TETRAPARESIA ESPÁSTICA DE CAUSA NO FILIADA: IMPORTANCIA DE LA RM MEDULAR

Sariego Jamardo, A.; García Catalán, M.J.; Muchart López, J.; Ulate Campos, A.; De Diego Almarza, V.; Darling, A.; Póo Argüelles, M.D.P.

Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona

Comunicaciones formato Póster SESION II

Panel 7: Sala Mercurio

. Moderadores: Dr. Rogelio Simón de las Heras y Dra. Laura Toledo Bravo de Laguna

P-080

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL EN CHARCOT-MARIE-TOOTH, ASOCIADA CON UNOS POCOS SUBTIPOS.

Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Gil Aparicio, R. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾; Ortez González, C. ⁽¹⁾; Sariego Jamardo, A. ⁽¹⁾; Ulate Campos, A. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital de Torrevieja, Alicante

P-090

ORIENTACIÓN VOCACIONAL DE PACIENTES CON TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO. UN MODELO DE COLABORACIÓN ENTRE NEUROPEDIATRÍA Y PEDAGOGÍA HOSPITALARIA

Crespo Eguílaz, N. ⁽¹⁾; Lizasoáin, O. ⁽²⁾; Ochoa, B. ⁽²⁾; Sánchez-Carpintero, R. ⁽¹⁾; Magallón, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neuropediatría. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Facultad de Educación y Psicología. Universidad de Navarra, Pamplona

P-091

PARALISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI): ESTUDIO DE 70 CASOS

Mazagatos Angulo, D.; Lorenzo Ruiz, M.; Hernández Rodríguez, S.; Martínez Granero, M.Á.; García Pérez, M.A.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

P-093

SÍNDROME DE TORTUOSIDAD ARTERIAL UNA ENTIDAD A TENER EN CUENTA COMO FACTOR DE RIESGO DE ICTUS CEREBRAL

Marco Hernández, A.V.; Molina, A.; Izquierdo Sebastián, S.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

P-094

LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Marco Hernández, A.V.; Menor Serrano, F.; Fernández Navarro, J.M.; Martín Benlloch, J.; Polo Miquel, B.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

P-095

ENFERMEDAD DE MOYA-MOYA EN NIÑA DE TRES AÑOS CON AFECTACION DE CIRCULACION POSTERIOR

Díaz Conejo, R. ⁽¹⁾; Vargas Fernández, C. ⁽²⁾; García Campos, O. ⁽²⁾; Verdú Pérez, A. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo; ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo

**Viernes
13
Junio**

**11,15-
12,00**

P-096

CLÍNICA Y NEUROIMAGEN EN PACIENTES CON CMV CONGÉNITO, ESTUDIO DE FACTORES PREDICTORES DE PEOR PRONÓSTICO NEUROLÓGICO

García Morin, M.; Barredo Valderrama, E.; Miranda Herrero, C.; Vázquez López, M.; De Castro De Castro, P.; Muñoz Jiménez, L.; Bardón Cancho, E.; Miguel Martín, B.; Garzo Fernández, C.; Saavedra Lozano, J.; Ruiz Martín, Y.

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Hospital Infantil Gregorio Marañón

P-097

LEUCOENCEFALOPATÍA CEREBELOS: PROBABLE HISTIOCITOSIS

Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Jou Muñoz, C. ⁽¹⁾; Rebollo Polo, M. ⁽¹⁾; Ramos Lizana, J. ⁽²⁾; Cruz Martínez, O. ⁽¹⁾; Darling, A. ⁽¹⁾; Petanas Argemi, J. ⁽¹⁾; Ortigoza Escobar, D. ⁽¹⁾; Fons Estupiñá, C. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Torrecárdenas, Almería

P-099

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE MALFORMACIÓN CONGÉNITA DE LOS TRONCOS SUPRAAORTICOS IZQUIERDOS CON REVASCULARIZACIÓN RETRÓGRADA A TRAVÉS DEL POLÍGONO DE WILLIS: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Fernández Menendez, A. ⁽¹⁾; Rivas Paterna, M.Á. ⁽²⁾; Lorenzo Sanz, G. ⁽¹⁾; Labrandero De Lera, C. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid

P-100

ICTUS ARTERIALES ISQUEMICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUÉMICA

Domínguez Uribe-Etxebarria, M.; Hedrera Fernández, A.; Salamanca Zarzuela, B.; Cancho Candela, R.; Alcalde Martín, C.; Centeno Malfaz, F.; Conejo Moreno, D.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

P-101

HEMIANOPSIA HOMÓNIMA COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN DE INFARTO CEREBRAL ANTIGUO

Martínez González, M.; Losada Del Pozo, R.; Iglesias Lodaes, I.; Montoya Bordón, J.; Rodrigo Moreno, M.; Babín López, L.; Soto Insuga, V.

Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid

P-103

VASCULITIS DEL SNC: A PROPOSITO DE UN CASO

Martínez Arias, E.M. ⁽¹⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾; Benavent Casanova, O. ⁽¹⁾; García Clemente, A. ⁽¹⁾; Alcantud Bertolin, A. ⁽¹⁾; Castelló Pomares, M.L. ⁽¹⁾; Andrés Celma, M. ⁽¹⁾; Calvo Penadés, I. ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario, Valencia; ⁽²⁾ Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

P-104

COMPLEJIDAD DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LOS ACVS EN PEDIATRÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO

García García, L. ⁽¹⁾; Muñoz Cabeza, M. ⁽²⁾; Ley Martos, M. ⁽¹⁾; Rodríguez Román, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital universitario Puerta del Mar, Cádiz; ⁽²⁾ Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera

P-105

DE CÓMO EL CEREBRO EXPRESA LA MENTE: EL APRENDIZAJE

Pérez-Alvarez, F. ⁽¹⁾; Timoneda-Gallart, C. ⁽²⁾; Pérez-Serra, A. ⁽³⁾; Casellas-Vidal, D. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Univertari Dr J Trueta, Girona; ⁽²⁾ Universitat Girona, Girona; ⁽³⁾ Centre Investigacio Genètica, Girona

P-106

EFFICACY OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE AND ATOMOXETINE IN CHILD AND ADOLESCENT SUBGROUPS FROM A HEAD-TO-HEAD, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL IN PATIENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Cardo, E. ⁽¹⁾; Coghill, D.R. ⁽²⁾; Hernández Otero, I. ⁽³⁾; Nagy, P. ⁽⁴⁾; Adeyi, B. ⁽⁵⁾; Anderson, C.S. ⁽⁵⁾; Caballero, B. ⁽⁶⁾; Civil, R. ⁽⁵⁾; Dittmann, R.W. ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Son Llätzer Hospital & Research Institute on Health Sciences, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ University of Dundee, Dundee; ⁽³⁾ University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime, Torremolinos, Málaga; ⁽⁴⁾ Vadaskert Child and Adolescent Psychiatry Hospital and Outpatient Clinic, Budapest; ⁽⁵⁾ Shire, Wayne, USA; ⁽⁶⁾ Shire, Eysins, Switzerland; ⁽⁷⁾ University of Heidelberg, Mannheim

**Viernes
13
Junio**

**11,15-
12,00**

P-107

COSTE SANITARIO Y SOCIAL DEL MANEJO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN PACIENTES MENORES DE EDAD. DIFERENCIAS ENTRE RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO.

Fernández-Jaen, A.⁽¹⁾; Quintero, J.⁽²⁾; Ramos-Quiroga, J.A.⁽³⁾; San Sebastián, J.⁽⁴⁾; Montañés, F.⁽⁵⁾; Martínez-Raga, J.⁽⁶⁾; García, M.⁽⁷⁾; Graell, M.⁽⁸⁾; Mardomingo, M.J.⁽⁹⁾; Alda, J.Á.⁽¹⁰⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Quirón, Pozuelo de Alarcón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Vall de Hebron, Barcelona; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁽⁵⁾ Fundación Hospital Alcorcón, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital Universitario Dr Peset y Universitat de Valencia, Valencia; ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Clinic, Barcelona; ⁽⁸⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; ⁽⁹⁾ Presidenta de Honor de la AEPNYA, Madrid; ⁽¹⁰⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

P-108

INVESTIGACIÓN SOCIOLÓGICA CUANTITATIVA ENTRE LOS PROFESIONALES IMPLICADOS EN LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) – ESTUDIO DELPHI-PANDAH. PRIMERA CONSULTA/OLEADA

Mulas, F.⁽¹⁾; Fernández-Jaén, A.⁽²⁾; Cardo, E.⁽³⁾; Soutullo, C.⁽⁴⁾; Mardomingo, M.J.⁽⁵⁾; Alda, J.Á.⁽⁶⁾; Rodríguez, P.J.⁽⁷⁾; Quintero, J.⁽⁸⁾; Ramos-Quiroga, J.A.⁽⁹⁾; Plaza, S.⁽¹⁰⁾

⁽¹⁾ INVANEP (Instituto Valenciano de Neuropediatría), Valencia; ⁽²⁾ Hospital Quirón, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Son Llàtzer, Islas Baleares; ⁽⁴⁾ Clínica Universidad de Navarra, Navarra; ⁽⁵⁾ Presidenta de Honor Asociación Española de Psiquiatría del Niño y Adolescente, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Islas Canarias; ⁽⁸⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ⁽⁹⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽¹⁰⁾ Shire, Madrid

Comunicaciones formato Póster SESION II

Panel 8: Sala Júpiter

. Moderadores: Dr. Francisco Carratalá Marcó y Dr. Manuel Fernández Fernández

P-109

COCIENTE THETA/BETA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA CUANTIFICADO (QEEG) DE NIÑOS CON TDAH EN EDAD PREESCOLAR Y SU COMPARACIÓN CON UN GRUPO CONTROL

Gandía Benetó, Á.R.; Ortiz Sánchez, P.R.; Mulas Delgado, F.; Roca Rodríguez, P.; Ros Cervera, G. INVANEP, Valencia

P-110

RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH): CAMBIO EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Gandía Benetó, Á.R.; Mulas Delgado, F.; Roca Rodríguez, P.; Ros Cervera, G.; Ortiz Sánchez, P.R. INVANEP, Valencia

P-111

PREVALENCIA DEL TDAH EN POBLACIÓN DE MENORES DEL SISTEMA DE PROTECCIÓN EN ESPAÑA. RESULTADOS PRELIMINARES

Amo, C.⁽¹⁾; San Sebastián, J.⁽¹⁾; Giraudo, M.E.⁽¹⁾; Martínez Arias, R.⁽¹⁾; Plaza, S.⁽²⁾

⁽¹⁾ Fundación Internacional O Belén, Marid; ⁽²⁾ Shire Pharmaceuticals, Madrid

P-112

ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES CON MARCHA IDEOPÁTICA DE PUNTILLAS

Almendral Doncel, R.; Díaz Cordoves Rego, M.

Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real

P-114

¿QUIEN SABE MÁS ACERCA DEL TDAH: EDUCADORES, SANITARIOS O POBLACIÓN GENERAL?

Amado Puentes, A.⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S.⁽¹⁾; Vázquez Cancela, M.⁽¹⁾; Ojea Jorge, V.⁽²⁾; Melcón Crespo, C.⁽¹⁾; Blanco Barca, M.Ó.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra

P-115

VALOR DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL ESPECTROSCÓPICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Babín López, L.; Ordóñez González, C.; Rodrigo Moreno, M.; Losada Del Pozo, R.; Soto Insuga, V.; Martínez González, M.; Montoya Bordón, J.; Sobrino Guijarro, B.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Viernes 13 Junio 11,15- 12,00	P-116 EJEMPLO PRÁCTICO DE LA COMPLEJIDAD DE LOS ESTUDIOS ETIOLÓGICOS EN TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA): PACIENTE CON HETEROTOPIA PERIVENTRICULAR NODULAR Y MUTACIÓN EN REGIÓN XQ28 Málaga Diéguez, I.; Roncero Sánchez-Cano, I.; Rekarte García, S. <i>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo</i> P-118 COMORBILIDAD EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) EN LA EDAD PRE-ESCOLAR Carreras Abad, C.; Fernández Zurita, C.; Roche, A.; Escofet, C.; Pérez Adell, M.; Torras, M.; González, I.; Lorente, I. <i>Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona</i> P-120 SÍNDROME DE KINSBOURNE: SOSPECHARLO ANTE ATAXIA AGUDA EN NIÑOS Velez Galarraga, M.D.R.; Vaquero Garrido, M.; Laña Ruíz, B.; Patiño García, A.; Sierrasesúmaga Ariznavarreta, L.; Narbona García, J. <i>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona</i> P-121 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO COMO CLÍNICA PREDOMINANTE DURANTE 33 AÑOS DE ACTIVIDAD NEUROPEDIÁTRICA EN UN CENTRO TERCIARIO Azna Gómez, P. ⁽¹⁾; Laña Ruiz, B. ⁽²⁾; Narbona García, J. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona P-122 USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN NIÑOS CON SIALORREA Terrero Carpio, R.; Guerra Schulz, E.; De Miguel Serrano, C.; Balseiro Gómez, J.J.; Martínez Menéndez, B. <i>Hospital Universitario Getafe, Getafe, Madrid</i> P-123 DISTONÍA CERVICAL AGUDA SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE CLEBOPRIDA + SIMETICONA Cuevas Cervera, J.L.; García Jiménez, E.; Simonet Lara, M.J.; Rodríguez Quesada, I.; Del Castillo Codes, M.D.; Cózar Olmo, J.A. <i>Hospital San Agustín, Linares, Jaén</i> P-124 VARIANTE REGIONAL DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: POLINEURITIS CRANEAL. Rivas Arribas, L. ⁽¹⁾; Busto Cuiñas, M. ⁽¹⁾; Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Pavon Freire, A. ⁽¹⁾; Castro López, I. ⁽¹⁾; Freire Bruno, J. ⁽¹⁾; Eiris Puñal, J. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela P-126 SOSPECHA CLÍNICA EN LA ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-NMDA López González, M.; Periañez Vasco, Á.; Correa Vela, M.; Madruga Garrido, M.; Arce Portillo, E.; Blanco Martínez, B.; Muñoz Cabello, B.; López Lobato, M.; Alonso Luengo, O. <i>Servicio de Neuropediatría H.U. Virgen del Rocío., Sevilla</i> P-129 MYCOPLASMA PNEUMONIAE Y AFECTACIÓN DE PARES CRANEALES, ¿UN AGENTE CAUSAL OLVIDADO? Salvador Cañibano, M.; González Barrios, D.; Villanueva Accame, M.V.; Guitarte Vidaurre, A.; Reyes Millán, B.; González Campo, C. <i>Complejo Hospitalario Uniersitario de Canarias, San Cristobal de La Laguna</i> P-130 DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO POR PCR EN PRUEBA DEL TALÓN Visa Reñé, N.; Paredes Carmona, F.; Escuer Morell, M.J.; Martínez Camacho, M.À.; Solé Mir, E. <i>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida</i>

Viernes 13 Junio 12,00- 13,30	MESA REDONDA 4: "Actualización en genética" "Diagnóstico dismorfológico, pruebas genéticas y asesoramiento genético". Dr. Miguel del Campo Casanelles. <i>Área de Medicina Molecular y Genética. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Pompeu Fabra, CIBERER. Barcelona.</i> "Diagnóstico genético de la discapacidad intelectual y los trastornos del espectro autista". Dr. Luis Pérez Jurado. <i>Unidad de Genética, Universidad Pompeu Fabra, CIBERER. Barcelona</i> "Diagnóstico genético de las malformaciones y displasias cerebrales". Dra. Susana Boronat Guerrero. <i>Unidad de Neuropediatría, Hospital Vall d'Hebron. Barcelona</i>
13,30- 14,30	GRUPOS DE TRABAJO: 1. TDAH: "Resumen de las actividades realizadas por el Grupo de Trabajo y presentación de estudios de investigación realizados" <u>Coordinador:</u> Dra. Esther Cardo, Neuropediatra, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca. - "Actualización del TDAH. DSM V. Subtipo Inattentive. Presentación resultados estudio Mallorca" Proyecto Ministerio Educación. <u>Mateu Severa</u>, <u>Esther Cardo</u> y <u>George Burn</u> - "Realidad del TDAH en la consulta de Neuropediatría - 1 minuto" <u>Gonzalo Ros</u>. 2. Esclerosis tuberosa: "Resumen de las actividades realizadas por el Grupo de Trabajo de TSC y puesta en marcha de nuevos proyectos. Iniciativas para realizar un Registro de pacientes" <u>Coordinador:</u> Dra. María Luz Ruiz-Falcó Rojas , Hospital del Niño Jesús 3. Ictus pediátrico: <u>Coordinador:</u> Dr. Pedro Castro de Castro Hospital Universitario Gregorio Marañón 4. Trastornos del sueño: "Presentación del estudio nacional sobre la prevalencia e importancia de los trastornos de sueño en las consultas de Neuropediatría". Propuestas sobre próximos proyectos y estudios del grupo <u>Coordinador:</u> Dr. Víctor Soto Insuga, Fundación Jiménez Díaz 5. Lisosomales: <u>Coordinador:</u> Dr. Luis González Gutierrez-Solana, Hospital del Niño Jesús 6. Epilepsia: "Dieta cetogénica: Intercambio de experiencias. Desarrollo de protocolos" y "Perampanel en epilepsia infantil refractaria: Intercambio de experiencias" <u>Coordinador:</u> Dr. Juan José García Peñas, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
14,30- 16,00	Comida Simposio EISAI (ver el detalle del programa en apartado de Talleres y Simposios)
16,00- 18,30	Comunicaciones orales HORA: 16:00 SALA PLUTON Sesión 7: Vascular / Inflamatorio/ Infeccioso Moderadores: Dr. Pedro Castro de Castro y Dra. Elena Miravet Fuster. O-078 ESTUDIO RETROSPECTIVO DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS, CORRELACIÓN ENTRE LA NEUROIMAGEN Y LA CLÍNICA NEUROLÓGICA Marco Hernández, A.V.; Menor Serrano, F.; Cernada Badía, M.; Tomás Vila, M. <i>Hospital Universitari La Fe, Valencia</i>

**Viernes
13
Junio**

**16,00-
18,30**

O-079

ICTUS PEDIATRICO: UTILIDAD DEL REGISTRO EN NUESTRA COMUNIDAD

Martínez Salcedo, E.; Cean Cabrera, L.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.
Hospital Clínico Universitario Virgen Arrixaca, Murcia

O-080

NEURITIS ÓPTICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA. REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS

Torres Torres, M.C. ⁽¹⁾; López Lafuente, A. ⁽²⁾; Gallego De La Sacristana López-Serrano, D. ⁽¹⁾; González Jimeno, A. ⁽¹⁾; García-Navas Núñez, D. ⁽²⁾; Domínguez Hidalgo, L. ⁽¹⁾; García Bermejo, A. ⁽¹⁾; Llanos Alonso, N. ⁽²⁾; Muñoz Serrano, A. ⁽¹⁾; Torres Cañadillas, M.C. ⁽¹⁾; Madrid Pinilla, A. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real; ⁽²⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

O-081

SECUENCIA DIAGNÓSTICO-TERAPEÚTICA DE UN CASO DE ENCEFALOMIELITIS GRAVE CON NECROSIS DE GANGLIOS BASALES

Rekarte García, S.; Roncero Sánchez-Cano, I.; Málaga Diéguez, I.
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias

O-082

ICTUS ISQUÉMICO DE CIRCULACIÓN ANTERIOR EN UNA PACIENTE DE 14 AÑOS TRATADO CON TROMBOLISIS INTRAVENOSA SEGUIDA DE TROMBECTOMÍA MECÁNICA

Simón De Las Heras, R.; De Fuenmayor Fernández De La Hoz, C.; Camacho Salas, A.; Núñez Enamorado, N.; Villora Morcillo, N.; Berenguer Potenciano, M.; Campollo Velarde, J.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

O-083

MIDRIASIS CONGÉNITA, DUCTUS ANEURISMÁTICO Y ARTERIOPATÍA CEREBRAL POR MUTACIÓN EN ACTA2

Fonseca Santos, E.; Boronat Guerrero, S.; Fernández Álvarez, P.; García Arumí, E.; Macaya Ruiz, A.; Del Campo Casanelles, M.
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

O-084

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL AGUDA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CASO DE VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; García Jiménez, E. ⁽¹⁾; Ledro Carabaño, C. ⁽¹⁾; González Espín, A. ⁽²⁾; Ramírez Tortosa, C. ⁽²⁾; Cózar Olmo, J.A. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital San Agustín, Linares, Jaén; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén

O-085

ICTUS ISQUÉMICO INFANTIL POSTNATAL EN ESPAÑA. ESTUDIO DESCRIPTIVO PRELIMINAR DE 40 CASOS

Miguel Martín, B. ⁽¹⁾; Martínez Salcedo, E. ⁽²⁾; González Álvarez, V. ⁽³⁾; Aguilera Albasa, S. ⁽⁴⁾; Arce Portillo, E. ⁽⁵⁾; López Laso, E. ⁽⁶⁾; Cabrera López, J.C. ⁽⁷⁾; Tomás Vila, M. ⁽⁸⁾; Ley Martos, M. ⁽⁹⁾; López Marín, L. ⁽¹⁰⁾.

⁽¹⁾ Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Virgen Arrixaca, Murcia; ⁽³⁾ Hospital San Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁴⁾ Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ⁽⁵⁾ Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁽⁶⁾ Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁽⁷⁾ Hospital Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ⁽⁸⁾ Hospital La Fe, Valencia; ⁽⁹⁾ Hospital Puerta del Mar, Cádiz; ⁽¹⁰⁾ Hospital Niño Jesús, Madrid

O-086

EMBOLIZACIÓN ENDOVASCULAR DE FÍSTULA DURAL MEDULAR CERVICAL EN NIÑO DE DOS AÑOS

Periáñez Vasco, Á.; Muñoz Cabello, B.; Correa Vela, M.; Arce Portillo, E.; Blanco Martínez, B.; Madruga Garrido, M.; López Lobato, M.; Rivero Gavira, M.; Alonso Luengo, O.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

O-087

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES INFANTILES POSTNATALES DIAGNOSTICADOS DURANTE 10 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER ORDEN

Pablos Sánchez, T. ⁽¹⁾; Fernández García, M.Á. ⁽²⁾; Cajaraville Martínez, S. ⁽²⁾; Felgueroso Juliana, B. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Quirón A Coruña, A Coruña; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña

**Viernes
13
Junio**

**16,00-
18,30**

O-088

ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL INFANTIL Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

López-Sobrino, G.; Huete Hernani, B.; García Romero, M.D.M.; García Guixot, S.; Gómez Andrés, D.; Pascual Pascual, S.I.; Martínez-Bermejo, A.
Hospital Universitario La Paz, Madrid

O-089

PLASMAFÉRESIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA: ANÁLISIS DE NUESTRA EXPERIENCIA

Víllora Morcillo, N.; Berenguer Potenciano, M.; Núñez Enamorado, N.; Belda Hofheinz, S.; Camacho Salas, A.; Simón De Las Heras, R.
Hospital 12 de Octubre, Madrid

O-090

RESPUESTA DE UN NIÑO DE 6 AÑOS CON ENCEFALITIS LÍMBICA POR AC. ANTI - NMDA A TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR CON RITUXIMAB: A PROPÓSITO DE UN CASO

Villalobos Reales, J.; Maraña Pérez, A.; Hortigüela Saeta, M.M.; Gómez Martín, H.; Escobar Delgado, T.; Bernardino Cuesta, B.; Duat Rodríguez, A.; López Marín, L.; Fournier Del Castillo, C.; Blanco Beregaña, M.; Calleja Gero, L.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

O-091

CAVERNOMATOSIS MÚLTIPLE. CASO PROBLEMA

Martínez Álvarez, S.; González Pérez, J.; Fuertes Rodrigo, C.; Fernando Martínez, R.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

O-092

SÍNDROME DE REACCIÓN A DROGAS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS) POR FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS. REVISIÓN DE CASOS EN LOS ÚLTIMOS CUATRO AÑOS

Jiménez Echevarría, S.; Cantarín Extremera, V.; Domínguez Carral, J.; Escobar Delgado, T.; Hortigüela Saeta, M.; Maraña Pérez, A.; Carreras Sáez, I.; Puertas Martín, V.; López Marín, L.; Ruiz-Falcó Rojas, M.L.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

O-093

CAVERNOMAS CEREBRALES. NUESTRA EXPERIENCIA

Martínez Álvarez, S.; González Pérez, J.; Fuertes Rodrigo, C.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

O-094

EVOLUCIÓN DE UN PRIMER EVENTO DESMIELINIZANTE EN PEDIATRÍA

Lucea, L.; Martí, I.; Lafuente, M.; Castillo, T.
Hospital Universitario Donostia, San Sebastián- Donostia

HORA: 16:00

SALA URANO

Sesión 8: Neurometabólicas y Neurodegenerativas

Moderadores: Dr. Rafael Camino León y Dra. M^a Angeles Ruiz Gómez

O-095

SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIERES: NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN RNASEH2B

Ortiz Madinaveitia, S. ⁽¹⁾; Conejo Moreno, D. ⁽²⁾; Peña Segura, J.L. ⁽³⁾; López Pisón, J. ⁽³⁾
⁽¹⁾ Hospital Santa Barbara, Soria; ⁽²⁾ Hospital Universitario Burgos, Burgos; ⁽³⁾ Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

**Viernes
13
Junio**

**16,00-
18,30**

O-096

NIVELES DE VITAMINA B6 EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y RESPUESTA A PIRIDOXAL 5'-FOSFATO EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA

Cortès Saladelafont, E. ⁽¹⁾; Molero Luis, M. ⁽¹⁾; Temudo Duarte, S. ⁽²⁾; Armstrong Moron, J. ⁽¹⁾; Santmartí Vilaplana, F.X. ⁽¹⁾; O'callaghan Gordo, M.D.M. ⁽¹⁾; Fons Estupina, C. ⁽¹⁾; Pérez Dueñas, B. ⁽¹⁾; Ramos, F. ⁽¹⁾; Artuch Iriberry, R. ⁽¹⁾; García Cazorla, À. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Instituto de Medicina Molecular, Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa, Lisboa

O-097

NEURODEGENERACIÓN CON ACÚMULO CEREBRAL DE HIERRO ASOCIADA A PLA2G6: DESCRIPCIÓN DE DOS HERMANAS

Fernández Ramos, J.; Camino León, R.; López Laso, E.; Aguilar Quintero, M.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

O-098

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS POR ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO COLABORATIVO

Darling, A. ⁽¹⁾; Ulate Campos, A. ⁽¹⁾; Petanas, J. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; O'callaghan, M. ⁽¹⁾; Martí, M.J. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾; Serrano Gimare, M. ⁽¹⁾; Poó Argüelles, P. ⁽¹⁾; Peréz Dueñas, B. ⁽¹⁾; Enach, G.E.P.E.E.D. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Clínic, Barcelona

O-099

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Losada Del Pozo, R.; Soriano Guillen, L.; Babin López, L.; Rodrigo Moreno, M.; Soto Insuga, V.; Martínez González, M.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

O-100

FENOTIPO NEUROLÓGICO DEL SÍNDROME OCULOCEREBRORENAL DE LOWE EN 41 PACIENTES

Serrano Gimare, M. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; Cantarín, V. ⁽²⁾; Maldonado, E. ⁽³⁾; Vidal-Valls, J. ⁽⁴⁾; Camino-León, R. ⁽⁵⁾; Pascual, S.I. ⁽⁶⁾; Pérez-Poyato, M. ⁽⁷⁾; Pérez-Dueñas, B. ⁽¹⁾; Nafria, B. ⁽⁸⁾; Team, L. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Niño Jesús, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Río Carrión, Palencia; ⁽⁴⁾ C. Arcangel San Gabriel & CDIAP Aspace, Barcelona; ⁽⁵⁾ Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁽⁶⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ⁽⁸⁾ U-703 CIBERER Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

O-101

SÍNDROME DE LEIGH CON DEBUT ATÍPICO EN NIÑO DE 10 AÑOS CON AFECTACIÓN DE TRONCO CEREBRAL

García Guixot, S.; Gómez Andrés, D.; Armero Pedreira, P.; Puente Goytizolo, A.; Martínez Bermejo, A.

Hospital Universitario La Paz, Madrid

O-102

FOXG1 GENE: PHENOTYPE –GENOTYPE RELATION IN SPANISH PATIENTS

Pineda, M. ⁽¹⁾; Armstrong, J. ⁽²⁾; Gerotina Mora, E. ⁽²⁾; Quandt Herrera, E. ⁽²⁾; Rabaza Gairi, M. ⁽²⁾; Brandi Tarrau, N. ⁽²⁾; Cortes Saladelafont, E. ⁽²⁾; Roche, A. ⁽³⁾; O'callaghan, M.D.M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Fundación Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽³⁾ Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

O-103

ATENCIÓN CONJUNTA DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS Y EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA INFANTIL

Navarro Vilarrubí, S.; Escobar Ramírez, M.D.R.; Ciprés Roig, S.; Pérez Dueñas, B.; Fons, C.; González, V.; Garcia, Á.; O'callaghan, M.; Nascimento, A.E.; Campistol, J.; Caritg Bosch, J.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

**Viernes
13
Junio**

**16,00-
18,30**

O-104

EVALUACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICA DE PACIENTES ESPAÑOLES CON PMM2-CDG

De Diego, V. ⁽¹⁾; Serrano, M. ⁽¹⁾; O'callaghan, M. ⁽¹⁾; García-Cazorla, Á. ⁽¹⁾; Póo, P. ⁽¹⁾; Muchart, J. ⁽²⁾; Molero-Luis, M. ⁽³⁾; Pérez, B. ⁽⁴⁾; Briones, P. ⁽⁵⁾; De Trabajo En Cdg, G.E. ⁽⁶⁾; Pérez-Dueñas, B. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Servicio de Radiología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽³⁾ Servicio de Laboratorio, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁴⁾ Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ⁽⁵⁾ Institut de Bioquímica Clínica, Corporació Sanitària-Clínic (IBC), Universitat de Barcelona, Barcelona; ⁽⁶⁾ Varios centros, España

O-105

TRANSMISIÓN GABAÉRGICA ALTERADA EN EL SÍNDROME DE RETT: DESEQUILIBRIO EN LOS COTRANSPORTADORES DE CLORO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Cortès-Saladelafont, E. ⁽¹⁾; Temudo Duarte, S. ⁽²⁾⁽³⁾; Sebastião, A.M. ⁽²⁾; Diógenes, M.J. ⁽²⁾; Armstrong Morón, J. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾; O'callaghan, M.D.M. ⁽¹⁾; Tristán, A. ⁽³⁾; Díez, H. ⁽³⁾; Artuch Iriberry, R. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾; Pineda Marfà, M. ⁽¹⁾; García Cazorla, Á. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Departamento de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona;

⁽²⁾ Instituto de Medicina Molecular, Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa ⁽³⁾ Laboratorio de Metabolismo Sináptico Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁴⁾ Departamento de Genética Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽⁵⁾ CIBERER, ISCIII, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽⁶⁾ Laboratorio de Genética Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

O-106

NEUROTRANSMISIÓN EN LA PRESENTACIÓN CLÁSICA DE LA ENFERMEDAD DE ORINA DE JARABE DE ARCE: UNA APROXIMACIÓN FISIOPATOLÓGICA

Ramos, F.J.; Molero, M.; Casado, M.; Muchart, J.; Rebollo, M.; Castejon, E.; Meavilla, S.; Ormazabal, A.; Rodríguez Pombo, P.; Artuch, R.; García Cazorla, A.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

O-107

HIPERKPLEXIA SECUNDARIA A MUTACIONES EN EL TRANSPORTADOR PRESINÁPTICO DE GLICINA

Gómez García De La Banda, M. ⁽¹⁾; Del Toro Riera, M. ⁽¹⁾; Roig Quilis, M. ⁽²⁾; Macaya Ruiz, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽²⁾ Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona

O-108

DEFICIT DE NEUROTRANSMISORES, UNA CAUSA TRATABLE DE SÍNDROME RÍGIDO-ACINÉTICO PEDIÁTRICO (SRA)

Ortigoza-Escobar, J.D.; Molero, M.; Darling, A.; González, V.; Poo, P.; Ormazabal, A.; Armstrong, J.; Artuch, R.; García-Cazorla, Á.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

O-109

FORMA PAUCISINTOMÁTICA DEL SÍNDROME DE DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE GLUCOSA TIPO 1

Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Blanco Barca, O. ⁽²⁾; Amado Puentes, A. ⁽²⁾; Melcón Crespo, C. ⁽²⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽²⁾; Reparaz Andrade, A. ⁽²⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

O-110

VARIANTE DE WESTPHAL DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Losada Del Pozo, R.; Rodrigo Moreno, M.; Gavela Pérez, T.; Martínez González, M.; López Babin, L.; Soto Insuga, V.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

O-111

ENCEFALOPATÍA AGUDA NECROSANTE FAMILIAR: UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO CON IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.

Núñez-Enamorado, N. ⁽¹⁾; Camacho Salas, A. ⁽¹⁾; Simon De Las Heras, R. ⁽¹⁾; Martín Hernández, E. ⁽¹⁾; Berenguer Pulido, M. ⁽¹⁾; Villora Morcillo, N. ⁽¹⁾; Martínez De Aragon, A. ⁽¹⁾; García Hoyos, M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid; ⁽²⁾ Instituto de Medicina Genómica IMEGEN, Valencia.

**Viernes
13
Junio**

**16,00-
18,30**

HORA 16:00

SALA MERCURIO

Sesión 9: Neuromuscular /SN Periferico/ Trastorno del movimiento

Moderadores: Dr. Alfonso Verdu Pérez y Dra. Concha Robles Vizcaíno

O-112

MIOPATÍA CONGÉNITA MEGAONIAL CON DEPLECIÓN DEL ADNMT SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN CHKB

Dacruz Álvarez, D. ⁽¹⁾; Gómez Lado, C. ⁽¹⁾; Eirís Puñal, J. ⁽¹⁾; Fernández Rey, A. ⁽¹⁾; Pías Peleteiro, L. ⁽¹⁾; Pintos Martínez, E. ⁽²⁾; Beiras Iglesias, A. ⁽²⁾; Martínez Azorín, F. ⁽³⁾; Castro Gago, M. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ⁽²⁾ Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ⁽³⁾ Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Instituto de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid

O-113

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA A EN PARÁLISIS BRAQUIAL OBSTÉTRICA GRAVE

Gallardo García, R.; García Ron, A.; Blanco Lago, R.
Hospital Infanta Cristina, Parla

O-114

DISTONÍA FIJA TRAS TRAUMATISMO PERIFÉRICO

Molina Cambra, A.; Tomás Vila, M.; Marco Hernández, A.V.; Jurado Portero, J.C.; Del Río Marina, A.; Martínez Barona, S.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

O-115

FENOTIPO DE CINTURAS CON DIAGNOSTICO DE MIOPATIA MITOCONDRIAL

Peña Segura, J.L. ⁽¹⁾; Narbona García, J. ⁽²⁾; Idoate Gastearena, M. ⁽²⁾; Montoya Villarroya, J. ⁽³⁾; Fernando Martínez, R. ⁽¹⁾; Monge Galindo, L. ⁽¹⁾; Muñoz Albillos, M. ⁽⁴⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽⁵⁾; López Pison, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁽²⁾ Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona;

⁽³⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza, Zaragoza;

⁽⁴⁾ Hospital Obispo Polanco, Teruel; ⁽⁵⁾ Hospital San Juan de Dios, Barcelona

O-116

DESCRIPCIÓN DE NUEVA MUTACIÓN EN PACIENTE CON DYT-5

Castaño De La Mota, C. ⁽¹⁾; Losada Del Pozo, R. ⁽²⁾; Muñoz Jareño, N. ⁽¹⁾; Soto Insuga, V. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid

O-117

NEUROPATIA AXONAL GIGANTE (GAN). PRESENTACIÓN DE UN CASO ASOCIADO A MACROCEFALIA Y PUBERTAD PRECOZ, Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

López Lafuente, A. ⁽¹⁾; García-Navas Núñez, D. ⁽¹⁾; Gómez Marcos, A.M. ⁽²⁾; Polo Antúnez, A. ⁽¹⁾; González De Buitrago Amigo, J. ⁽¹⁾; Barros García, P. ⁽¹⁾; Tort I Cartró, C. ⁽¹⁾; Arroyo Carrera, I. ⁽¹⁾; Berrocal, I. ⁽³⁾; Bharucha-Goebel, D. ⁽⁴⁾; López Rodríguez, M.J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Servicio Neurofisiología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽³⁾ Servicio Rehabilitación. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽⁴⁾ NIH Clinical Center, Bethesda, Maryland

O-118

SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO POR MUTACIÓN DEL GEN CHRNE Y MIOPATÍA MULTIMINICORE: UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE

García Romero, M.D.M.; Esteban Rodríguez, M.I.; García Guixot, S.; Gómez De Andrés, D.; Huete Hernani, B.; López Sobrino, G.; Pascual Pascual, S.I.

Hospital La Paz, Madrid

O-119

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL NO-5Q: SÍNDROME DE RUDNIK-SCHÖNEBORN (HIPOPLASIA PONTOCEREBELOSA TIPO 1)

Sáez Sánchez, A.; Carrascosa Romero, M.C.; Gil Pons, E.; Pardal Fernández, J.M.; Bengoa Caamaño, M.; Lozano Setién, E.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete

**Viernes
13
Junio**

**16,00-
18,30**

O-120

MIOPATÍA GRAVE Y PROGRESIVA DE DEBUT EN LA INFANCIA POR DEPLECIÓN DEL DNA MITOCONDRIAL: IMPLICACIONES DEL GEN TK2

Domínguez Carral, J. ⁽¹⁾; Darling, A. ⁽¹⁾; Nascimento, A. ⁽¹⁾; Ortez, C. ⁽¹⁾; Jou, C. ⁽¹⁾; Jiménez-Mallebrera, C. ⁽¹⁾; Madruga Garrido, M. ⁽²⁾; Aguirre Rodríguez, J. ⁽³⁾; Martí, R. ⁽⁴⁾; Colomer, J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁽³⁾ Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería; ⁽⁴⁾ Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona

O-121

PARAPARESIAS ESPÁSTICAS EN PEDIATRÍA: UN RETO DIAGNÓSTICO

Sariego Jamardo, A. ⁽¹⁾; Ortez González, C.I. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾; Baas, F. ⁽²⁾; Darling, A. ⁽¹⁾; Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Ortigoza Escobar, J.D. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; Petanás Argemí, J. ⁽¹⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Academisch Medisch Centrum, Neurozintuigenlaboratorium, Amsterdam, Netherlands

O-122

ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE EMERY DREIFUSS: DESCRIPCIÓN DE 20 CASOS

Darling, A. ⁽¹⁾; Domínguez Carral, J. ⁽²⁾; Salazar, C.I. ⁽¹⁾; Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Ortigoza Escobar, D. ⁽¹⁾; Sariego, A. ⁽¹⁾; Rodríguez Díaz, I.M. ⁽¹⁾; Ortez, C. ⁽¹⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

O-123

TRASTORNO OROMOTOR GRAVE EN MIOPATIA CONGENITA DE INICIO NEONATAL POR MUTACION RECESIVA EN RYR1

Tormos Muñoz, M.A.; Torrent Vernatta, A.; Sánchez-Montañez García-Carpintero, A.; Martínez Sáez, E.; Olivé Plana, M.; Roig Quilis, M.; Macaya Ruiz, A.; Munell Casadesús, F.
Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona

O-124

DISTONIA Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO ASOCIADOS: DYT 11

Arrabal Fernández, L.M.; Medina Martínez, I.; García Gálvez, P.; Ruiz Molina, A.M.; Roldán Aparicio, S.; Martín García, J.A.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

O-125

ENFERMEDAD DE CHARCOT MARIE TOOTH EN UNA FAMILIA DE ETNIA GITANA: SIETE PACIENTES AFECTADOS POR DOS GENES DIFERENTES

García Romero, M.D.M.; García Guixot, S.; Gómez De Andrés, D.; López Sobrino, G.; Huete Hernani, B.; Pascual Pascual, S.I.
Hospital La Paz, Madrid

O-126

VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN TRES CASOS DE LA MISMA FAMILIA CON MUTACIÓN EN EL GEN BSCL2

García Romero, M.D.M.; García Guixot, S.; Gómez De Andrés, D.; López Sobrino, G.; Huete Hernani, B.; Pascual Pascual, S.I.
Hospital La Paz, Madrid

O-127

¿SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO? A PROPÓSITO DE UN CASO

Mazagatos Angulo, D.; Lorenzo Ruiz, M.; García Pérez, M.A.; Martínez Granero, M.Á.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

O-128

UN NUEVO CASO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL CON EPILEPSIA MIOCLÓNICA PROGRESIVA (SMA-PME) POR MUTACIÓN C.125C>T [PTHR42MET] EN EL GEN ASAH1

Sánchez-García, S. ⁽¹⁾; Morales Casado, M.I. ⁽¹⁾; Sevilla Castellanos, M.I. ⁽¹⁾; García Campos, Ó. ⁽¹⁾; Patón García-Donas, C. ⁽¹⁾; Verdú Pérez, A. ⁽¹⁾; Giralde, B. ⁽²⁾; Guerrero López, R. ⁽²⁾; Carrascosa Romero, M.C. ⁽³⁾; Serratos, J. ⁽²⁾
⁽¹⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital General Universitario de Albacete, Albacete

Viernes 13 Junio 18,30- 19,30	Exposición Becas SENEP
19,30- 20,30	Asamblea ordinaria de la SENEP
21,30- 23,30	Cena de Gala

SÁBADO, 14 DE JUNIO DE 2014

08,30- 10,00	MESA REDONDA INTERACTIVA 5: "Trastornos del movimiento. Parte 1" Moderadores: Dr. Emilio Fernández Álvarez y Dra. Susana Roldán Aparicio "Movimientos anormales en enfermedades metabólicas" Dr Roser Pons. <i>Neuropediatra. Hospital Pediátrico Agia Sofia. Atenas</i> "Movimientos anormales: diagnóstico diferencial según edades (tic, esterotipias, crisis mioclonicas....)" Dr. Jesús Eiris. <i>Neuropediatra. Hospital de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.</i> "Trastornos del movimiento sensibles a vitaminas" Dr. Belén Pérez Dueñas. <i>Neuropediatra. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona</i>
10,00- 11,30	Comunicaciones Orales HORA: 10:00 SALA PLUTON Sesión 10: Epilepsia III Moderadores: Dr. Gustavo Lorenzo Sanz y Dra. M^a Luisa Poch Olive O-023 ENCEFALOPATIA CON ESTADO EPILEPTICO DURANTE EL SUEÑO (SES – SINDROME DE PENELOPE): DESCRIPCIÓN DE 21 PACEINTES Ortigoza-Escobar, J.D.; Alonso-Colmenero, I.; Sans, O.; Sanmarti, F. <i>Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona</i> O-024 REGISTRO VÍDEO-EEG DE LAS CONVULSIONES NEONATALES: DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICO-ELECTROENCEFALOGRÁFICOS González Barrios, D.; González Campo, C.; Castro Conde, J.R.; Salvador Cañibano, M.; Villanueva Accame, V.; González Bravo, N. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Sábado
14
Junio

10,00-
11,30

O-025

EFFECTIVIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE ACTH A DOSIS BAJAS EN EL TRATAMIENTO DE UNA SERIE DE 22 PACIENTES CON SÍNDROME DE WEST

Roncero Sánchez-Cano, I.; Rekarte García, S.; Díaz Simal, L.; Málaga Diéguez, I.
Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

O-026

REVISIÓN DE SÍNDROME DE WEST EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ruiz Molina, A.M.; Medina Martínez, I.; García Gálvez, P.; Roldán Aparicio, S.; Martín García, J.A.; Arrabal Fernández, L.M.
Hospital Maternal Infantil Virgen de las Nieves, Granada

O-027

SÍNDROMES CON PUNTA-ONDA CONTINUA EN EL SUEÑO LENTO. REVISIÓN DE 11 CASOS.

Alarcón Martínez, H.; Martínez Salcedo, E.; De San Nicolás, D.; Ceán Cabrera, L.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Ortigosa Gómez, S.; Domingo Jiménez, R.; Puche Mira, A.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

O-028

CRISIS FEBRILES COMPLEJAS: ¿DEBEMOS CAMBIAR NUESTRO MODO DE ACTUACIÓN?

Martínez Cayuelas, E.; Herráiz Martínez, M.; Villaceros Hernández, L.; Ceán Cabrera, L.; Martínez Salcedo, E.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

O-029

LACOSAMIDA COMO TERAPIA AÑADIDA EN NIÑOS CON EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFANCIA CON PUNTAS CENTROTEMPORALES

Lara Herguedas, J.; Cazorla Calleja, R.; Iglesias Escalera, G.; López Pájaro, L.F.; Martínez Pérez, F.; Marín Serrano, M.E.
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid

O-030

MIOCLONÍAS PALPEBRALES CON AUSENCIAS Y CROMOSOMA 21 EN ANILLO

Smeyers Dura, P.; Roselló, B.; Orellana, C.; Barbero, P.
Hospital La Fe, Valencia

O-031

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE ESTATUS EPILÉPTICOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Hortigüela Saeta, M.M.; Conejo Moreno, D.; Gutiérrez Moreno, M.; Gómez Sáez, L.; Alamillo Estival, P.; Mirás Veiga, A.; Gómez Sáez, F.; Portugal Rodríguez, R.; Pérez Santaolalla, E.; Fernández De Valderrama Rodríguez, A.
Hospital Universitario de Burgos, Burgos

O-032

DIFERENTES SÍNDROMES EPILÉPTICOS CAUSADOS POR ANOMALÍAS EN EL BRAZO LARGO PROXIMAL DEL CROMOSOMA 15 (15Q11-Q13): PRESENTACIÓN DE 15 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Escobar-Delgado, T.; Carreras-Sáez, I.; Carral-Domínguez, J.; Gómez-Martín, H.; García-Peñas, J.J.; López-Marín, L.; Maraña-Pérez, A.; Ruíz-Falcó, M.L.; Pérez-Jiménez, A.
Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid

O-033

SÍNDROME DE RETT Y EPILEPSIA, NUESTRA EXPERIENCIA

Sardina González, M.D. ⁽¹⁾; Cáceres Marza, C. ⁽¹⁾; Galán Gómez, E. ⁽²⁾; Real Terrón, R. ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz; ⁽²⁾ Unidad de Genética Clínica, Badajoz; ⁽³⁾ Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría, Badajoz

Sábado
14
Junio

10,00-
11,30

HORA: 10:00

SALA URANO

Sesión 11: Malformaciones congénitas/ Neurocutáneas

Moderadores: Dra. M^a Isabel Lorente Hurtado y Dra. Montserrat Pons Rodríguez

O-129

HETEROTOPIAS NODULARES SUBEPENDIMARIAS DE ORIGEN AUTOSÓMICO RECESIVO

García Morin, M.; Muñoz Jiménez, L.; Bardón Cancho, E.; Vázquez López, M.; Miranda Herrero, C.; Barredo Valderrama, E.; De Castro De Castro, P.; Miguel Martín, B.; Garzo Fernández, C.

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Hospital Infantil Gregorio Marañón, Madrid

O-130

MANCHAS CAFÉ CON LECHE. INDICADOR DE PATOLOGÍA NEUROPEDIÁTRICA

Ruiz Miralles, R.; Carratalá Marco, F.; Pastor Ferrándiz, L.; Andreo Lillo, P.; Juste Ruiz, M.

Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante

O-131

POSIBLE COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA: UN MOSAICISMO POSTZIGÓTICO EN CRESTA NEURAL

Boronat Guerrero, S. ⁽¹⁾; Caruso, P. ⁽²⁾; Thiele, E. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Vall ´Hebron, Barcelona; ⁽²⁾ Massachusetts General Hospital, Boston

O-132

DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y RADIOLOGICA DE 18 PACIENTES CON AGENESIA COMPLETA DEL CUERPO CALLOSO

Ulate-Campos, A.; Natera-De Benito, D.; Fons-Estupiñá, C.; Domínguez-Carral, J.; Rebollo, M.; Muchart, J.; López-Sala, A.; Petanas-Argemí, J.; Ortigoza-Escobar, D.; Campistol, J.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

O-133

SCHWANNOMATOSIS VS NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2), DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PROSPECTIVO

García-Navas Núñez, D.; López Lafuente, A.; Llanos Alonso, N.; Vera Torres, M.; Martín Fernández, R.; Izquierdo Martín, A.; Lavilla, M.J.; Jiménez Pando, J.; Barros García, P. ; López Rodríguez, M.J.

Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres

O-134

ANÁLISIS INTEGRAL DEL SÍNDROME DE STURGE-WEBER: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE MÚLTIPLES VARIABLES ASOCIADAS

Maraña Pérez, A.I.; Ruiz Falcó Rojas, M.L.; Puertas Martín, V.; Domínguez Carral, J.; Carreras Sáez, I.; Duat Rodríguez, A.; Jiménez Echeverría, S.; Villalobos Reales, J.; Montesclaros Hortigüela, M.; Escobar Delgado, T.

Hospital Niño Jesús, Madrid

O-135

LISENCEFALIA: APROXIMACIÓN A LA GENÉTICA MEDIANTE EL PATRÓN RADIOLÓGICO

Calleja Gero, M.L. ⁽¹⁾; Duat Rodríguez, A. ⁽¹⁾; González Gutiérrez-Solana, L. ⁽¹⁾; López Marín, L. ⁽¹⁾; López Pino, M.Á. ⁽¹⁾; Pérez Jiménez, M.Á. ⁽¹⁾; Fernández Marmiesse, A. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

O-136

EPILEPSIA EN PACIENTES CON COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (CET): EXPERIENCIA DE 15 AÑOS

Ortigoza-Escobar, J.D.; Delgadillo-Chilavert, V.; Alonso-Colmenero, I.; Campistol, J.; Sanmarti, F.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

O-137

LIPOMAS INTRACRANEALES: NUESTRA EXPERIENCIA EN 23 AÑOS

Fuertes Rodrigo, C.; Martínez Faci, C.; Fernando Martínez, R.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Sábado
14
Junio

10,00-
11,30

O-138

EVEROLIMUS COMO TRATAMIENTO DEL ASTROCITOMA GIGANTOCELULAR ASOCIADO A LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Fernández Menéndez, A.; Casado Rojo, A.; Buenache Espartosa, R.; Lorenzo Sanz, G.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

O-139

ALTERACIONES EN LIS1 Y GENES AFINES, DE UNA FAMILIA CON TRES HIJOS AFECTOS DE EPILEPSIA Y MALFORMACIONES DEL SNC

Carratalá Marco, F. ⁽¹⁾; Botella López, A. ⁽²⁾; Andreo Lillo, P. ⁽¹⁾; Sánchez Ferrer, F.J. ⁽¹⁾; Martínez Pérez, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante; ⁽²⁾ Instituto de Neurociencias de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante

HORA: 10:00

SALA MERCURIO

Sesión 12: Patología del Neurodesarrollo/ TEA/ TDAH II

Moderadores: Dr. Daniel Martínez Fernández Mayoralas y Dra. M^a Antonia Grimalt Calatayud

O-073

RESPONDER ANALYSES FROM A HEAD-TO HEAD STUDY OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE AND ATOMOXETINE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Cardo, E. ⁽¹⁾; Coghill, D.R. ⁽²⁾; Hernández Otero, I. ⁽³⁾; Nagy, P. ⁽⁴⁾; Adeyi, B. ⁽⁵⁾; Anderson, C.S. ⁽⁵⁾; Cabellaro, B. ⁽⁶⁾; Civil, R. ⁽⁵⁾; Dittmann, R.W. ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Son Llätzer Hospital & Research Institute on Health Sciences, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ University of Dundee, Dundee; ⁽³⁾ University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime Hospital, Torremolinos, Málaga ⁽⁴⁾ Vadaskert Child and Adolescent Psychiatry Hospital and Outpatient Clinic, Budapest; ⁽⁵⁾ Shire, Wayne, USA; ⁽⁶⁾ Shire, Eysins, Switzerland; ⁽⁷⁾ University of Heidelberg, Mannheim.

O-077

POST HOC ANALYSES OF THE EFFICACY OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE FOLLOWING PREVIOUS TREATMENT WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER MEDICATION

Alda Díez, J.A. ⁽¹⁾; Banaschewski, T. ⁽²⁾; Hernández Otero, I. ⁽³⁾; Lecendreux, M. ⁽⁴⁾; Soutullo, C. ⁽⁵⁾; Zuddas, A. ⁽⁶⁾; Adeyi, B. ⁽⁷⁾; Civil, R. ⁽⁷⁾; Coghill, D.R. ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ University of Heidelberg, Mannheim; ⁽³⁾ University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime Hospital, Torremolinos, Málaga; ⁽⁴⁾ Robert-Debré University Hospital, Paris; ⁽⁵⁾ University of Navarra Clinic, Pamplona; ⁽⁶⁾ University of Cagliari, Cagliari; ⁽⁷⁾ Shire, Wayne, USA; ⁽⁸⁾ University of Dundee, Dundee

O-074

TRITANOPIA NO ASOCIADA A ACROMATOPSIA ¿NUEVO SÍNDROME? DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO

Prieto Oreja, L.; López Martínez, C.
Policlínica Andrea Regina, Algeciras

O-146

PATRONES DE FLEXOEXTENSIÓN DE RODILLA DURANTE LA MARCHA EN PACIENTES AMBULANTES CON PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA

Gómez-Andrés, D. ⁽¹⁾; Pulido-Valdeolivas, I. ⁽¹⁾; Martín-Gonzalo, J.A. ⁽²⁾; Rodríguez-Andonaegui, I. ⁽²⁾; Cinza-González, A. ⁽³⁾; López-López, J. ⁽⁴⁾; Pascual-Pascual, S.I. ⁽¹⁾; Rausell, E. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Escuela Universitaria de Fisioterapia ONCE-UAM, Madrid; ⁽³⁾ Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

O-075

CASO PROBLEMA. REGRESIÓN AUTISTA EN NIÑO DE 4 AÑOS

Martínez Faci, C.; Fuertes Rodrigo, C.; Montaner Ramón, A.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Sábado 14 Junio 10,00- 11,30	O-147 ENFERMEDADES LIMITANTES Y AMENAZANTES PARA LA VIDA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Fernández Ramos, J.; López-Laso, E.; Camino León, R. <i>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba</i> O-076 DÉFICITS DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN LOS NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) Sirera Conca, M.Á. ⁽¹⁾; Abad Mas, L. ⁽¹⁾; Mulas Delgado, F. ⁽²⁾ ⁽¹⁾ CEDECO RED CENIT, SL, Valencia; ⁽²⁾ INVANEP, Valencia O-148 SÍNDROME DEL NIÑO ZARANDEADO: IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN Bernardino Cuesta, B.; Procházková, M.; Fioravanti Rassat, V.; Cantarín Extremera, V. <i>Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid</i> O-149 REALIDAD DE UN CENTRO DE ATENCIÓN TEMPRANA DURANTE 2 AÑOS Carreras Sáez, I. ⁽¹⁾; Méndez Caba, J. ⁽¹⁾; Villanueva De Pablo, M. ⁽²⁾; Rico Mena, P. ⁽²⁾; Puertas Martín, V. ⁽¹⁾; López Marín, L. ⁽¹⁾; Gómez Martín, H. ⁽¹⁾; Escobar Delgado, T. ⁽¹⁾; Hortigüela Saeta, M.M. ⁽¹⁾; Jiménez Echevarría, S. ⁽¹⁾; Linares, M.A. ⁽¹⁾ ⁽¹⁾ Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid; ⁽²⁾ ARIS Atención Temprana, Madrid O-150 RESPUESTA TERAPÉUTICA A PIRIDOXINA Y PIRIDOSTIGMINA EN UN CASO PEDIÁTRICO DE POLINEUROPATIA PERIFÉRICA Y CRANEAL GRAVE POR VINCRISTINA Berenguer Potenciano, M.; Villora Morcillo, N.; Núñez Enamorado, N.; Pérez Alonso, V.; Camacho Salas, A.; Simon De Las Heras, R. <i>Hospital 12 de Octubre, Madrid</i> O-151 "CONNECTING THE GROWING BRAIN" (CONECTANDO EL CEREBRO EN DESARROLLO): LAS ENFERMEDADES NEUROPEDIÁTRICAS A TRAVÉS DE LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA García-Cazorla, À. ⁽¹⁾; Cortès-SaladelaFont, E. ⁽¹⁾; Alaman, R. ⁽¹⁾; Mas, M.J. ⁽²⁾; Duarte, S. ⁽³⁾; Alcántara, S. ⁽⁴⁾; Gorostiza, P. ⁽⁵⁾; Serra, J.M. ⁽⁶⁾; Rodrigues, P. ⁽⁷⁾; Ramos-Quiroga, J.A. ⁽⁸⁾; Bayès,À. ⁽⁹⁾ ⁽¹⁾ Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Xarxa Tecla, Tarragona; ⁽³⁾ Instituto de Medicina Molecular, Lisboa; ⁽⁴⁾ Laboratorio de Neurodesarrollo, UB, Barcelona; ⁽⁵⁾ Instituto de Bioingeniería de Cataluña, Barcelona; ⁽⁶⁾ Departamento Psicobiología, UB, Barcelona; ⁽⁷⁾ Mintlabs, Barcelona; ⁽⁸⁾ Dept psiquiatria, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽⁹⁾ Bomedical Research Institute. Hospital de Sant Pau, Barcelona O-152 REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN NIÑOS CON TCE MODERADO O GRAVE. ESTUDIO RANDOMIZADO: INTERVENCIÓN DIRIGIDA A PADRES, A NIÑOS MEDIANTE ROBÓTICA Y GRUPO CONTROL. RESULTADOS PRELIMINARES López-Sala, A. ⁽¹⁾; Palacio Navarro, A. ⁽²⁾; Callejón Póo, L. ⁽³⁾; Turón Viñas, M. ⁽⁴⁾; Sanz Palau, M. ⁽⁵⁾; Colomé, R. ⁽¹⁾; Boix, C. ⁽¹⁾; Sans, A. ⁽⁶⁾; Poo, P. ⁽¹⁾; Cardo, E. ⁽⁷⁾ ⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Unidad de Trastornos del Aprendizaje Escolar UTAE Institut Pediàtric Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽³⁾ Fundació Sant Joan de Déu i Neuro Esplugues-Centre de Rehabilitació Neurològica, Barcelona; ⁽⁴⁾ Fundació Sant Joan de Déu y Fundació Parc Taulí, Barcelona; ⁽⁵⁾ Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁶⁾ Neuropsicòloga Infantil.Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁷⁾ Hospital Sant Llàtzer. Neuropediatria, Mallorca
11,30- 12,00	Pausa/Café
12,00- 13,00	MESA REDONDA INTERACTIVA 5: "Trastornos del movimiento. Parte 2 " "Movimientos anormales en los trastornos del sueño: diagnóstico diferencial de las parasomnias" Dr. Oscar Sans Capdevila. <i>Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona</i> "Los trastornos oromotores" Dr. Manuel Roig. <i>Neuropediatra. Hospital Vall de d'Hebron. Barcelona</i>

Sábado 14 Junio 13,00- 13:30	Discusión
13:30	Acto de Clausura

SIMPOSIOS DE EMPRESA

Miércoles 11 de Junio 2014

De 17:45h a 20:00h

17:45h-18:30h SALA JUPITER: SIMPOSIO PARALELO LILLY

Título: Impacto del TDAH más allá de la infancia y de los síntomas nucleares

Moderador: **Dr. Cesar Soutullo Esperón**

. "Seguimiento clínico de aspectos emocionales, funcionales y a lo largo del día: Programa FOMA". **Dr. Joaquín Fuentes Biggi**

. "El TDAH a lo largo de la vida: impacto y necesidades evolutivas". **Dr. Javier Correas Lauffer**

18:00h-19:00h SALA PLUTON: SIMPOSIO PARALELO ABBVIE

Título: "Manejo respiratorio agudo del paciente neurológico. Relevancia de la infección por VRS"

16.45-16.50: Presentación e Introducción. **Dr. Alfonso Macaya**

16.50-16.10: Riesgo y gravedad de la infección por VRS en pacientes con enfermedad neurológica.

16.10-17.30: Líneas actuales de actuación en el manejo del paciente neurológico e infección respiratoria grave **Dr. Sánchez Solís**

17.30-17.40: Objetivos y Actualización del estudio de la SENEP.SENEP-EPI-2013-01: "Estudio Epidemiológico para evaluar la Gravedad de la Infección por VRS en pacientes con enfermedad neurológica severa". **Dra. Ana Felipe**

18:00h-19:00h SALA URANO: SIMPOSIO PARALELO GENZYME

Título: Enfermedades Raras, Síntomas Comunes

18.00 – 18.20h - Diagnóstico Precoz de las Enfermedades Lisosomales, y su tratamiento temprano.

Dr. Luis Gonzalez Gutiérrez- Solana, Servicio Neuropediatría. Hospital Niño Jesús

18.20 – 18.35h – Caso Clínico. **Dra. Laura López Marín**, Servicio Neuropediatría. Hospital Niño Jesús

18.35 – 18.50h – Caso Clínico. **Dr. Andres Nascimento Osório**, Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología. HSJD

18:30h-19:00h SALA MERCURIO: SIMPOSIO PARALELO: LABORATORIOS RUBIÓ

Título: "DAHYGEN. El primer grupo multidisciplinar sobre Genética y TDAH".

Moderador: **Dr. Fernando Mulas**. Neuropediatra, Director del Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP).

. "Presentación del Grupo DAHYGEN: objetivos y proyectos". **Dr. Alberto Fernández Jaén**, Neuropediatra. Jefe de la Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón Madrid. Centro de Atención a la Diversidad Educativa (CADE).

Madrid. **Dr. Daniel Martín**, Neuropediatra. Adjunto de la Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón Madrid. Centro de Atención a la Diversidad Educativa (CADE). Madrid.

. "Resultados encuesta opinión a especialistas que tratan pacientes pediátricos con TDAH". **Dr. Agustí Martí**, Director médico Clever Instruments

SIMPOSIOS PLENARIOS

Miércoles 11 de Junio 2014

De 19:00h a 20:00h

SIMPOSIO SHIRE

SALA PLENARIA - ACROPOLIS

Título: 'Lisdexanfetamina. El primer profármaco estimulante en TDAH'

Moderadora: Dra. Esther Cardo. Neuropediatra. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

19.00h. Necesidades no cubiertas en TDAH. **Dra. Esther Cardo**. Neuropediatra. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

19.10h. Elvanse. Eficacia en el control de los síntomas del TDAH. **Dr. David Coghill**. Psiquiatra infantil. Dundee University.

19.30h. Elvanse. Eficacia en calidad de vida en pacientes con TDAH. **Dr. Alberto Fernández-Jaén**. Neuropediatra. Hospital Universitario Quirón. Madrid

19.50h. Preguntas y discusión moderada por la Dra. Esther Cardo

20.00h. Conclusión.

Jueves 12 de Junio 2014

14:00h a 15:30h.

COMIDA SIMPOSIO ESTEVE

SALA PLENARIA - ACROPOLIS

Título: Zonisamida: Un nuevo Recurso Terapéutico en la epilepsia infanto-juvenil

Moderador: **Dr. Juan José García Peñas**. Coordinador Grupo de Epilepsia en la SENEP

14:00h Bienvenida y presentación. **Dr. Juan José García Peñas**. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

14:05h Zonisamida en la epilepsia pediátrica: Nuevas evidencias clínicas de eficacia y seguridad. **Dr. Francesc Xavier Sanmartí Vilaplana**. Hospital Sant Joan de Deu. Barcelona.

14:20h Aspectos clínicos prácticos del uso de Zonisamida en la práctica cotidiana. **Dr. Juan José García Peñas**. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

14:45h Discusión

15:00h Comida Cóctel

(*) A todos los asistentes se les invitará a una comida tipo cóctel servida en la terraza del hotel, (plazas limitadas)

Viernes 13 de Junio 2014

14:30h-16:00h.

COMIDA SIMPOSIO EISAI

SALA PLENARIA – ACROPOLIS

Título: Resolución de los problemas en epilepsia infantil

Moderador: Dr. Miguel Rufo Campos - Instituto Hispalense de Pediatría - Sevilla

14:30 - 14:50 h. Eficacia de perampanel y su manejo clínico por el neuropediatra - Dra. Patricia Smeyers Durá - Hospital Universitari i Politècnic La Fe - Valencia

14:50 - 15:10 h. Seguridad y tolerabilidad de perampanel un hito en neuropediatría - Dr. Juan José García Peñas - Hospital Infantil Universitario Niño Jesús - Madrid

15:10 - 15:30 h. Perampanel: paradigma de adherencia al tratamiento y politerapia racional de un FAE - Dr. José Luis Herranz Fernández- Universidad de Cantabria - Santander

15:30 -16:00 h. Discusión y conclusiones.

() La comida está incluida a todos los asistentes y será servida dentro de la sala durante el simposio. Plazas limitadas.*

Practical aspects of autism spectrum disorders

Daniel Davila, Roberto Tuchman

Corresponding author:

Roberto Tuchman, MD
Miami Children's Hospital Dan Marino Center
2900 South Commerce Parkway Weston, Florida

E-mail:

roberto.tuchman@gmail.com

Summary. Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental condition characterized by social-communicative deficits and by a pattern of restricted and repetitive behaviors and interests. The evaluation of a child for ASD follows similar guidelines to the evaluation of any child suspected of having a neurodevelopmental disorder. The clinical history and neurological exam are crucial in determining the diagnosis and guiding further neurological work up and interventions. Treatment considerations for children with ASD need to be individualized based on the clinical history, neurological examination, child developmental level, chronological age, family resources, and the presence/absence of co-morbidities. The most common and effective interventions for individuals with ASD are behavioral-educational interventions that target the core social communication deficits and behavioral disturbances. Pharmacological interventions for children with ASD are primarily used to treat the co-existing affective and behavioral disorders or to target specific symptoms such as inattention, hyperactivity, impulsivity, repetitive behaviors, aggressiveness, irritability, sleep disturbances, and seizures.

Key words. Autism spectrum disorders. Diagnosis. Etiology. Treatment.

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental condition characterized by social-communicative deficits and by a pattern of restricted and repetitive behaviors and interests. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) in DSM-5 [1], and the International Classification of Diseases (ICD), in the upcoming ICD-11, no longer include specific subtypes of ASD and have moved away from a categorical description to a developmentally based dimensional conceptualization of ASD [2]. The diagnosis of ASD is behaviorally based and there are no current neurobiological markers or specific neurological tests used to make the diagnosis. The term ASD includes a heterogeneous group of individuals with variable symptoms and prognosis. Conceptualizing ASD as a consequence of variation in levels of dysfunction in social communication and restricted repetitive patterns of behavior and interests, impacted by environmental, medical, genetic, and behavioral disorders and without a singular genetic, neural or cognitive explanation [3] goes a long way towards clarifying and defining the fuzzy boundaries and limitations of classification systems for ASD. A practical recommendation that follows from the understanding of the heterogeneity and dimensionality of ASD is that there is no one single treatment for all individuals with ASD.

In this this discussion we will focus on the practical aspects of ASDs as they apply to the child neurologist in the clinic. The questions we will attempt to answer are: 1) How does a clinician make a diagnosis and recognize children at risk for ASD in the office? 2) What are the etiological considerations and as such the practical clinical workup for a child with ASD or with suspected

ASD? 3) What are the interventions to consider in children diagnosed with ASD? In answering these questions we will discuss modifiers of ASD such as intellectual disability (ID) and discuss how etiologies impact prognosis and treatment. From a treatment perspective we will focus on what the child neurologist needs to know in about behavioral, educational and pharmacological interventions for children with ASD.

Diagnosing autism spectrum disorders

In clinical practice the evaluation of a child suspected of having ASD follows similar guidelines to the evaluation of any child suspected of having a neurodevelopmental disorder. The clinical history and neurological exam are crucial in determining the diagnosis and guiding further neurological work up and interventions. The developmental history should focus on non verbal communication skills, language development, social communication skills, peer to peer interactions, history of regression, and any behavioral concerns, with particular questions focused on repetitive or over focused behaviors and transitions from one activity to another. The medical history should focus on perinatal events, gastrointestinal concerns, sleep issues, or behaviors that may suggest seizures.

The neurological exam needs to be done within a developmental framework and the child needs to be observed both in a structured and unstructured environment. Observation of how the child plays and interacts with the environment around them, how they communicate verbally and non-verbally and whether they have shared attention should be noted. Examination of the child's skin looking for hypo or hyper-pigmented lesions is indicated. This should include a Wood's lamp examination when there is suspicion of tuberous sclerosis, as in the child who presents with seizures and ASD. Assessing tone, gait, reflexes and looking for any focal neurological signs is important as this will determine the extent of further neurological work up.

The DSM/ICD and the comprehensive diagnostic scales such as the Autism Diagnostic and Observation Scale (ADOS) and the Autism Diagnostic Interview (ADI) [4,5], are the gold standards for the diagnosis of ASD from a research perspective. However these instruments require specific training, are time consuming, and are not practical in the clinic. In addition there are other multiple instruments for the assessment of ASD that are parent, teacher, or clinician rated; the usefulness of these instruments varies and they do not replace clinical judgment. In practice, good clinical judgment, based on an understanding of ASD and guided by DSM criteria, is the most efficient and appropriate way to make a diagnosis of ASD [6]. As such, clinicians need to be fluent in the practical use of DSM criteria.

In the DSM-5 the two core domains used to diagnose ASD are: 1) persistent deficits in social communication and interaction across multiple domains and 2) restricted, repetitive patterns of behavior, interest, or activities. A major change in the present DSM criteria has been including language deficits within the broader social communication domain as well as using level of language function as a modifier to describe level of function in ASD. The conceptualization of ASD in the new DSM and upcoming ICD classification systems addresses the heterogeneity and dimensional nature of this group of disorders by the use of modifiers. The move away from subgroups that had appeared in previous versions of DSM/ICD is now replaced by specific descriptions of cognitive level, degree of language impairment, other neurodevelopmental or behavioral disorder such as ASD with ADHD, association with known medical, for example epilepsy, genetic for example Rett or Fragile X, or environmental contributors such as social deprivation, perinatal factors, or exposure to teratogens [7]. In addition, the DSM now includes catatonia as one of the specific conditions associated with ASD.

The domains that define ASD are dimensional and the degree of severity based on social communication impairments and restricted and repetitive pattern of behaviors are classified as requiring support, requiring substantial support, and requiring very substantial support. In addition, symptoms of ASD must be present in the early developmental period but they may not become fully apparent or manifested until social demands exceed the capacities of that individual. This latter

point is especially relevant in those with ASD and good intellectual skills, in whom the intellectual skills allow them to learn strategies that mask their social skills deficits.

Social communication deficits must include deficits in social emotional reciprocity, nonverbal communication, and developing, maintaining, and understanding relationships. The range of behaviors that define the domains of social emotional reciprocity include lack of social initiation, respond to social interactions, reduced sharing of interests with others, reduced emotional reciprocity, awkward or abnormal social interactions, and reduced or lack of conversational skills for developmental age. Deficits in non-verbal communication range from poor use of eye gaze and body language, to lack of gestures, facial expressions and other non-verbal communication skills. Deficits in developing and maintaining relationships include a wide-range of behaviors such as inability to make friends (despite wanting to), to an absence of interest in peers, to adapting poorly to new social situations.

The domain of restricted, repetitive pattern of behaviors, interest, or activities needs to be manifested by at least two of the following: 1) stereotyped or repetitive motor movements, use of objects, or speech (such as lining up toys, motor stereotypies, echolalia) 2) insistence of sameness, inflexible adherence to routines, or ritualized patterns of verbal and non-verbal behavior (such as not tolerating change and difficulty with routines to very narrow food interests and patterns of behavior such as rigid thinking) 3) highly restricted fixated interests that are abnormal in level of intensity or focus (such as perseverative preoccupation with objects or ideas), and 4) hyper-reactivity or hypo-reactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of the environment (such as adverse response to sounds, textures, smells, lights or indifference to pain).

Intellectual disability (ID) or global developmental delay (GDD) commonly overlap and co-exist with ASD. To make the diagnosis of both disorders the behavioral symptoms of ASD cannot be better explained by ID or GDD and the social communication skills should be below that expected for general developmental level. Intellectual disability is not part of the present diagnostic schema of ASD but it does account for the differences in subtypes of ASD which are noted when the groups are categorized based on IQ [8]. Recent epidemiological studies suggest that approximately 40 to 60% of children with ASD, depending on the subgroups of ASD included, have some degree of intellectual disability [9]. Intellectual ability is an important factor in moderating the expression of ASD [10]. It is a risk factor for the co-existence of ASD with other neurological disorders such as epilepsy [11], as well as a predicting outcome [12]. ASD with associated intellectual disability is more likely to be associated with a specific genetic disorder such as tuberous sclerosis and fragile x syndrome [13].

ASD symptoms may appear as in the first 12 to 24 months of life and may include lack of developmental or regression in non-verbal communication skills such as eye-to-eye gaze, facial expressions to regulate social interaction (affective reciprocity), responding to name, and pointing which all are early indicators of social communicative impairments [14]. There are screening instruments such as the infant and toddler checklist (<http://firstwords.fsu.edu/pdf/checklist.pdf>) and the modified checklist for autism in toddlers (www.m-chat.org) that can be used as early as 9 to 16 months of age, respectively. These instruments are helpful and the clinician should be familiar with their content and incorporate them with clinical judgment to identify infants and toddlers at risk for ASD [15]. Identification of these developmental milestones is crucial early on and should not be dismissed since they could indicate risk for ASD and that the child may benefit for preventive interventions.

Developmental trajectory should be evaluated as in 30% of children with ASD there is a regression of verbal and non-verbal communication skills, which occurs usually prior to 24 months of age [16]. Regression in ASD usually involves loss of social communicative behaviors. If other aspects are lost (motor skills) further neurological investigation should be prompted. In addition, if there is loss of well-established verbal language skills after 30 to 36 months of age, an epileptic encephalopathy workup should be considered [17].

Neurological workup of ASD

As discussed above, the diagnosis of ASD is a clinical diagnosis and is not based on any single test. Medical and neurological work up should reflect the findings on the history and clinical examination that support or suggest a specific etiology or co-existing medical condition. Clinical practice parameters addressing the reliability and usefulness of biological testing in children with ASD have been developed by the American Academy of Pediatrics (AAP) [18] and more recently by the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry [6]. These recommendations should not replace good clinical judgment and should be applied to each child with ASD as an individual.

There is consensus for assessment of hearing function in all children with ASD. In addition, a multidisciplinary approach with psychology, behavioral specialists, speech and language pathologists, and occupational therapists should be considered. In the same manner, consultations with gastroenterology, genetics, and other medical specialists should be driven by the clinical history and neurological examination.

In 2000 the recommendations from the American Academy of Neurology (AAN) were for genetic testing with high-resolution karyotype and DNA for fragile x syndrome if intellectual disability or dysmorphic features were present [19]. The AAN guidelines have not been updated and more recent recommendations from the American College of Medical Genetics (ACMG) from 2013 suggest that a “first tier” evaluation of ASD include a chromosomal microarray (CMA) and, in males, DNA testing for fragile x [20]. They recommend as part of “second tier” testing investigating all females with ASD for MECP2 and in males where there is a clinical suggestion of MECP2 involvement. The controversy surrounding genetic testing in children with ASD has revolved around the utility and cost of these examinations. The recommendations from the ACMG are based on their estimation that 40% of children with ASD will have a genetic abnormality based on their tier work up recommendations. On the other hand, the clinician must engage the family in a conversation about the pitfalls and practical benefits of genetic testing prior to ordering such tests. The extent of genetic or metabolic testing in children with ASD with or without ID depends on clinical findings obtained from the history and clinical examination and guidelines for genetic testing should not replace clinical judgment.

The use of the electroencephalogram (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI) is based on the clinical history and neurological exam and neither is currently considered part of the routine evaluation of every child with ASD. Clinical indication for an EEG in ASD is a suspicion of clinical seizures or significant regression of language. MRI should be considered if there are specific skin or dysmorphic features, focal neurological findings, microcephaly or macrocephaly especially if in association with global developmental delay or intellectual disability [21].

The clinical value of an EEG in a child with ASD without clinical convulsions is unclear and the determination of when to consider performing an is controversial [22]. There are no evidence-based guidelines for performing EEGs on children with ASD as there is insufficient evidence to recommend for or against the routine use of screening EEGs [23]. A high degree of clinical suspicion for epilepsy needs to be maintained for any child with language or autistic regression at any age but especially in those over the age of three with a regression in language. An individualized approach dependent on clinical symptoms and developmental progress is needed for determining the need for investigation with prolonged EEG studies.

Treatment considerations of ASD

Treatment considerations for children with ASD need to be individualized based on the clinical history, neurological examination, child developmental level, chronological age, family resources and available supports, and the presence/absence of co-morbidities. The clinical utility of structured, highly engaged and intensive, individualized treatments for those affected by ASD [24] is now well accepted. The most common and effective interventions for individuals with ASD are

behavioral-educational interventions that target the core social communication deficits and prominent behavioral disturbances that interfere with the acquisition of functional skills [25-28]. From a practical perspective, the clinician assessing a child with ASD should be familiar with the more common interventions such as applied behavioral analysis (ABA), pivotal response training, educational models, and speech/language and occupational therapy [15].

Pharmacological interventions for children with ASD are primarily used to treat the co-existing affective and behavioral disorders or to target specific symptoms such as inattention, hyperactivity, impulsivity, repetitive behaviors, aggressiveness or irritability, sleep disturbances, and seizures. Pharmacological agents have not been effective at treating the core symptoms of ASD nor have they been observed to change the developmental outcomes of children with ASD. Despite many clinical trials there are only two medications (aripiprazole and risperidone) approved for the treatment of irritability in children with ASD [29].

Antipsychotics are the most studied group of drugs used for ASD patients regarding efficacy and effectiveness [30]. Haloperidol has been previously studied for efficacy and safety but due to risk for extrapyramidal symptoms (EPS), studies have been more directed to atypical antipsychotics like risperidone and aripiprazole. Randomized controlled trials have been done to evaluate the effectiveness of risperidone and aripiprazole targeting challenging behaviors (irritability, aggression, self-injury, temper tantrums and rapid mood swings) as primary outcome [31-35]. These studies have shown a significant decrease in these symptoms on children with ASD, specifically in irritability, when compared to placebo groups. Adverse effects of these atypical antipsychotics include weight gain, sedation, and extrapyramidal effects.

Despite anecdotal reports, the role of antidepressants, specifically citalopram, escitalopram and fluoxetine, used to treat repetitive behaviors and of stimulants used to treat hyperactivity, there is insufficient evidence to suggest that these medications are effective [30]. Side effects, particularly “activation symptoms” including increased energy and decreased sleep, limit the practical use of these medications. Other medications such as alpha-2 adrenergic agonists have been less studied but are commonly used to treat over arousal and sleep issues in ASD. Melatonin has been found to be effective in sleep disorders in children with ASD and the use of this compound has been well reviewed [36-38].

Antiepileptic drugs (AED's) are administered widely to children with ASD with or without epilepsy [39]. The psychotropic mechanism of action of several AEDs is now well established and there is support for their role in treating children with epilepsy and co-existing mood and behavioral disorders [40-42]. Currently, there are no randomized control clinical trials that evaluate the effectiveness or efficacy of AEDs in children with ASD with or without epilepsy. From a clinical perspective the most commonly used medications in practice for children with ASD with or without epilepsy are valproic acid, lamotrigine, and levetiracetam. From clinical reports and some limited studies, these medications seem to be the most effective and tolerable AEDs for individuals with ASD [43]. In addition, there are no guidelines or evidence regarding the best treatment approach to a child with ASD without epilepsy but with an epileptiform EEG. Clinical experience suggests that treatment of these children would follow the same principles as treating a child without ASD [22].

Concluding key points

- The practical assessment of a child with ASD requires a comprehensive history focused on socio-communicative development and assessment of behavior.
- A developmental neurological exam focused on development of language, social cognitive function assessing parameters such as joint attention skills and verbal and non-verbal communication skills should be integrated with behavioral assessment.
- The neurological exam should focus on any findings that suggest the need for directed neurological work up.

- Beginning education of the parents regarding how they can modify behavior and develop social cognitive skills in their child should commence from the first visit.
- The most common interventions are psychosocial interventions that target the core social communication deficits and prominent behavioral disturbances that interfere with the acquisition of functional skills.
- Pharmacological interventions for children with ASD are primarily used to treat the co-existing affective and behavioral disorders or to target specific symptoms such as inattention, hyperactivity, impulsivity, repetitive behaviors, aggressiveness, irritability, sleep disturbances, and seizures.

References

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. 2013, Arlington, VA: American Psychiatric Association.
2. Lord, C., Jones, R.M., Annual research review: re-thinking the classification of autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2012, 53:490-509.
3. Happe, F., Ronald, A., The 'Fractionable Autism Triad': A Review of Evidence from Behavioural, Genetic, Cognitive and Neural Research. *Neuropsychol Rev* 2008.
4. Lord, C., Pickles, A., McLennan, J., et al., Diagnosing autism: analyses of data from the Autism Diagnostic Interview. *J Autism Dev Disord* 1997, 27:501-17.
5. Lord, C., Rutter, M., Goode, S., et al., Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord* 1989, 19:185-212.
6. Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., et al., Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014, 53:237-57.
7. Lai, M.C., Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., et al., Subgrouping the autism 'spectrum': reflections on DSM-5. *PLoS Biol* 2013, 11:e1001544.
8. Witwer, A.N., Lecavalier, L., Examining the validity of autism spectrum disorder subtypes. *J Autism Dev Disord* 2008, 38:1611-24.
9. Charman, T., Pickles, A., Simonoff, E., et al., IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med* 2011, 41:619-27.
10. Wilkins, J., Matson, J.L., A comparison of social skills profiles in intellectually disabled adults with and without ASD. *Behav Modif* 2009, 33:143-55.
11. Tuchman, R., Moshe, S.L., Rapin, I., Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain Dev* 2009, 31:95-103.
12. Eaves, L.C., Ho, H.H., Young adult outcome of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008, 38:739-47.
13. Jeste, S.S., Geschwind, D.H., Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nat Rev Neurol* 2014, 10:74-81.
14. Landa, R.J., Diagnosis of autism spectrum disorders in the first 3 years of life. *Nat Clin Pract Neurol* 2008, 4:138-47.
15. Harrington, J.W., Allen, K., The Clinician's Guide to Autism. *Pediatr Rev* 2014, 35:62-78.
16. Barger, B.D., Campbell, J.M., McDonough, J.D., Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord* 2013, 43:817-28.
17. Tuchman, R., CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS. *Epilepsia* 2009, 50 Suppl 7:18-20.
18. Johnson, C.P., Myers, S.M., Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007, 120:1183-215.

19. Filipek, P.A., Accardo, P.J., Ashwal, S., et al., Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000, 55:468-79.
20. Schaefer, G.B., Mendelsohn, N.J., Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013.
21. Shevell, M., Ashwal, S., Donley, D., et al., Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003, 60:367-80.
22. Tuchman, R., Alessandri, M., Cuccaro, M., Autism spectrum disorders and epilepsy: moving towards a comprehensive approach to treatment. *Brain Dev* 2010, 32:719-30.
23. Kagan-Kushnir, T., Roberts, S.W., Snead, O.C. 3rd, Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005, 20:197-206.
24. Howlin, P., Identifying effective interventions for young children with autism spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res* 2008, 52:817.
25. Howlin, P., Magiati, I., Charman, T., Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *Am J Intellect Dev Disabil* 2009, 114:23-41.
26. Eikeseth, S., Outcome of comprehensive psycho-educational interventions for young children with autism. *Res Dev Disabil* 2009, 30:158-78.
27. Dawson, G., Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol* 2008, 20:775-803.
28. Tonge, B.J., Bull, K., Brereton, A., et al., A review of evidence-based early intervention for behavioural problems in children with autism spectrum disorder: the core components of effective programs, child-focused interventions and comprehensive treatment models. *Curr Opin Psychiatry* 2014, 27:158-65.
29. Baribeau, D.A., Anagnostou, E., An update on medication management of behavioral disorders in autism. *Curr Psychiatry Rep* 2014, 16:437.
30. McPheeters, M.L., Warren, Z., Sathe, N., et al., A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011, 127:e1312-21.
31. McDougle, C.J., Scahill, L., Aman, M.G., et al., Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 2005, 162:1142-8.
32. Arnold, L.E., Farmer, C., Kraemer, H.C., et al., Moderators, mediators, and other predictors of risperidone response in children with autistic disorder and irritability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010, 20:83-93.
33. Findling, R.L., Mankoski, R., Timko, K., et al., A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *J Clin Psychiatry* 2014, 75:22-30.
34. Benton, T.D., Aripiprazole to treat irritability associated with autism: a placebo-controlled, fixed-dose trial. *Current psychiatry reports* 2011, 13:77-9.
35. Marcus, R.N., Owen, R., Kamen, L., et al., A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009, 48:1110-9.
36. Rossignol, D.A., Frye, R.E., Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011.
37. Guenole, F., Godbout, R., Nicolas, A., et al., Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: systematic review and discussion. *Sleep Med Rev* 2011.
38. Doyen, C., Mighiu, D., Kaye, K., et al., Melatonin in children with autistic spectrum disorders: recent and practical data. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011, 20:231-9.
39. Aman, M.G., Lam, K.S., Collier-Crespin, A., Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *J Autism Dev Disord* 2003, 33:527-34.

40. Di Martino, A., Tuchman, R., Antiepileptic drugs: affective use in autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol* 2001, 25:199-207.
41. Ettinger, A.B., Argoff, C.E., Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 2007, 4:75-83.
42. Ettinger, A.B., Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Neurology* 2006, 67:1916-25.
43. Frye, R.E., Rossignol, D., Casanova, M.F., et al., A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health* 2013, 1:31.

Correlato anatomoclínico en el TDAH

Alberto Fernández-Jaén ^a, Daniel Martín Fernández-Mayoralas ^a, Ana Laura Fernández-Perrone ^a, Beatriz Calleja-Pérez ^b, Mar Jiménez de la Peña ^c, Manuel Recio Rodríguez ^c, Jacobo Albert ^d, Sara López-Martín ^e

^a Sección de Neurología Infantil. Hospital Universitario Quirón Madrid.

^b Centro de Salud Doctor Cirajas. Atención Primaria. Madrid.

^c Unidad de Resonancia. Hospital Universitario Quirón Madrid.

^d Unidad de Mapeo Cerebral. Universidad Complutense de Madrid.

^e Departamento de Psicología Biológica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid.

Correspondencia:

Dr. Alberto Fernández Jaén

Hospital Universitario Quirón Madrid.

Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología.

Diego de Velázquez, 1. E-28024 Pozuelo de Alarcón (Madrid).

E-mail:

aferjaen@telefonica.net

Resumen. El desarrollo cortical diferencial, retrasado o aberrante en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) ha sido previamente constatado en la literatura. Tanto los estudios volumétricos cerebrales como los funcionales parecen vincular, entre otros, a los circuitos frontoestriales y el cerebelo con la etiopatogenia de este trastorno. Sin embargo, la heterogeneidad etiológica, clínica y evolutiva del TDAH dificulta el análisis relacional entre los hallazgos estructurales objetivados en la resonancia volumétrica cerebral con los perfiles sintomáticos o cognitivos de los pacientes afectos. Los estudios analizados muestran una relación significativa entre el volumen de algunas regiones frontales o del núcleo estriado, con la intensidad sintomática del TDAH o el control inhibitorio evaluado mediante escalas clínicas o tareas neuropsicológicas respectivamente. Sin embargo, los estudios relacionales son todavía escasos, y necesitamos estudios más amplios para evaluar el impacto de los hallazgos neuroanatómicos sobre el funcionamiento clínico-cognitivo de los pacientes con TDAH.

Palabras clave. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. TDAH. Neurobiología. Espesor cortical. RM funcional. Severidad. Cognición.

Introducción

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes [1]. Con carácter marcadamente biológico, se muestra significativamente variable desde el punto de vista clínico. Esta variabilidad clínica se puede manifestar por la combinación individual de los síntomas principales [1-3] y los asociados, los inherentes a la comorbilidad, a los derivados de la arquitectura genética y a los influenciados por diferentes factores ambientales [4,5].

Los síntomas característicos del TDAH suelen estar presentes en la edad preescolar, y mostrarse más disfuncionales en edades posteriores [6-10]. Todos los síntomas no estarán presentes en cada

caso, y con seguridad cambiarán con la edad [11,12]; aunque la intensidad de los síntomas nucleares tiende a atenuarse con los años, no por ello resulta menos invalidante. Por otra parte, la comorbilidad es frecuente –más la norma que la excepción– llegando en muchos casos a tener una relevancia clínica y terapéutica superior a la del propio TDAH [4,5,7]. Los trastornos del lenguaje y del aprendizaje lectoescritor son usuales y se añaden a las dificultades académicas secundarias a los síntomas propios del trastorno. Los trastornos del estado de ánimo o los trastornos de la conducta son frecuentes, y por sí mismos van a modificar la manifestación clínica del TDAH, su pronóstico, y por tanto su abordaje.

A la disparidad clínica de estos pacientes, debemos añadir la disfunción o patología familiar presente en una gran parte de estos casos. La presencia de un TDAH en uno de los padres, como otras patologías neuropsiquiátricas, especialmente en la esfera emocional, va a dificultar la evaluación sintomática del paciente. El estrés familiar, prácticamente constante, los conflictos de pareja y los sentimientos de autoculpabilidad de muchos de los padres condicionan la heterogeneidad clínica [10,13].

La marcada heterogeneidad clínica señalada, dificulta entre otros factores, la correspondencia de los síntomas del TDAH, con una o varias regiones específicas corticales que los expliquen. A la par, se han implicado diferentes genes en su etiopatogenia, principalmente aquellos implicados en la transmisión de señal, transporte o metabolismo catecolaminérgico [14-16]. La complejidad genética del TDAH es manifiesta y condicionada por la acción combinada de varios genes de efecto moderado, tanto en la clínica como en la comorbilidad, lo que añade si cabe más complejidad al entendimiento de la neurobiología de este trastorno y a su conocimiento genético-anatomoclínico.

Aspectos neuroanatómicos básicos

La neuroimagen ha aportado importantes hallazgos en el TDAH en los últimos años [17]. Particularmente, la neuroimagen y la genética, sugieren una disfunción del circuito fronto-estriatal que involucra a la CPF y a su relación con los núcleos de la base, tálamo y cerebelo como base fisiopatológica de este trastorno, por lo que muchos estudios se han centrado en este circuito [6, 18-20]. Son precisamente estos datos los que probablemente más condicionan la caracterización de los modelos cognitivos explicativos del TDAH [21].

Diversos estudios en niños con TDAH han documentado alteraciones en el lóbulo frontal, especialmente en la CPF, así como en el esplenio del cuerpo caloso, el núcleo caudado y el cerebelo [22,23]. El volumen cerebral total es un discretamente más pequeño en niños con TDAH que en controles [18,23-27] a expensas de una disminución del grosor cortical en estas áreas [28]. Aunque se ha descrito que dichas reducciones volumétricas son constatables en los cuatro lóbulos cerebrales [29], varios grupos han reportado reducciones predominantes en regiones anteriores [25,26,30], sobre todo en el hemisferio derecho [26,30-32], afectando especialmente a las áreas prefrontal y premotora [33,34]. Estas diferencias han podido demostrarse en pacientes *naïve*, por lo que dudosamente pueden ser atribuibles a los efectos de la medicación [29]. Por otro lado, atendiendo a la etiología del TDAH, los hallazgos estructurales pueden ser paradójica y radicalmente diferentes, como se ha podido observar en pacientes con fetopatía alcohólica [35].

Los primeros estudios volumétricos, parecían establecer un desarrollo cortical diferencial en los pacientes con TDAH. Los estudios de Shaw et al representan un avance importante en este campo; este grupo estimó el grosor cortical en más de 40,000 puntos del cerebro en 824 RM adquiridas prospectivamente en 223 niños con TDAH y 223 controles. Este grupo describió una fase de crecimiento del grosor cortical durante la infancia, seguido por otra fase de decrecimiento de dicho grosor durante la adolescencia. Se empleó como un índice de maduración cortical la edad a que se obtenía el mayor grosor cortical. El proceso madurativo progresaba de una forma similar en los niños con TDAH y controles. Sin embargo, se constató un retraso marcadamente significativo en la obtención de dicho pico a lo largo de casi todo el cerebro (especialmente en el lóbulo frontal) en los niños con TDAH respecto a los controles (7,5 años vs. 10 años respectivamente) [36].

Aunque la hipótesis del retraso madurativo coincide en gran medida con la variación y expresión clínica de los pacientes a lo largo de la edad, la persistencia sintomática en adultos [37-39], así como la constatación de alteraciones volumétricas en los mismos [40-42], dificulta la aceptación de esta hipótesis “madurativa”, al menos como la única explicación. Tratándose de un trastorno tan sumamente heterogéneo desde el punto de vista etiológico, probablemente puedan coexistir ambas situaciones, una madurativa (desfase en el desarrollo cortical) [36] y otra diferencial (desviación en el desarrollo cortical) [43].

Modelos neurocognitivos y neurobiológicos

Los modelos cognitivos que han intentado explicar la fenomenología clínica del TDAH son numerosos. Uno de los más destacados es el propuesto por Barkley, relacionado con un déficit en el control inhibitorio [44]; este modelo, argumenta el déficit de atención como una consecuencia de la disfunción ejecutiva, lo cual estaría en consonancia con los hallazgos diferenciales observados en la neuroimagen de los pacientes con TDAH, especialmente en la CPF. Sergeant y colaboradores formulan el modelo de la regulación del estado como hipótesis para explicar este trastorno; de nuevo define el TDAH como un trastorno disejecutivo dependiente del lóbulo frontal, pero con conexiones moduladoras con el sistema límbico, que se expresarían por problemas en la activación, regulación del esfuerzo y motivación [45,46]. La aversión a la demora de estos pacientes, llevó a Sonuga-Barke y colaboradores a establecer un nuevo patrón; éste defiende la preferencia de los pacientes con TDAH por estímulos que se acompañan de una gratificación inmediata y no retrasada en el tiempo; en este modelo, están implicadas las vías catecolaminérgicas que conectan el núcleo *accumbens* con diferentes regiones frontales [47-49].

A estos modelos, se han añadido modelos duales o de déficit múltiple [50,51]. Algunos son variantes o ampliaciones en el terreno disejecutivo de los anteriores, y otros tratan de explicar, bien los síntomas nucleares, bien la comorbilidad con los trastornos de la lectura o el solapamiento con los trastornos del espectro autista.

Desde una perspectiva más neurobiológica, distintos autores han establecido hipótesis diferentes para explicar la disfunción ejecutivo-atencional de estos pacientes [52]. La mayor parte de estos modelos implican a la CPF y a las vías catecolaminérgicas en la etiopatogenia del TDAH. Heilman y colaboradores postularon un tono dopaminérgico disminuido en los circuitos prefrontal-estriado [53]. Pliszka y colaboradores añaden al modelo anterior un papel relevante a las vías noradrenérgicas; la disfunción noradrenérgica del sistema atencional posterior, ubicado eminentemente en la corteza parietal superior, daría lugar a los problemas atencionales, mientras que el descontrol dopaminérgico del sistema atencional anterior (CPF y giro cingulado) generaría los problemas ejecutivos característicos del TDAH [54,55].

Con un papel importante de las vías noradrenérgicas, Arnsten y colaboradores proponen la disfunción de los receptores de noradrenalina en la CPF como el origen del déficit en el control inhibitorio de estos pacientes [56-58]. La inhibición desde el *locus coeruleus* estaría alterada por la alteración de los receptores señalados. Esta disfunción se relacionaría con la dificultad de la CPF para procesar los estímulos relevantes, suprimir los irrelevantes e inhibir el comportamiento.

Los modelos neurocognitivos y neurobiológicos tratan de explicar la fenomenología del TDAH desde el conocimiento de la clínica, la neuropsicología y neuroanatomía. La eclosión de los estudios genéticos moleculares en este trastorno debería condicionar la ampliación de estos modelos, a otros más globales que recojan esta perspectiva [59]. Adaptando modelos explicativos de otros trastornos del neurodesarrollo, los genes implicados en el TDAH condicionarían la estructura y funcionamiento de diferentes estructuras cerebrales, las cuales a su vez se expresarían, en un primer momento, a través de mecanismos cognitivos, que se traducirían finalmente en diferentes patrones de conducta [60]; el ambiente podrá intervenir o condicionar cualquiera de estos cuatro niveles (gen-estructura-mecanismos cognitivo-conductuales).

Correlato entre la neuroanatomía y la clínica

A pesar de la marcada heterogeneidad del TDAH, y de la población en general, la relación entre los síntomas de inatención o impulsividad, o incluso la misma cognición, con el desarrollo cortical parece evidente. En la población general, parece existir una relación inversamente proporcional entre los síntomas descritos, y el grosor cortical, total [61] o parcelar [62-64]. De forma contraria, se muestra patente la relación directa entre el grosor cortical y la ejecución cognitiva [65-68].

En el análisis relacional entre la neuroanatomía y la variación comportamental de niños y adolescentes sanos, Walhovd y colaboradores analizaron la RM cerebral de 106 individuos sanos, con edades comprendidas entre los 8 y los 19 años; para la evaluación clínica cuantificada, emplearon el “Strengths and Difficulties Questionnaire” [69], que entre otros dominios, recoge la hiperactividad/inatención y los problemas de conducta [62]. No encontraron relaciones significativas con el primer dominio, pero sí con los problemas de conducta. Objetivaron una relación inversa entre el espesor del CPF y supramarginal del hemisferio izquierdo, con los problemas de conducta. En el estudio realizado con 193 niños y adolescentes sanos, evaluados a través de la Child Behavior Checklist [70] se demostró igualmente una relación negativa clara entre el comportamiento agresivo y el espesor cortical del cortex cingulado anterior derecho [64].

Los estudios en adultos sanos han arrojado resultados similares [61]; un estudio realizado en 652 adultos sanos, auto-evaluados con la ADHD DSM-IV-TR Rating Scale para adultos [71], demostró una relación negativa entre el volumen cerebral total y la puntuación en dicha escala. La asociación fue más robusta para el dominio de inatención. En el apartado impulsividad-atención, el estudio realizado en Alemania con 32 adultos sanos y evaluados a través de la BIS 11 (Barrat Impulsiveness Scale) [72] demostró de nuevo una relación significativa entre el espesor cortical del giro frontal medial izquierdo y la atención; un mayor BIS attention score, reflejaba una mayor inatención y se relacionaba con un menor espesor cortical en esta región. De forma similar, el espesor cortical de los giros orbitofrontal y frontal superior, se relacionaron inversamente con los BIS motor and total scores [63].

Podemos trasladar estas relaciones a la población con TDAH. En el trabajo de Sowell y colaboradores, 27 niños y adolescentes diagnosticados de TDAH, fueron evaluados mediante RM cerebral y la severidad sintomática del trastorno, cuantificada a través de la ADHD Rating Scale [73]; este estudio confirmó la presencia de un volumen cerebral reducido especialmente más marcado en las porciones inferiores del córtex prefrontal dorsal bilateralmente [74]. Registraron un mayor volumen cortical en la región frontal superior de los pacientes con TDAH vs. Control, sin alcanzar significación estadística; paradójicamente sí que encontraron una relación positiva entre el volumen de esta región y la medida de hiperactividad; los volúmenes mayores se acompañaban de puntuaciones más elevadas en el apartado hiperactividad-impulsividad. Igualmente, estos mismos autores encontraron una relación significativa, en este caso, inversa, entre el volumen de la sustancia gris occipital y las medidas de inatención; a menor volumen, mayor era la inatención. Estos resultados fueron significativos, pero tipificados como preliminares por este grupo.

Desde un punto de vista evolutivo, los pacientes con TDAH parecen mostrar un adelgazamiento cortical más lento al final de la infancia o en la adolescencia [75]. Shaw y colaboradores, confirmaron que la intensidad de la hiperactividad-impulsividad, evaluada a través de la opinión de los padres, se relacionaba directamente con un adelgazamiento cortical más lento en las regiones corticales prefrontales, giro premotor/frontal medio, abarcando parte del cortex cingulado anterior, cortex orbitofrontal y giro frontal inferior derecho [75], así como otras regiones parieto-temporales (precúneo derecho, área parahipocampal derecha, giro temporal superior...). Esta relación se observó en pacientes con TDAH y en jóvenes con puntuaciones elevadas en el apartado hiperactividad-impulsividad del Conners' Parent Rating Scale [76], si bien los primeros mantuvieron a lo largo de la edad un patrón más lento de adelgazamiento cortical en estas áreas.

Esta relación entre la severidad sintomática y el espesor cortical, no se observó en el estudio de Mahone y colaboradores, realizado con preescolares, si bien se realizó tan solo con 13 pacientes y

sus controles pareados por edad y sexo [77]. En contrapartida, registraron una relación inversamente proporcional entre el volumen del núcleo caudado izquierdo, delineado manualmente, y la puntuación en el dominio hiperactividad-impulsividad del Conners' Parent Rating Scale [76]. En el estudio de niños, adolescentes y adultos, la intensidad de la inatención, la hiperactividad y la impulsividad, se ha relacionado de forma robusta y negativa con el espesor cortical del CPF derecho, más específicamente el área frontal superior o área 9 de Brodmann, según el reciente estudio de Almeida y colaboradores [41]. En los niños, esta región vinculada a la sintomatología cardinal del TDAH, se extendía al córtex frontal rostral. En un estudio más reciente del mismo grupo, estudiando 39 niños-adolescentes y 20 adultos con TDAH combinado, se señala una correlación negativa y significativa entre el número de criterios del DSM-IV-TR para el TDAH y el espesor cortical de todas aquellas regiones en las que el espesor cortical era mayor en el grupo control vs. Pacientes con TDAH, ampliándose esta relación a diferentes partes de todos los lóbulos derechos (p.e., en niños, la *pars opercularis* del lóbulo frontal, el giro temporal superior, el giro postcentral del lóbulo parietal o el cingulado posterior). En el sentido inverso, el desarrollo cortical de aquellas regiones en las cuales el espesor cortical en pacientes con TDAH era superior al grupo control, mostró una correlación positiva con el número de criterios clínicos del TDAH (p.e., en niños, la *pars triangularis* del lóbulo frontal, el giro temporal inferior, el precúneo del lóbulo parietal o el giro lingual del lóbulo occipital) [43].

Correlato entre la neuroanatomía y la cognición

En el apartado neuropsicológico, numerosos estudios han demostrado que los niños con TDAH tienden a mostrar perfiles cognitivos diferentes a los grupos control [78]. Muestran además mayores problemas atencionales, evaluables a través de diferentes test [79]; igualmente, los pacientes con TDAH muestran una peor ejecución en tareas de funciones ejecutivas, especialmente en aquellas relacionadas con la inhibición de respuesta, vigilancia, memoria de trabajo y planificación [80]. Esta característica cognitiva es persistente en el tiempo, con independencia de la remisión o persistencia sintomática [52,81].

El diferente desempeño en tareas cognitivas entre pacientes con TDAH y controles sanos, ha sido ampliamente estudiado a través de la resonancia funcional (fMRI) [20,82,83]. Los paradigmas más empleados a nivel cognitivo son aquellos relacionados con el control inhibitorio, la atención y el control de la interferencia. La fMRI sugiere anomalías locales en la activación cerebral, especialmente en el cortex prefrontal, el cingulado, y en menor medida, en el estriado, acompañadas de una activación anormal de amplias áreas cerebrales en el desempeño de funciones cognitivas en el TDAH, sugiriendo los variados déficits asociados con este trastorno [83, 84]. Los pacientes con TDAH parecen globalmente mostrar una menor activación de las regiones frontales, y una mayor activación de las parietales [83,85], bien como compensación, bien como expresión de un desarrollo madurativo retrasado o aberrante.

La relación entre el espesor cortical por áreas y la ejecución en tareas ha sido pobremente analizada [23]; Casey y colaboradores, demostraron una relación positiva entre la asimetría entre caudados, y los tiempos de reacción en una tarea de vigilancia; en la tarea de control inhibitorio, encontraron una relación negativa y significativa entre la precisión y el volumen prefrontal derecho [86]. De forma similar, McAlonan et al, encontraron una relación negativa entre el tiempo de reacción y el volumen del cingulado anterior, núcleo lenticular derecho y lóbulo temporal izquierdo; paralelamente demostraron una relación significativa negativa entre los tiempos de reacción al cambio y el volumen del núcleo lenticular derecho y del hemisferio cerebeloso izquierdo [87]. La peor ejecución en tareas atencionales se ha relacionado con un menor volumen de la sustancia blanca del hemisferio izquierdo, así como un peor control inhibitorio con la asimetría del núcleo caudado [88].

Limitaciones y conclusiones

Los estudios sobre espesor cortical en la población TDAH, no están exentos de ciertas limitaciones. La metodología y los procesos de automatización para el análisis del espesor cortical, son diferentes, como lo son los programas informáticos empleados. Las poblaciones clínicas son diferentes (inclusión de subtipos de TDAH, edades, variaciones genéticas poblacionales, comorbilidades...). Los estudios estructurales no evalúan el funcionamiento de la región cuantificada [89], ni la estructura anatómica o distribución neuronal (número o densidad neuronal, glía, mielinización intracortical...) [35]. De hecho, los estudios comparativos entre el espesor cortical y el funcionamiento cortical son escasos y de resultados contradictorios [89,90]. Por otro lado, el engrosamiento cortical fisiológico creciente hasta la pubertad, y decreciente posterior [91,92], dificulta el análisis comparativo entre diferentes estudios, realizados a diferentes edades. En la evaluación de la relación con la intensidad o severidad sintomática, se añade la variabilidad propia de la escala empleada, y quien la cumplimenta. Aunque el análisis longitudinal del desarrollo cortical y su correlato clínico es igualmente importante, la interferencia conocida de los tratamientos farmacológicos para el TDAH puede dificultar su interpretación.

Con independencia de las limitaciones apuntadas, a la vista de los resultados de los estudios señalados, parece observarse una relación particular entre la severidad clínica, la evolución y el pronóstico del TDAH con el espesor cortical de ciertas estructuras cerebrales. La severidad o intensidad clínica en el TDAH parece relacionarse negativamente con el espesor cortical de áreas frontales y positivamente con el espesor cortical de áreas parietales. Los síntomas cardinales del TDAH podrían ser la consecuencia de un menor desarrollo de ciertas regiones frontales, a expensas de un mayor desarrollo cortical parietal compensador (posible), o viceversa (menos probable). Igualmente, los escasos estudios sobre la correlación cognitiva, parecen insinuar un proceso neurofuncional anormal en regiones anteriores, sumado al efecto compensador parcial de áreas no frontales, o bien, un desarrollo neurocognitivo globalmente anómalo. Indudablemente, son necesarios más estudios, analizando poblaciones más amplias y categorizadas por edad, subtipo, comorbilidad., evaluando paralelamente la estructura y funcionamiento cerebral mediante RM volumétrica y fMRI; estas evaluaciones deberán acompañarse de perfiles cognitivos y ecológicos para estimar la verdadera repercusión de los hallazgos neuroanatómicos y funcionales sobre las variables clínicas en estos pacientes.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2013.
2. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. Organización Mundial de la Salud. CIE-10: trastornos mentales y del comportamiento : descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
4. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(2):147-58.
5. Steinhausen HC, Novik TS, Baldusson G, Curatolo P, Lorenzo MJ, Rodrigues Pereira R, et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006;15 Suppl 1:I25-9.
6. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Acta Pediatr Esp. 2010;68:227-34.
7. Rodríguez-Hernández PJ, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Pediatr Integral. 2011;15(8):766-75.

8. Pardos A, Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM. Habilidades sociales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2009;48 Suppl 2:S107-11.
9. Fernández Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. El niño hiperactivo. *JANO*. 2007;1767:27-34.
10. Albert-Bitaubé J, López-Martín S, Fernández-Jaén A, Carretié L. Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. *JANO*. 2009;1729:18-26.
11. Larsson JO, Larsson H, Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(10):1267-75.
12. Rucklidge JJ, Tannock R. Age of onset of ADHD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(5):496-7.
13. Wells KC, Epstein JN, Hinshaw SP, Conners CK, Klaric J, Abikoff HB, et al. Parenting and family stress treatment outcomes in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an empirical analysis in the MTA study. *J Abnorm Child Psychol*. 2000;28(6):543-53.
14. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
15. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(1):159-80.
16. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.
17. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2003;9(3):184-95.
18. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*. 2003;53(10):871-8.
19. Hewitt KN, Shah YB, Prior MJ, Morris PG, Hollis CP, Fone KC, et al. Behavioural and pharmacological magnetic resonance imaging assessment of the effects of methylphenidate in a potential new rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180(4):716-23.
20. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, García-Segura JM, Quiñones-Tapia D. Neuroimagen en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2010;50 Suppl 3:S125-33.
21. Artigas-Pallarés J. Modelos cognitivos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2009;49(11):587-93.
22. Lopez-Larson M, Michael ES, Terry JE, Breeze JL, Hodge SM, Tang L, et al. Subcortical differences among youths with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to those with bipolar disorder with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(1):31-9.
23. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1263-72.
24. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1361-9.
25. Castellanos FX, Giedd JN, Berquin PC, Walter JM, Sharp W, Tran T, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(3):289-95.
26. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, et al. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(7):607-16.
27. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;931:33-49.

28. Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del’Homme M, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(10):1014-22.
29. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*. 2002;288(14):1740-8.
30. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*. 1997;48(3):589-601.
31. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, et al. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(1):13-9.
32. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Toone B, Taylor E. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry*. 2005;162(6):1067-75.
33. Langleben DD, Austin G, Krikorian G, Ridlehuber HW, Goris ML, Strauss HW. Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl Med Commun*. 2001;22(12):1333-40.
34. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52(8):785-94.
35. Fernandez-Jaen A, Fernandez-Mayoralas DM, Quinones Tapia D, Calleja-Perez B, Garcia-Segura JM, Arribas SL, et al. Cortical thickness in fetal alcohol syndrome and attention deficit disorder. *Pediatr Neurol*. 2011;45(6):387-91.
36. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649-54.
37. Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 2012.
38. Bramham J, Murphy DG, Xenitidis K, Asherson P, Hopkin G, Young S. Adults with attention deficit hyperactivity disorder: an investigation of age-related differences in behavioural symptoms, neuropsychological function and co-morbidity. *Psychol Med*. 2012;1-10.
39. Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Eastaer S. A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One*. 2012;7(2):e31500.
40. Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(11):1122-34.
41. Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernandez-Bouzas A, Avila D, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(16):1214-23.
42. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*. 2007;17(6):1364-75.
43. Almeida Montes LG, Prado Alcantara H, Martinez Garcia RB, De La Torre LB, Avila Acosta D, Duarte MG. Brain Cortical Thickness in ADHD: Age, Sex, and Clinical Correlations. *J Atten Disord*. 2012.
44. Barkley RA. ADHD and the nature of self-control. New York: The Guilford Press; 1997.
45. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(1):7-12.

46. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1248-55.
47. Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Sembi S, Smith J. Hyperactivity and delay aversion –I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992;33(2):387-98.
48. Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Heptinstall E. Hyperactivity and delay aversion –II. The effect of self versus externally imposed stimulus presentation periods on memory. *J Child Psychol Psychiatry*. 1992;33(2):399-409.
49. Sonuga-Barke EJ, Williams E, Hall M, Saxton T. Hyperactivity and delay aversion –III. The effect on cognitive style of imposing delay after errors. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(2):189-94.
50. Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7):593-604.
51. Barkley RA. Executive functions : what they are, how they work, and why they evolved. New York: Guilford Press; 2012.
52. Schulz KP, Himmelstein J, Halperin JM, Newcorn JH. Neurobiological models of attention-deficit/hyperactivity disorder: a brief review of the empirical evidence. *CNS Spectr*. 2000;5(6):34-44.
53. Heilman KM, Voeller KK, Nadeau SE. A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*. 1991;6 Suppl:S76-81.
54. Pliszka SR, McCracken JT. Catecholamines in ADHD: a postscript. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):869-70.
55. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(3):264-72.
56. Arnsten AF. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci*. 1998;2(11):436-47.
57. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99(2):211-6.
58. Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(5):448-55.
59. Fernández-Jaén A, Fernández-Mayoralas DM, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2012;54 Suppl 1:S81-7.
60. Bishop DV, Snowling MJ. Developmental dyslexia and specific language impairment: same or different? *Psychol Bull*. 2004;130(6):858-86.
61. Hoogman M, Rijpkema M, Janss L, Brunner H, Fernandez G, Buitelaar J, et al. Current self-reported symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder are associated with total brain volume in healthy adults. *PLoS One*. 2012;7(2):e31273.
62. Walhovd KB, Tamnes CK, Ostby Y, Due-Tønnessen P, Fjell AM. Normal variation in behavioral adjustment relates to regional differences in cortical thickness in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012.
63. Schilling C, Kuhn S, Romanowski A, Schubert F, Kathmann N, Gallinat J. Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*. 2012;59(1):824-30.
64. Ducharme S, Hudziak JJ, Botteron KN, Ganjavi H, Lepage C, Collins DL, et al. Right anterior cingulate cortical thickness and bilateral striatal volume correlate with child behavior checklist aggressive behavior scores in healthy children. *Biol Psychiatry*. 2011;70(3):283-90.
65. Dickerson BC, Fenstermacher E, Salat DH, Wolk DA, Maguire RP, Desikan R, et al. Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *Neuroimage*. 2008;39(1):10-8.

66. Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T, et al. Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: evidence from voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2012;59(3):2899-907.
67. Karama S, Ad-Dab'bagh Y, and Brain Development Cooperative Group. Positive association between cognitive ability and cortical thickness in a representative US sample of healthy 6 to 18 year-olds. *Intelligence*. 2009;37(2):145-55.
68. Colom R, Karama S, Jung RE, Haier RJ. Human intelligence and brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(4):489-501.
69. Goodman A, Goodman R. Strengths and difficulties questionnaire as a dimensional measure of child mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(4):400-3.
70. Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. Burlington, VT: Dept. of Psychiatry, University of Vermont; 1991.
71. Kooij JJ, Buitelaar JK, van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiament PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med*. 2005;35(6):817-27.
72. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. 1995;51(6):768-74.
73. DuPaul GJ. ADHD rating scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation. New York: Guilford Press; 1998.
74. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362(9397):1699-707.
75. Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168(2):143-51.
76. Goyette CH, Conners CK, Ulrich RF. Normative data on revised Conners Parent and Teacher Rating Scales. *J Abnorm Child Psychol*. 1978;6(2):221-36.
77. Mahone EM, Crocetti D, Ranta ME, Gaddis A, Cataldo M, Slifer KJ, et al. A preliminary neuroimaging study of preschool children with ADHD. *Clin Neuropsychol*. 2011;25(6):1009-28.
78. Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, et al. Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *J Abnorm Child Psychol*. 2007;35(5):729-44.
79. Losier BJ, McGrath PJ, Klein RM. Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry*. 1996;37(8):971-87.
80. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1336-46.
81. Biederman J, Petty CR, Ball SW, Fried R, Doyle AE, Cohen D, et al. Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. *Psychiatry Res*. 2009;170(2-3):177-82.
82. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(10):1051-62.
83. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(5):674-89.
84. Bush G. Neuroimaging of attention deficit hyperactivity disorder: can new imaging findings be integrated in clinical practice? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):385-404.

85. Burgess GC, Depue BE, Ruzic L, Willcutt EG, Du YP, Banich MT. Attentional control activation relates to working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;67(7):632-40.
86. Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, et al. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(3):374-83.
87. McAlonan GM, Cheung V, Chua SE, Oosterlaan J, Hung SF, Tang CP, et al. Age-related grey matter volume correlates of response inhibition and shifting in attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;194(2):123-9.
88. Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Filipek P, Biederman J, Bekken K, Renshaw PF. Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(4):477-84.
89. Hegarty CE, Foland-Ross LC, Narr KL, Townsend JD, Bookheimer SY, Thompson PM, et al. Anterior cingulate activation relates to local cortical thickness. *Neuroreport*. 2012;23(7):420-4.
90. Rasser PE, Johnston P, Lagopoulos J, Ward PB, Schall U, Thienel R, et al. Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *Neuroimage*. 2005;26(3):941-51.
91. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*. 2007;17(7):1550-60.
92. Tamnes CK, Ostby Y, Walhovd KB, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Fjell AM. Neuroanatomical correlates of executive functions in children and adolescents: a magnetic resonance imaging (MRI) study of cortical thickness. *Neuropsychologia*. 2010;48(9):2496-508.

Papel de la lactancia materna en el desarrollo cerebral. ¿Hay una relación inversa?

Sergio Verd^a, Gemma Ginovart^b, Laia Turón^c

^a Servicio de Pediatría. ^b Unidad Neonatal. ^c Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Sergio Verd. Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Mas Casanovas, 90. E-08041 Barcelona.

Fax:

+34 971 466 825.

E-mail:

drsverd@gmail.com

Introducción. Diversos estudios han mostrado que la lactancia influye sobre el desarrollo cerebral. En este estudio, comentamos algunos problemas no resueltos de causalidad inversa. **Objetivo.** Determinar hasta qué punto el perímetro craneal al nacimiento predice el cese prematuro de la lactancia materna. **Desarrollo.** Los mejores resultados en capacidad cognitiva de los adultos y niños que han sido amamantados comparados con los que han recibido fórmula constituyen uno de los beneficios más reconocidos de la lactancia materna. Pero muchos autores argumentan que no son estudios robustos porque son de tipo descriptivo y, por ejemplo, no se puede desligar que la madre que amamanta tiene una conducta más interactiva hacia su bebé que la que da fórmula. Además, los modelos multivariantes han mostrado que los neonatos de perímetro craneal < p10 al nacer tienen especiales dificultades para iniciar y mantener la lactancia. **Conclusión.** El patrón oro para disipar estas dudas sería un ensayo aleatorizado, que no es ético ni factible.

Palabras clave. Neonato. Lactancia. Perímetro craneal. Volumen cerebral. Neurodesarrollo.

Breastfeeding and brain development, is breastfeeding a cause or an effect?

Background. Many studies have shown that breastfeeding may alter brain development. In this commentary, we discuss some unresolved methodological issues regarding the concept of reverse causation. This is not intended as a comprehensive literature review of this complex topic.

Objective. To determine whether head circumference at birth affect early breastfeeding discontinuation. **Development.** Among the most consistently reported benefits of breastfeeding have been higher results on IQ tests and other measures of brain development among children and adults who had been breastfed compared with those who were formula-fed. Despite the robustness of the reported findings, many observers remain unconvinced about the brain development benefits of breastfeeding because evidence is based almost entirely on observational studies. For instance, mothers exhibit more interactive behaviors toward their infants, including touching and gazing, as well as more affectionate responses during feeding at one and three months postpartum in comparison with formula-feeding mothers. Further, multivariate models have confirmed that the chance of exclusive breastfeeding continuation within week one of life was less in infants whose neonatal head circumference was < 33 cm (p10). **Conclusions.** The solution to these methodological problems is a randomized controlled trial, but randomization to breastfeeding versus artificial feeding is infeasible and unethical.

Key words. Neonate. Breastfeeding. Head circumference. Cerebral volume. Neurodevelopment.

Introducción

El perímetro craneal (PC) es una medición de alta fiabilidad y bajo coste que predice adecuadamente el volumen cerebral en el lactante y el niño preescolar.

Hace más de 40 años que se conoce la relación entre lactancia materna y desarrollo cerebral o cognitivo, tanto en neonatos sanos como prematuros. Trabajos más recientes muestran que hay factores intrauterinos que condicionan al mismo tiempo un peor crecimiento craneal y una peor lactogénesis. Aquí comentamos un estudio que muestra una relación inversa a la descrita clásicamente, en que el perímetro craneal disminuido antecede a un cese prematuro de la lactancia.

El presente estudio no pretende ser una revisión exhaustiva de la asociación compleja entre lactancia materna y desarrollo cerebral. Se trata de describir la dificultad con que nos encontramos para separar los papeles de la lactancia y el ambiente intrauterino sobre el desarrollo cerebral.

Estructura. Relación entre perímetro craneal y tamaño cerebral en lactantes

Buda estudió el volumen intracraneal en lactantes de diferentes edades y describió una relación lineal entre perímetro y volumen que sólo era aplicable para un estrecho rango de perímetros craneales mayores de 32 cm (1). En cambio, Winick encontró una relación cuadrática entre PC y peso cerebral en estudios necrópsicos de lactantes (2). Teniendo en cuenta que la relación entre el radio de un objeto y su volumen es cúbica, finalmente el grupo de Lucas describió la ecuación que mejor modela el peso cerebral en función del perímetro craneal, $\text{peso cerebral} = k \times \text{PC}^b$ / donde $b = 3,00$ para neonatos de peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y $b = 3,22$ para neonatos de peso bajo para la edad gestacional (BPEG) (3); es decir que para el mismo PC, los neonatos con BPEG tienen un cerebro mayor que los demás, esto se explica porque ya se había descrito que los espacios subdural y subaracnoideo son menores en esos neonatos (con BPEG) que en el resto (4). Con técnicas de resonancia magnética nuclear se ha descrito una relación directa entre PC (cm) y volumen cerebral (volumen intracraneal – volumen del LCR en cc) (5) o materia gris o materia blanca (cc) tanto en recién nacidos pretérmino (RNPT) a las 35 semanas de gestación (sg) (6) como a las 40 semanas de edad corregida (5).

El PC predice adecuadamente el volumen cerebral sólo hasta los 7 años porque a estas edades la circunferencia y el volumen crecen simultáneamente pero desde los 7 años y sobre todo desde la adolescencia, el volumen cerebral disminuye cuando el perímetro craneal crece o permanece estacionario (7).

Exactitud de la medición

Las diferencias de medición del PC están en el entorno de los 3 mm (8) sobre una media de 28,5 cm o 285 mm, lo que corresponde a un coeficiente de variación del 1,3% (9), lo cual no tiene trascendencia clínica. Las diferencias entre examinadores y para el mismo examinador se minimizan si se emplea cinta métrica de papel (10). Es una medición acreditada como rápida, barata y reproducible para la investigación clínica (11).

Función. Relación entre perímetro craneal y desarrollo cognitivo infantil

Hace más de cuarenta años que se sabe que la fase de crecimiento rápido del cerebro humano abarca desde el tercer trimestre de la gestación hasta poco después del primer cumpleaños (12). Al nacimiento el cerebro ha alcanzado el 25% de su peso definitivo y al año el 75% del mismo. En

consecuencia, durante este período el desarrollo cerebral es especialmente sensible a los agentes ambientales.

No hay relación entre PC a las 18 SG y posterior cociente intelectual global (CI), pero sí que existe una asociación robusta entre PC del recién nacido (RN) al término o al año de vida y desarrollo cognitivo posterior: el CI a los 4 años aumenta 2,4 puntos por cada incremento de una desviación estándar (SD) en PC del nacimiento y también aumenta 2 puntos por cada incremento del PC en una SD entre el nacimiento y el año de vida (13). Para neonatos con BPEG, mejora el pronóstico cognitivo a medio plazo si al año de vida ha habido una recuperación del PC por encima de -1,5 SD (14).

Nutrientes en la leche humana y desarrollo cerebral

Desde el punto de vista biológico se espera que exista una asociación entre lactancia materna y desarrollo cerebral óptimo porque la leche materna contiene ciertos nutrientes que son claves para el desarrollo cerebral. El cerebro es 60% lipídico y los ácidos grasos poliinsaturados son un componente mayor del mismo. En humanos, el primer año de vida es un período de rápido crecimiento encefálico, en que se deben incorporar al córtex cerebral importantes cantidades de ácidos araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA) (15), especialmente abundantes en leche humana (16). La biodisponibilidad de estos nutrientes en leche humana parece única porque en experimentos con babuinos recién nacidos alimentados con fórmulas suplementadas con ARA y DHA no se alcanza los niveles de estos ácidos grasos en corteza cerebral o cerebelo de los animales recién nacidos amamantados (17). Aunque sigue sin haber certeza de por qué la leche materna estimula el crecimiento y el desarrollo cerebral, el ARA y el DHA son los principales candidatos para dar una explicación satisfactoria.

Además, es posible que las fórmulas artificiales con altos contenidos de grasa y proteínas alteren el desarrollo de estructuras subcorticales como el núcleo caudado (18).

Lactancia materna y crecimiento craneal

Un estudio turco sobre 172 neonatos sanos y sin diferencias significativas de PC al nacer ha mostrado que al mes y a los seis meses de vida, el PC es significativamente mayor en lactantes con lactancia materna exclusiva (LME) tanto comparados con lactantes con lactancia mixta como con lactancia artificial, pero no a los 4 meses de vida (19). Un estudio japonés (20) ha confirmado recientemente estos resultados, se ha comparado el PC de 647 neonatos sanos alimentados con LME hasta los 4 meses de vida con el PC de las tablas de crecimiento de referencia del Japón, se ha visto que mientras que el PC del nacimiento es similar en los dos grupos, sólo en varones al mes de vida el PC es significativamente mayor en el grupo de LME al mes y los seis meses de vida, pero no a los 4 meses de vida.

En el prematuro (RNPT) hay un crecimiento acelerado del PC en las primeras semanas de vida que se ve acentuado por la lactancia materna y que contrasta con una caída en los percentiles de peso en esas mismas semanas (21). En un grupo de 489 RNPT ≤ 32 sg se ha visto que entre el nacimiento y la edad corregida de 40 semanas se pierde 1,4 desviaciones estándar de peso de media mientras que en el mismo período se gana 0,5 desviación estándar de PC. Los cambios de peso no están relacionados con la lactancia, la pérdida de peso neonatal es refractaria a los cambios de alimentación introducidos en este tiempo y está más en relación con la gravedad de la enfermedad del neonato. Pero los cambios de PC sí que están relacionados con la lactancia según una curva dosis-respuesta ya que a cada 1% de lactancia materna le corresponde un aumento de la puntuación z del PC entre 0 y 0,03. Además el crecimiento craneal se acelera más cuanto más pequeño era el PC al nacer de modo que hay una relación significativa inversa entre PC al nacer y aumento en puntuación z del PC desde el nacimiento hasta la edad corregida de 40 semanas ($r=-0,23$; $p=0,049$).

Lactancia materna y desarrollo cerebral

Isaacs (18) ha podido correlacionar el porcentaje de leche humana administrada a RNPT antes de su alta clínica con el volumen cerebral hacia los 16 años de edad, existe una fuerte correlación positiva ($r=0,7$; $p=0,001$) para neonatos varones entre sustancia blanca en la adolescencia y volumen de leche humana en el período neonatal; estas correlaciones son débiles para la sustancia gris y no significativas para las recién nacidas niñas. Esto va a favor de los estudios que apuntan a una mayor vulnerabilidad del cerebro de los varones prematuros, de modo que a los 12 años de vida todavía tienen menor volumen cerebral que los que nacieron a término, mientras que entre las niñas pretérmino y a término a los 12 años ya no se notan diferencias (22).

En un estudio poblacional de seguimiento de recién nacidos a término se ha visto que la lactancia materna exclusiva se asocia con mayor tamaño de los núcleos de la base y el tálamo, comparados con los lactantes de fórmula artificial exclusiva (23).

Lactancia materna y desarrollo cognitivo

Muchos estudios han asociado la lactancia materna con el desarrollo cerebral y el cociente intelectual a medio o largo plazo de los niños amamantados. En un meta-análisis de 1999, Anderson, después de realizar los ajustes adecuados, encuentra que la lactancia materna predice un aumento de 3 puntos en el CI de los RNAT y de 5 puntos en el de los RNPT (24). La mayoría de los estudios incluidos en este meta-análisis son estudios descriptivos sobre recién nacidos a término (RNAT) y sanos, varios de estos estudios muestran una curva de tipo dosis-respuesta, con mayores beneficios cognitivos cuanto más se prolonga la lactancia. Los estudios publicados desde entonces (25-27), con una sola notable excepción (28) van en la misma dirección que este meta-análisis. Estos estudios descriptivos han sido criticados porque es difícil desligar las características sociales y personales de las madres de la leche materna que proporcionan a sus bebés. Los beneficios del amamantamiento pueden derivar de comportamientos sutiles de las madres que son difíciles de medir e imposibles de controlar. Por ejemplo, en las madres lactantes se han contado más gestos afectivos, como mirar o acariciar, a sus bebés menores de tres meses que entre las madres que alimentan con fórmula (29,30); más aún, los bebés amamantados por madres deprimidas no presentan las alteraciones electroencefalográficas (hipoactividad frontal asimétrica, izquierda) que se encuentran en bebés alimentados con fórmula por madres deprimidas (31).

La solución encontrada a estos problemas de método ha sido diseñar estudios experimentales. Como no es ético asignar neonatos de modo aleatorio a lactancia materna o fórmula, en Bielorrusia han realizado un estudio en que, partiendo sólo de las madres que han decidido amamantar, se compara los resultados de las que lo hacen sin un apoyo especializado con las que amamantan con el programa de UNICEF de apoyo a la lactancia. A los tres meses, la tasa de LME en el grupo experimental era del 43% frente al 6% del grupo control. El grupo experimental obtuvo calificaciones significativamente más altas (entre 3 y 7,5 puntos) en todas las escalas de la prueba de inteligencia de Weschler a los 6 años de edad (32).

Cambio del perímetro craneal de variable dependiente a variable independiente

Hay al menos tres tipos de factores que limitan el desarrollo cerebral fetal y al mismo tiempo se asocian con especiales dificultades para iniciar la lactancia. El primero de ellos es el tabaco, hace más de 30 años que se sabe que fumar disminuye las concentraciones plasmáticas de prolactina (33) y que fumar durante el embarazo se asocia una menor producción de leche en el postparto (34). Curiosamente fumar durante el embarazo también se asocia con menor volumen cerebral y

cerebelar en el RNPT (35), además del conocido efecto dosis-dependiente de disminución del peso, la talla, la circunferencia abdominal y la circunferencia craneal del feto (36). En segundo lugar, la exposición *in utero* a glucocorticoides sintéticos se asocia con un menor crecimiento fetal, menor aumento de peso y de perímetro craneal (37). En este caso, también se ha visto que los corticoides antenatales administrados para mejorar la maduración pulmonar tiene un efecto adverso sobre el éxito de la posterior lactancia (38). Por último, hay datos a favor de que la testosterona libre ejerce una acción deletérea directa sobre la neurogénesis (39) y se sabe que los niveles altos de testosterona materna limitan el crecimiento del feto (40). Simultáneamente se sabe que uno de los papeles fisiológicos de la testosterona es limitar la estimulación estrogénica de la mama (41) y que los niveles de dehidroepiandrosterona en el tercer trimestre tienen una relación inversa con la duración de la lactancia (42).

Una vez revisados los agentes que son tan capaces de limitar el desarrollo cerebral como de inhibir la lactancia materna, nos planteamos la hipótesis, no estudiada hasta ahora, de que hubiera un cese precoz de la lactancia entre los neonatos con un perímetro craneal al nacimiento pequeño para su edad gestacional, inferior al p10 (≤ 33 cm). Estudiamos una muestra de conveniencia de 573 parejas madre-neonato, de la que se excluyeron los casos con diabetes gestacional u otra patología obstétrica, los partos pretérmino y los gemelares. En esta muestra se encontraron 41 casos (7% del total) con un perímetro craneal ≤ 33 cm al nacer, el análisis multivariante ($p \leq 0,02$) mostró que el abandono de la lactancia materna exclusiva durante las cuatro primeras semanas de vida fue mayor entre los neonatos con pc ≤ 33 cm al nacer que entre el resto (día 7: 34% vs 18%; día 14: 39 vs 24%; día 21 51 vs 30% y día 28: 51 vs 33%) (43).

Estudios futuros

Se han identificado unos factores hormonales y tóxicos que actúan *in utero*, desde antes de empezar la lactancia, limitando el crecimiento craneal. Estos factores tienen otras acciones, entre las que se cuenta la de dificultar el inicio y el mantenimiento de la lactancia. Es decir que una proporción significativa de los neonatos con un PC $< p10$ al nacimiento han estado en un medio intrauterino poco favorable para la lactogénesis postnatal.

Después del nacimiento, en prematuros el crecimiento craneal se acelera más cuanto más pequeño era el PC al nacer y este aumento del PC está relacionado con la lactancia según una curva dosis-respuesta. Los estudios descriptivos de que disponemos no nos permiten establecer en qué medida han contribuido al perímetro craneal alrededor del mes de vida, el ambiente intrauterino y la lactancia después del nacimiento (44,45).

La leche de banco puede ofrecer una oportunidad para ahondar en este campo porque sortea dos obstáculos que son inherentes a los estudios anteriores. Se administra como suplemento de la leche materna en una Unidad Neonatal a todos los niños a partir de la fecha en que se dispone de Banco de leche, con lo que los neonatos no reciben leche humana o artificial dependiendo de los factores hormonales feto-maternos, sino de una decisión absolutamente externa a ellos. Además, se da por sonda o tetina, igual que la fórmula, de modo que no se espera que se favorezca durante su administración el vínculo afectivo especial que se establece durante el amamantamiento.

Estos estudios tienen importancia para buscar la mejor alimentación de los RNPT porque la llamada paradoja de la lactancia ha mostrado indicios de que aunque hay menor aumento de peso de los RNBP alimentados con leche humana en las primeras semanas de vida, el PC está protegido (46) y el desarrollo neurológico es más favorable (47).

Conclusión

Por una parte se han identificado factores prenatales que limitan tanto el crecimiento craneal como la lactogénesis y, por otra parte, después del nacimiento el crecimiento craneal está relacionado con

la lactancia según una curva dosis-respuesta. Los estudios descriptivos de que disponemos no nos permiten establecer en qué proporción contribuyen al perímetro craneal alrededor del mes de vida, el ambiente intrauterino y la lactancia después del nacimiento.

Bibliografía

1. Buda BF, Rabe EF, Reed JC. Skull volume in infants, methodology, normal values and application. *Am J Dis Child* 1975;129:1171-76.
2. Winick M, Rosso P. Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children. *J Pediatr* 1969;74:774-78.
3. Cooke RWI, Lucas A, Yudkin PLA, Pryse-Davies. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. *Early Hum Dev* 1977;1:145-49.
4. Gruenwald P, Butleer NR, Alberman ED. Perinatal problems, the second report of the British Perinatal Mortality Survey;1969:141-169. Livingstone Ltd., London.
5. Cheong JL, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008; 121:e1534-40.
6. Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. *Pediatrics* 2003;111:939-48.
7. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics* 2002;33:239-41.
8. Johnson TS, Engstrom JL, Gelhar DK. Intra- and interexaminer reliability of anthropometric measurements of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:497-505.
9. Morgan C, McGowan P, Herwitker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics* 2014;133:e120.
10. Sutter K, Engstrom JL, Johnson TS, Kavanaugh K, Ifft DL. Reliability of head circumference measurements in preterm infants. *Pediatr Nurs*. 1997;23:485-90.
11. García-Alix A, Sáenz-de Pipaón M, Martínez M, Salas-Hernández S, Quero J. [Ability of neonatal head circumference to predict long-term neurodevelopmental outcome]. *Rev Neurol* 2004;39:548-54.
12. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child* 1973;48:757-67.
13. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 2006;118:1486– 92.
14. Claas MJ, De Vries LS, Koopman C, Uniken Venema MM, Eijssermans MJ, Bruinse HW, et al. Postnatal growth of preterm born children ≤ 750 g at birth. *Early Hum Dev* 2011;87:495-507.
15. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:189-94.
16. Gibson RA, Makrides M. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk: are they essential? *Adv Exp Med Biol*. 2001;501:375-83.
17. Diau GY, Hsieh AT, Sarkadi-Nagy EA, Wijendran V, Nathanielsz PW, Brenna JT. The influence of long chain polyunsaturate supplementation on docosahexaenoic acid and arachidonic acid in baboon neonate central nervous system. *BMC Med* 2005;23:11.
18. Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008;63:308–14.
19. Donma MM, Donma O. The influence of feeding patterns on head circumference among Turkish infants during the first 6 months of life. *Brain Dev* 1997;19:393–97.
20. Tanaka H, Ishii H, Yamada T, Akazawa K, Nagata S, Yamashiro I. Growth of Japanese breast-fed infants compared to national references and WHO growth standards. *Acta Paediatr*

2013;102:739-43.

21. Cockerill J, Uthaya S, Doré CJ, Modi N. Accelerated postnatal head growth follows preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F184–F187.
22. Kesler SR, Allan LR, Vohr BR, Watson C, Schneider KC, Katz KH, et al. Brain volume reductions within multiple cognitive systems in male preterm children at age twelve. *J Pediatr* 2008;152:513-20.
23. Herba CM, Roza S, Govaert P, Hofman A, Jaddoe V, Verhulst FC. Breastfeeding and early brain development: the Generation R study. *Matern Child Nutr* 2013;9:332–49.
24. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525–535.
25. Angelsen NK, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arch Dis Child* 2001;85:183-188.
26. Oddy WH, Kendall GE, Blair E, de Klerk NH, Stanley FJ, Landau LI, et al. Breast feeding and cognitive development in childhood: a prospective birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:81- 90.
27. Lawlor DA, Najman JM, Batty D, O’Callaghan MJ, Williams GM, Bor W. Early life predictors of childhood intelligence: findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:148- 62.
28. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006;333:945.
29. Kuzela A, Stifter C, Worobey J. Breastfeeding and mother–infant interactions. *J Reprod Infant Psychol* 1990;8:185–94.
30. Lavelli M, Poli M. Early mother-infant interaction during breast- and bottle-feeding. *Infant Behav Dev* 1998;21:667–84.
31. Jones NA, McFall BA, Diego MA. Patterns of brain electrical activity in infants of depressed mothers who breastfeed and bottle feed: the mediating role of infant temperament. *Biol Psychol* 2004; 67:103-24.
32. Kramer MS, Aboud F, Mirinova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and child cognitive development. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:578–84.
33. Nyboe Andersen A, Lund-Ardensen C, Falck Larsen J. Suppressed prolactin but normal neurophysin levels in cigarette smoking breastfeeding women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;17:363-68.
34. Vio F, Salazar G, Infante C. Smoking during pregnancy and lactation and its effects on breast-milk volume. *AJCN* 1991;54:1011-16.
35. Ekblad M, Korkeila J, Parkkola R, Lapinleimu H, Ataja L, Lehtonene L. Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. *J Pediatr* 2010;156:185-90.e1.
36. Reeves S, Bernstein I. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2008;3:719-30.
37. Davis EP, Waffarn F, Uy C, Hobel CJ, Glynn LM, Sandman CA. Effect of prenatal glucocorticoid treatment on size at birth among infants born at term gestation. *J Perinatol* 2009;29:731–37.
38. Henderson JJ, Hartmann PE, Newnham JP, Simmer K. Effect of preterm birth and antenatal corticosteroid treatment on lactogenesis II in women. *Pediatrics* 2008;121:e92-e100.
39. Estrada M, Varshney A, Ehrlich BE. Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *J Biol Chem* 2006;281:25492–501.
40. Carlsen SM, Jacobsen G, Romundstad P. Maternal testosterone levels during pregnancy are associated with offspring size at birth. *Eur J Endocrinol* 2006;155:365-70.
41. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, Belanger A, LaBrie F, Cheng C. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003;10:292–98.
42. Whitehouse AJ, Maybery MT, Hart R, Sloboda DM, Stanley FJ, Newnham JP, et al. Free testosterone levels in umbilical-cord blood predict infant head circumference in females. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:e73-7.

43. Verd S, Barriuso L, Gich I, Gutiérrez A, Nadal-Amat J, Carreras E. Risk of early breastfeeding cessation among symmetrical, small for gestational age infants. *Ann Hum Biol* 2013;40:146-51.
44. Verd S, Ginovart G. Breastfeeding and bigger brains. What comes first? *Matern Child Nutr* 2013;431-32.
45. Herba CM, Tiemeier H. Response to: Breastfeeding and bigger brains. What comes first? *Matern Child Nutr* 2013;9:433-34.
46. Maas C, Wiechers C, Bernhard W, Poets CF, Franz AR. Early feeding of fortified breast milk and in-hospital-growth in very premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2013;13:178.
47. Roze JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834.

Amnesia del desarrollo: hallazgos de neuroimagen

Anna Sans-Fitó

Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Esplugues de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Anna Sans Fitó. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

E-mail:

annasans@hsjdbcn.org

Se conoce como amnesia del desarrollo (AD) a un cuadro clínico caracterizado por una alteración específica de la memoria episódica (ME) asociado a pérdida de volumen del hipocampo debido fundamentalmente a anoxia en un momento en el cual el hipocampo aún no está totalmente desarrollado.

Vargha-Khadem y Gadian publicaron, bajo el término de AD, a un grupo de pacientes con nivel normal de inteligencia general que sufrían un trastorno de la memoria anterógrada, en especial de la memoria episódica (ME) con preservación de la semántica (MS), atribuible a patología hipóxico isquémica neonatal (1,2)

La ME es aquella que se refiere a la evocación de datos autobiográficos para acontecimientos acaecidos en un determinado contexto de lugar y tiempo. Por MS se entiende la adquisición, retención y utilización de conocimientos acerca del mundo en el sentido más amplio, es decir, de hechos, conceptos y vocabulario aunque no estén contextualizados en la experiencia individual. Este tipo de memoria está desprovista de referencias espaciales y temporales (3-5) Los dos tipos de memoria declarativa, MS y ME, se sustentan en estructuras cerebrales distintas. Solo la ME depende totalmente del hipocampo mientras que estructuras corticales próximas, como el córtex entorinal y perirrinal, sustentan la adquisición de nuevos conocimientos (MS) (3-5)

La alteración de la ME compromete actividades de la vida diaria como recordar una ruta, un mensaje, pertenencias, fechas y otros muchos acontecimientos cotidianos, que condicionan al individuo ya en la edad pediátrica pudiendo comprometer, además, una vida independiente en la edad adulta. (6,7)

El cuadro clínico de AD se ha relacionado con una afectación específica y bilateral del hipocampo visible por la existencia de lesión o alteración cuantitativa en los estudios volumétricos con resonancia magnética cerebral (RM). A diferencia del adulto, en el que la amnesia suele afectar a ME y MS por extensas lesiones en el lóbulo temporal, en la AD parece ser que la lesión estaría mucho más circunscrita al hipocampo (1,2, 8).

El hipocampo es una estructura muy vulnerable al daño en etapas precoces del desarrollo y concretamente en el periodo pre y perinatal. En la AD, en la que existe una inteligencia general preservada, se ha postulado que el grado de hipoxia-isquemia tal vez sea suficiente para producir un daño selectivo en el hipocampo, pero no para producir un daño cerebral más severo y generalizado que produzca un déficit global de las funciones cognitivas (1,2)

En las observaciones pacientes descritas por Varga-Khadem y Gadian, el estudio volumétrico cerebral mostró disminución bilateral de la densidad de la SG en hipocampo, putamen y tálamo posterior y cortex retrosplenico núcleo ventral del tálamo, patron descrito como atrofia secundaria a hipoxia-isquemia. La disminución del volumen del hipocampo en estos pacientes se ha estimado entre 30-54%. (1,2,10,11)

Como conclusión queremos destacar que en aquellos pacientes que han sufrido episodios de hipoxia-isquemia perinatal, las secuelas cognitivas pueden presentarse en forma de déficits de funciones específicas, como la AD, en presencia de una inteligencia general conservada. Es necesario tener en cuenta este aspecto en el seguimiento de estos pacientes y buscarlo sistemáticamente en la anamnesis. El desconocimiento de la AD, de reciente descripción, posiblemente sea la causa de que se infradiagnostique. De igual manera creemos que hay que valorar sistemáticamente la memoria en sus distintas modalidades en la exploración neuropsicológica de estos pacientes. También, en nuestra experiencia, en presencia de un TDAH, más prevalente cuando ha existido una patología perinatal, hay que descartar otros trastornos comórbidos si la inteligencia general es normal y el paciente no evoluciona favorablemente en el aprendizaje, a pesar de mejorar el resto de la sintomatología del TDAH con el tratamiento farmacológico. Todas nuestras observaciones y las de la literatura asisten a escuelas ordinarias pero precisan de adaptaciones y ayudas psicopedagógicas significativas. El diagnóstico de la AD lo más precoz posible permitiría poner en marcha las medidas educativas y de reeducación específicas. El seguimiento sistemático de los recién nacidos de riesgo neurológico hasta edades que superen los 4-6 años habituales en nuestro medio, así como la valoración de todas las funciones cerebrales superiores, mas allá de la práctica de una psicometría aislada, posiblemente permitiría el diagnóstico de déficits neuropsicológicos específicos como la AD. Su conocimiento y la puesta en marcha de las medidas psicoeducativas necesarias tienen que revertir en un mejor progreso y conducta adaptativa de estos pacientes.

Por último, en nuestra opinión, la ausencia de una alteración en la RM convencional no impide el diagnóstico de AD ante una historia clínica y perfil neuropsicológico característico. La resonancia magnética volumétrica, al alcance de pocos, probablemente deba limitarse a los estudios de investigación y no para la práctica clínica diaria.

Bibliografía

1. Vargha-Khadem F, Gadian D, Watkins K, Connely A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997; 277: 376-80 [erratum in: *Science* 1997; 277: 1117].
2. Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE, Porter DA, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 2000; 23: 499-507.
3. Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol* 1987; 6: 67-80.
4. Narbona J, Crespo N. Developmental amnesias. *Rev Neurol* 2002; 34 (Suppl 1): S110-4.
5. Soprano A, Narbona J. La memoria del niño. Barcelona: Elsevier-Masson; 2007.
6. López-Sala A, Sánchez-Fernández I, Colomé-Roura R, Baquero-Munera M, Boix-Lluch C, Sans-Fitó A. Learning difficulties as late sequel of neonatal insult. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1439-40.
7. Sans A, Colomé R, Boix C, Muchart J, Rebollo M, Guitet M, et al. Amnesia del desarrollo como secuela cognitiva focal de patología neonatal. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S29-38.
8. Mañeru C, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, Salgado-Pineda P, Bargalló N, Olondo M, et al. Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates. *J Neuroimaging* 2003; 13: 68-74.
9. Bindschaedler C, Peter-Favre C, Maeder P, Hirsbrunner T, Clarke S. Growing with bilateral hippocampal atrophy: from childhood to teenage. *Cortex* 2010; 8.
10. Varga-Khadem F, Salmond CH, Watkins KE, Friston KJ, Gadian DG, Mishkin M. Developmental amnesia: effect of age at injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10055-60.
11. Barkovich AJ, Hallam D. Neuroimaging in perinatal hypoxic-ischaemic injury. *Ment Retard Devel Disabil Res Rev* 1997; 3: 28-41.

Figura 1. Observación 6. Proyección coronal; secuencia FLAIR T2. Aumento de señal sugestiva de atrofia y esclerosis bilateral del hipocampo.

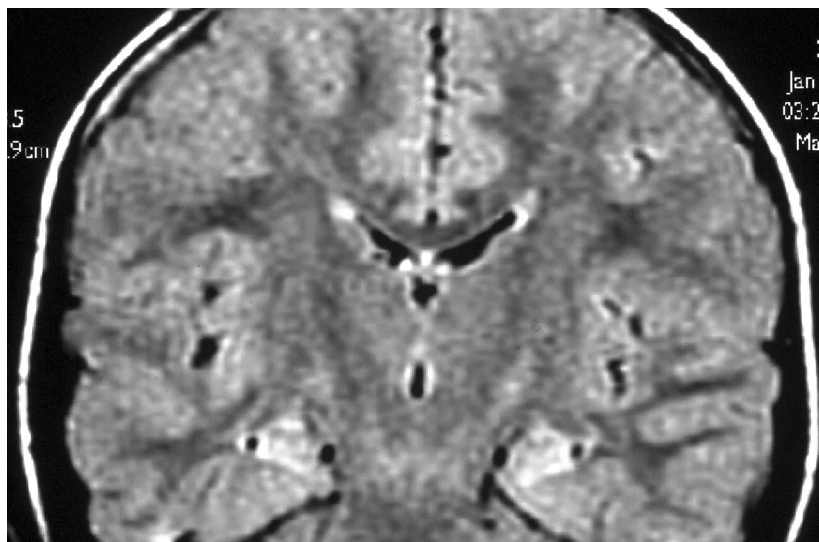
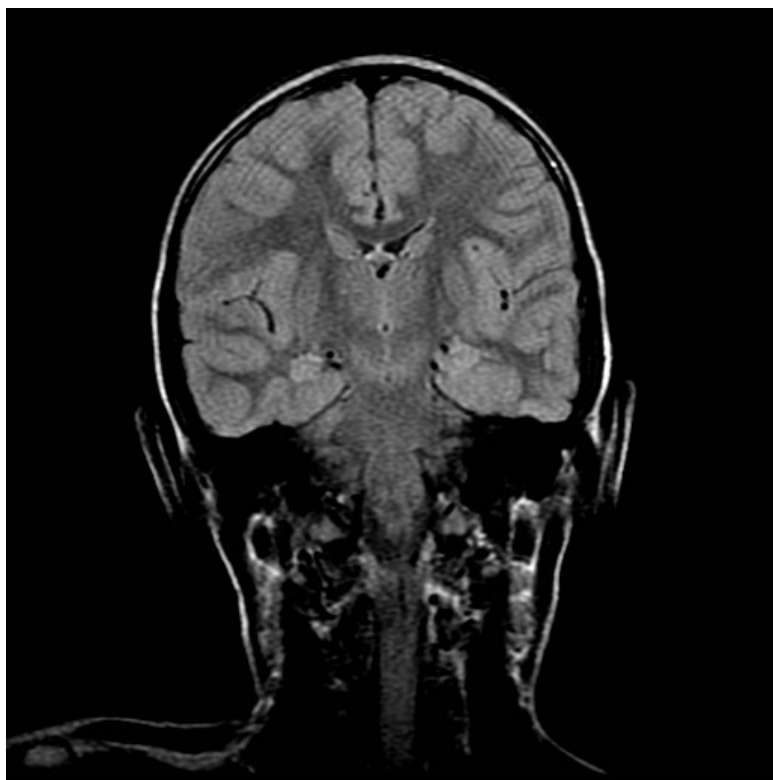


Figura 2. Observación 2. Proyección coronal; secuencia FLAIR T2. Aumento de señal bilateral en el hipocampo.



Comunicación neuronal y metabolismo sináptico en epilepsia infantil

A. García-Cazorla^{a,b,c}, E. Cortès-Saladela^{a,b,c}, S. Duarte^{c,d}

^a Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. ^b CIBERER. Instituto de Salud Carlos III. Barcelona. ^c Laboratorio de Metabolismo Sináptico. Fundación Sant Joan de Déu. Barcelona. ^d Servicio de Neuropediatría. Hospital D. Estefânia. Centro Hospitalar Lisboa Central. Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Correspondencia:

Dra. Àngels García-Cazorla. Servicio de Neuropediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

E-mail:

agarcia@hsjdbcn.org

Introducción. Los conocimientos que la neurociencia básica y el neurometabolismo están aportando en epilepsia pediátrica, y en concreto en mecanismos de comunicación sináptica, son rápidamente crecientes. Existe, no obstante, una desconexión entre estos avances y una visión que los integre de manera global y en la práctica clínico-terapéutica. **Objetivo.** Proponemos ofrecer una visión integradora de los diferentes mecanismos moleculares y metabólicos que se conocen y postulan en epilepsia pediátrica, y sugerimos conceptos como el de ‘metabolismo sináptico’ y ‘fenotipos sinápticos’, como herramientas útiles para desarrollar este enfoque. **Desarrollo.** Revisamos los estudios más destacados que intentan explicar las características esenciales de la comunicación sináptica en el cerebro en desarrollo, a través de diferentes moléculas, básicamente proteínas sinápticas, canales iónicos (cotransportadores de cloro, sodio y potasio), la compartimentalización pre y postsináptica, y los principales actores metabólicos (neurotransmisores, metabolismo energético, factores de crecimiento y lípidos). A partir de esta combinación de mecanismos biológicos sugerimos ejemplos de ‘fenotipos sinápticos’ en dos casos concretos de epilepsia genética (SCN1A) y metabólica (epilepsia con respuesta a la piridoxina). **Conclusiones.** Una perspectiva holística, entendiendo la diversidad de elementos relacionados y que suceden en determinados momentos del neurodesarrollo, puede ayudarnos a delinear fenotipos, vías de metabolismo sináptico y conectividad cerebral, que faciliten no sólo la comprensión de la fisiopatología, sino nuevas aproximaciones terapéuticas en epilepsia pediátrica. **Palabras clave.** epilepsia infantil, sinapsis, metabolismo sináptico, neurotransmisores, metabolismo energético, lípidos sinápticos

Introducción

Estamos asistiendo a una época fascinante del desarrollo de la neurociencia. Uno de los terrenos que está cobrando especial relevancia es el de la comunicación sináptica, la cual se establece como la base funcional de muchos mecanismos cerebrales. Sin ir más lejos, el premio Nóbel de Medicina del pasado año 2013, fue concedido a tres investigadores (Rothman, Schekman y Südhof) por sus descubrimientos en la maquinaria que regula el tráfico vesicular, el cual es uno de los sistemas principales de transporte y comunicación neuronal. Si llevamos esta compleja y extensa área del conocimiento neurocientífico al terreno de la práctica en neuropediatría, nos encontramos con muy diversas enfermedades, de origen variado y sintomatología heterogénea, pero con el elemento

común de presentar mecanismos alterados en funciones biológicas esenciales que las células nerviosas utilizan para comunicarse. Probablemente la inmensa mayoría de las enfermedades neuropediátricas que se manifiestan con epilepsia, trastornos neuropsiquiátricos, discapacidad intelectual o trastornos del movimiento, presentan disfunciones sinápticas ya sea de manera primaria o secundaria. Sería interesante aproximarnos a la epilepsia pediátrica desde la perspectiva de la comunicación sináptica y aunar conocimientos metabólicos y de la biología celular para diseñar nuevas aproximaciones fisiopatológicas y terapéuticas. De este modo, abordaríamos cuestiones como las siguientes: ¿es posible definir vías metabólicas de comunicación sináptica?, ¿podemos relacionar estas vías con una sintomatología o respuesta al tratamiento en particular?, ¿de qué modo estas vías anómalas implican una conectividad cerebral diferente, es decir, podemos relacionar la disfunción de la conectividad a nivel celular con el establecimiento de determinados circuitos aberrantes?, ¿cómo esta aproximación puede influir en nuevas clasificaciones y aproximaciones terapéuticas?

Objetivo

Las autoras de esta revisión desarrollan su trabajo en el ámbito de las enfermedades neurometabólicas, la epilepsia y la investigación en neurociencia pediátrica. El objetivo fundamental que nos proponemos en este artículo es establecer vínculos de conexión entre estas áreas y establecer enfoques más ‘integradores’ a la hora de entender la epilepsia infantil, lo cual también podría ser aplicado a otras enfermedades que aparecen durante el neurodesarrollo. Es de especial interés conocer el metabolismo de la comunicación neuronal, e introducir un nuevo concepto, el de ‘metabolismo sináptico’, así como intentar una aproximación de estudio a partir de la descripción de ‘fenotipos de comunicación sináptica’. Para ello es imprescindible que el neuropediatra despierte su interés en realizar una formación continuada en neurociencia, la cual es una herramienta fundamental para entender el rumbo que ya en el presente y sobre todo en el futuro, tomará la neurología pediátrica. Así pues, esta revisión parte de conceptos esenciales como las peculiaridades de la comunicación sináptica en el cerebro en desarrollo, para avanzar hacia ideas y puntos de vista diferentes a la hora de entender y estudiar la epilepsia infantil.

Comunicación sináptica y epilepsia en el cerebro en desarrollo

El cerebro inmaduro es hiperexcitable debido al comportamiento especial de la neurotransmisión gabérgica en las etapas iniciales del desarrollo, la hiperexpresión de receptores glutamatérgicos y la falta de un control inhibitorio eficaz [1]. Estos aspectos básicos pueden ser desglosados a nivel sináptico. La sinapsis es la unidad funcional de comunicación neuronal y corresponde a un área especializada. A nivel presináptico posee un sistema que permite la liberación ultrarrápida (‘submilisegundos’) del neurotransmisor, a través de una maquinaria secretora que condiciona el proceso de exocitosis cuando un potencial de acción invade el terminal nervioso [2]. A nivel postsináptico, la sinapsis presenta acúmulos de receptores que están conectados mediante proteínas que producen señales intracelulares. Los compartimentos pre y post-sinápticos están unidos a través de moléculas de adhesión celular que suelen ser proteínas transmembrana, las cuales se hallan acopladas a la maquinaria de liberación presináptica o bien a los receptores postsinápticos. A continuación mencionaremos algunos factores clave que pueden verse afectados durante el neurodesarrollo en este proceso de comunicación sináptica, y dar lugar a fenómenos epilépticos.

Cotransportadores de cationes y cloro (NKCC1/KCC2)

Estos cotransportadores son cruciales en el control del gradiente electroquímico de cloro que se requiere para la hiperpolarización postsináptica mediada por los receptores GABA A y de glicina .

La familia de cotransportadores de $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ (NKCCs) aumentan la concentración de cloro intracelular $[\text{Cl}^-]_i$ y los cotransportadores de K^+Cl^- (KCC1) normalmente disminuyen el $[\text{Cl}^-]_i$. El gradiente de cloro resultante determina la respuesta de la neurona al GABA. Durante el desarrollo cerebral de los mamíferos, la expresión funcional de KCC2 presenta un crecimiento dramático determinando un cambio de la respuesta gabérgica, que pasa de excitatoria a inhibitoria [3]. (Figura 1). Trastornos en este proceso se han descrito en las convulsiones neonatales [4] y en muy diversos problemas del neurodesarrollo que pueden presentar epilepsia como la esclerosis tuberosa [5] y el síndrome X Frágil [6]. Tras describir la posibilidad de detectar proteínas sinápticas en el líquido cefalorraquídeo [7], nuestro grupo ha reportado también que este proceso está alterado en el síndrome de Rett [8]. Por otra parte disponemos de datos aún no publicados, que muestran que estas alteraciones también se hallan presentes en un grupo de pacientes con síndrome de Ohthara (Duarte et al, 2014 unpublished). Este mecanismo, el cual condiciona la funcionalidad del receptor GABA A y del equilibrio excitatorio/inhibitorio cerebral, parecería ser un determinante esencial del neurodesarrollo, susceptible de ser afectado por muy diversas causas (genéticas y adquiridas) potencialmente generadoras de epilepsia y otros síntomas neuropediátricos como el autismo [9].

Maquinaria de liberación presináptica

Las vesículas sinápticas (SVs) son repositorios de neurotransmisores (NTs) y se reciclan localmente en las terminales nerviosas tras la exocitosis [10]. Estas vesículas se fusionan (por un mecanismo dependiente de Ca^{2+}) con la membrana plasmática y como consecuencia los NTs son liberados para propagar señales químicas entre las neuronas. Las SVs muestran una relación proteínas/lípidos extremadamente alta [11]. Las proteínas constituyen más del 60% de la masa total de las vesículas, sugiriendo que la superficie de la vesícula está totalmente cubierta por proteínas. Muchos de los genes que codifican proteínas de la vesícula sináptica y de la membrana presináptica han sido implicados en epilepsia. Las proteínas de vesícula sináptica de tipo 2 (SV2) son una pequeña familia de glicoproteínas de transmembrana que están localizadas en las vesículas sinápticas y funcionan como moduladoras de la exocitosis dependiente de Ca^{2+} . Datos clínicos y experimentales sugieren que las proteínas SV2 y en particular la SV2A tienen una alta implicación en epilepsia [12]. El fármaco antiepiléptico levetiracetam (LEV) se ha relacionado con su habilidad para unirse a SV2A [13]. Otros análogos del LEV como el brivaracetam y el seletracetam también se unen a SV2A [14].

El gen que codifica la proteína STXBP1, también denominada MUNC18-1, es esencial para la liberación de vesículas sinápticas y se ha asociado con diferentes síndromes epilépticos: Ohthara [15,16], espasmos infantiles [17], Dravet [18] y otras formas de epilepsia [19] o discapacidad intelectual sin epilepsia [20]. Variantes genéticas de la proteína asociada a membranas vesiculares de tipo 2 (VAMP 2), y la sinaptogamina XI, han sido reportadas como causantes de epilepsia idiopática generalizada [21].

Postsinapsis

Receptores glutamatérgicos

Se hallan hiperexpresados en el cerebro en desarrollo, lo cual contribuye a un aumento de la actividad excitatoria (1). Mutaciones en los genes GRIN2A y GRIN2B, los cuales codifican subunidades regulatorias de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA causan discapacidad intelectual y encefalopatías epilépticas precoces [22].

Receptores gabérgicos

Diversas mutaciones en la subunidad A de los receptores de GABA se han descrito en causas raras de tres tipos de epilepsia: las ausencias infantiles, la epilepsia autosómica dominante con crisis febriles ‘plus’ y la epilepsia juvenil mioclónica de herencia dominante [23, 24].

Proteínas que modulan actividad post y presináptica

La cinasa ‘membrane-associated guanylate kinase inverted-2 (MAGI2)’ cuyo gen está localizado en la región 7q11.23-q21.1, interacciona con diferentes receptores pre y postsinápticos. Deleciones que incluyen MAGI se han asociado con espasmos infantiles [25]. Röthlisberger y colaboradores han encontrado la misma deleción sin incluir MAGI2 en pacientes con espasmos infantiles [26]. Las proteínas SHANK son elementos de la densidad postsináptica que unen la transmisión sináptica con el citoesqueleto.

Deleciones en SHANK2 y SHANK3 se han reportado como factores de riesgo para un amplio rango de trastornos del neurodesarrollo. SHANK3 está localizado en la zona terminal del cromosoma 22 y es el principal gen responsable del fenotipo de la deleción terminal 22q que caracteriza al síndrome de Phelan-McDermid. Este síndrome presenta discapacidad intelectual, rasgos autistas y un retraso severo del lenguaje. Las convulsiones son frecuentes en pacientes con defectos en SHANK3 [27].

La figura 2 muestra las principales proteínas y receptores sinápticos de una neurona glutamatérgica, implicados en epilepsia infantil.

Epilepsia precoz y alteración de los circuitos neuronales

Un reciente artículo de Bonilha y colaboradores [28] realiza un interesante estudio sobre cómo se altera la estructura de los circuitos cerebrales en niños con debut epiléptico, basándose en el análisis de diferentes volúmenes regionales (de diversas áreas anatómicas de interés) y aplicando una serie de estudios matemáticos. Los autores muestran que los pacientes presentan una organización cerebral subóptima con tendencia a un aumento en la segregación de los circuitos neuronales y una falta de integración que les permita trabajar como un todo. A nivel regional, experimentan una reorganización estructural importante con redistribución de los volúmenes cerebrales estudiados, los cuales disminuyen en zonas posteriores y se hacen mayores en zonas cerebrales anteriores. Todo ello refleja unos circuitos disfuncionales con mayor tendencia a dificultades cognitivas y nuevas crisis. Sería interesante poder definir distintos patrones de afectación en la circuitería cerebral en función del gen afecto, la función de éste en la sinapsis, y la edad en la cual aparece la epilepsia.

Concepto de ‘metabolismo sináptico’. Moléculas implicadas en comunicación y metabolismo sináptico en epilepsia infantil

El metabolismo es un conjunto de reacciones químicas que determinan funciones biológicas. Normalmente, estas reacciones se establecen en una serie de vías bioquímicas, algunas de las cuales tienen lugar en determinadas localizaciones celulares, otras en cambio son más ubicuas y pueden suceder en diferentes lugares, o bien, la molécula resultante ‘viaja’ por diferentes compartimentos. Las particularidades de la sinapsis como estructura biológica, hace que nos planteemos que las vías metabólicas que se suceden en ella, deben tener unas características especiales. Por ejemplo, dado el alto consumo de energía por parte de la maquinaria de liberación y reciclaje de vesículas de NTs, ¿cómo es el metabolismo energético en la sinapsis? ¿Cómo repercute el déficit energético secundario a una actividad epiléptica continuada en la síntesis de lípidos de la membrana sináptica y a la señalización que éstos ejercen? ¿Cómo afecta un trastorno por déficit o exceso de aminoácidos a la proporción proteína/lípido de la vesícula sináptica y que repercusión tiene en la transmisión cerebral? ¿Cuáles son entonces los ciclos o las vías bioquímicas del metabolismo energético, la síntesis y degradación de proteínas y lípidos en las principales funciones pre y post-sinápticas? Estas y otras cuestiones nos ayudarán a definir en el futuro este concepto y su utilidad práctica.

Epilepsia como pérdida de la homeostasis del metabolismo sináptico y por tanto de la comunicación neuronal, neuroglial y del establecimiento de circuitos neuronales

Además de los cambios en la excitabilidad neuronal, ampliamente descritos en la literatura, existe todo un conjunto de funciones neurobiológicas que se alteran durante las crisis convulsivas. El equilibrio energético y molecular se ve especialmente resentido a nivel sináptico. Las células gliales juegan un papel esencial en esta homeostasis ya que regulan la concentración de los neurotransmisores sinápticos y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. De igual modo la glia tiene un metabolismo energético particular y participa en funciones celulares de reparación e inmunomediadas [29]. Intentaremos analizar esta ruptura de la homeostasis combinando la clasificación que se utiliza en el campo de los errores congénitos del metabolismo (ECM) con elementos de neurobiología celular.

Neurotransmisores

Aunque clásicamente los NTs implicados en epilepsia han sido los aminoácidos GABA y glutamato, otros aminoácidos (glicina, serina), las aminas biógenas (dopamina, serotonina) y vitaminas relacionadas, así como las purinas (adenosina) también participan en la fisiopatología de la actividad epileptógena.

GABA y glutamato

Ya se ha mencionado previamente el comportamiento hiperexcitable del cerebro inmaduro debido a las particularidades de la neurotransmisión gabérgica en las etapas iniciales del desarrollo, la hiperexpresión de receptores glutamatérgicos y la falta de un control inhibitorio eficaz [1]. Por otra parte, una hiperexcitabilidad crónica induce un impacto negativo en la maduración de las sinapsis glutamatérgicas (disfunción en la electrofisiología de los receptores NMDA y AMPA), lo cual tiene implicaciones cognitivas en la epilepsia infantil [30]. En realidad la actividad epileptógena, independientemente de su origen, tiene como base común un desequilibrio entre la neurotransmisión gabérgica y glutamatérgica.

Glicina

NT inhibitorio cuyo metabolismo puede verse alterado en ECM ligados a aumentos de glicina, los cuales conducen a epilepsias precoces graves. Del mismo modo, defectos del transportador de la glicina GlyT2 también se han relacionado con epilepsia [31].

Aminas biógenas (dopamina y serotonina)

NTs implicados en diversas funciones en el cerebro en desarrollo (factores tróficos, moduladores de funciones motoras, emocionales, cognitivas y del sistema nervioso autónomo). Salvo el déficit de AADC (decarboxilasa de aminoácidos aromáticos), que puede presentar epilepsia, incluso como uno de los síntomas predominantes, en el resto de ECM de las aminas biógenas la actividad epileptógena no es algo característico. No obstante, estudios que proceden de la investigación básica, muestran que la dopamina y la serotonina probablemente participan en la fisiopatología de la epilepsia. Como ejemplos, existe evidencia de co-liberación de ambos NTs, L-Dopa y GABA, a nivel presináptico. De igual modo, la proteína vesicular transportadora de monoaminas (VMAT2) se encuentra disminuida significativamente en un modelo animal de epilepsia temporal, lo cual implicaría una menor disponibilidad de estos NTs a nivel presináptico [32].

Vitaminas reguladoras de las aminas biógenas, del GABA y del glutamato

La vitamina B₆ y su forma activa a nivel cerebral, el piridoxal fosfato, actúan como moduladores de la enzima glutamato carboxilasa (GAD), la cual transforma el glutamato en GABA. Teóricamente, una disminución de la actividad de la GAD se traduce en una disminución de la síntesis del GABA y por tanto una mayor actividad excitatoria. Esto sucede en la epilepsia con respuesta a la piridoxina (gen de la antiquitina) y también en las mutaciones en el gen PNPO (epilepsia dependiente de piridoxal fosfato). Por otra parte, un estudio realizado por nuestro grupo, muestra que diversas

condiciones neurológicas, así como el uso crónico de algunos antiepilépticos, daría lugar a un déficit en la concentración de vitamina B₆ cerebral y por tanto una disminución del tono gabérgico con mayor propensión hacia las crisis convulsivas (Cortès-Saladefont et al, resultados aún no publicados).

Purinas

En particular la adenosina, actúa como neuromodulador inhibitorio cerebral a través de diversos receptores mediados por la proteína G y básicamente a través de los receptores A₁ receptors (A₁Rs) en hipocampo. En concreto, los receptores A₁Rs inhiben la liberación del glutamato presináptico, lo cual disminuye la actividad excitatoria cerebral. Además, se ha demostrado el potencial anticonvulsivo de la adenosina en modelos animales [33]. Recientemente Gu y colaboradores, han demostrado que los agonistas A₁Rs pueden controlar la hiperexcitabilidad del hipocampo y eventos similares a las convulsiones febriles en un modelo in vitro de síndrome de Dravet [34].

Metabolismo energético

El metabolismo energético se ve ampliamente afectado en la epilepsia. En pediatría, este fenómeno es probablemente aún más marcado, ya que el cerebro presenta requerimientos energéticos especiales durante la infancia y que van cambiando según la edad. En líneas generales podríamos decir, que durante la actividad epileptógena existe un aumento de la demanda energética neuronal y glial. El transporte, la movilización y liberación de las vesículas, el mantenimiento del potencial de membrana, son funciones con una alta demanda energética, la cual se ve claramente aumentada en estas circunstancias. Posteriormente, tras una despolarización repetida y desincronizada se produce lo contrario, un déficit energético en las células nerviosas. La homeostasis del metabolismo energético, es pues un aspecto clave en la fisiopatología de la epilepsia, y debería de ser considerada como un factor importante en las aproximaciones terapéuticas.

Glucosa, lactato e intermediarios del ciclo de Krebs

Un ejemplo muy aleccionador sobre viene determinado por el déficit de GLUT-1. En el neonato y durante los primeros meses de vida, existe una alta concentración de cuerpos cetónicos cerebrales, lo cual protege del desarrollo de crisis a los pacientes afectados de este ECM [35]. Además, en el recién nacido el consumo de glucosa es relativamente bajo en el córtex y en los núcleos de la base. Este consumo aumenta progresivamente durante los siguientes años de vida, hasta alcanzar un patrón similar al adulto en la segunda década de la vida [36, 37]. Así, la aparición de crisis suele ser más tarde (hacia la segunda mitad del primer año de vida [37]. El por qué de éstas es motivo de un interesante debate. Los estudios realizados hasta ahora indican que al déficit de glucosa neuronal se une la menor disposición de lactato, el cual podría ser el sustrato energético preferido por las neuronas. El astrocito dona lactato a la neurona y la mayoría de éste procede del metabolismo anaeróbico de la glucosa. En el déficit de GLUT-1 disminuye la provisión de glucosa astrocitaria, las reservas de glicógeno astrocitario y consecuentemente la producción de lactato [38]. Por otra parte la disminución de glucosa en el interior de las células nerviosas conlleva una disminución del acetyl-CoA, molécula clave para el correcto funcionamiento del ciclo de Krebs y para la síntesis lipídica (Figura 3). No obstante, estudios realizados en un modelo animal [39] han puesto de manifiesto hallazgos en cierto modo sorprendentes. No encuentran el déficit anaplerótico (de síntesis de intermediarios del ciclo de Krebs) esperado, tampoco hay repercusión en la producción de neurotransmisores, en cambio sí un déficit de síntesis de lípidos cerebrales, lo cual lleva a plantear nuevas hipótesis relacionadas con la glicólisis anaeróbica y la síntesis lipídica como mecanismos potencialmente responsables de la epileptogénesis.

En diversos tipos de epilepsias, sí se ha demostrado un déficit anaplerótico, además de un déficit de aminoácidos, de aminos biógenas y de diversas proteínas relacionadas con el metabolismo energético [40] todo lo cual conlleva un efecto epileptógeno. Los cuerpos cetónicos ya han demostrado su potencial terapéutico como sustrato energético alternativo mediante la dieta

cetogénica. En la misma línea y en relación a los hallazgos previamente descritos, la terapia anaplerótica (proveer de sustratos del ciclo de Krebs para rellenarlo y producir más moléculas de ATP) podría ser una opción terapéutica de diferentes tipos de epilepsia en el futuro [40, 41].

ATP y sus receptores

Alrededor de un 40 % del ATP producido por la cadena respiratoria mitocondrial es consumido por la bomba de sodio-potasio ATPasa, la cual, entre otras funciones, mantiene el gradiente de concentración iónico. En una situación de demanda neuronal aumentada (como en el fenómeno epiléptico, en el cual se produce un aumento de la movilización de vesículas y liberación sináptica), los astrocitos (principales reguladores de la homeostasis del potasio) aumentan sus requerimientos energéticos para neutralizar el potasio extracelular y recaptar los NTs liberados a nivel sináptico por la neurona. Además, el ATP, actúa como un neurotransmisor o co-transmisor, con importantes efectos neuromoduladores y tróficos [42]. El ATP se libera de las neuronas y de la glía en respuesta a actividad neuronal vía exocitosis (como un NT convencional) aunque también tiene otros mecanismos alternativos. Actuando entonces de modo similar a un NT, el ATP posee receptores P2X que se expresan en neuronas y glía en diversas regiones cerebrales. Estudios recientes muestran que durante la actividad epileptógena se activan diversos receptores de la familia P2X y que sustancias moduladoras de éstos pudieran contribuir al tratamiento de la epilepsia, y en particular del estatus epiléptico [43].

Lípidos sinápticos

Los lípidos cerebrales representan más del 50% del peso seco del cerebro. Tienen funciones biológicas de extrema importancia y una distribución especializada y compartimentada en la sinapsis [44]. Probablemente son los grandes olvidados en la fisiopatología de la epilepsia y otras enfermedades que presentan una comunicación sináptica alterada. Tradicionalmente se ha dado mucha más importancia a las proteínas, NTs y canales iónicos, no obstante la función de los lípidos en transmisión neuronal, se muestra como un campo especialmente prometedor, que será probablemente mucho mejor definido en un futuro próximo. Como ejemplo, diversos ECM clásicamente considerados como defectos de las organelas celulares (lisosomales, peroxisomales), de los aminoácidos (déficit de serina), defectos energéticos (aciduria 3-metilglutacónica), o de la síntesis de Acetyl-CoA, entre otros, se están reagrupando en una nueva categoría, la de déficit de síntesis de lípidos complejos [45]. Esta interesante aproximación refuerza la necesidad de considerar el metabolismo como una serie de caminos siempre interconectados y hace que comencemos a trazar vías del metabolismo que enlacen los aminoácidos citoplasmáticos o los déficits energéticos con los lípidos sinápticos, lo cual a su vez puede hacernos entender mejor la fisiopatología de los síntomas neurológicos que presentan estas enfermedades.

Es importante destacar que los lípidos, además de la función estructural, componentes de vesículas y membranas, regulan la expresión de las proteínas y de los canales iónicos, así como en la señalización proteica intracelular [44], lo cual introduciría el concepto de ‘señalización lipídica’. Destacaremos algunos lípidos con potencial interés en la fisiopatología de la epilepsia:

Ácido docohexanoico (DHA) y una de sus formas bioactivas, la neuroprotectina D1 (NPD1)

El DHA es esencial para el establecimiento de circuitos neuronales, la sinaptogénesis, formación de dendritas, biogénesis de fotorreceptores y de membranas sinápticas. En modelos experimentales de epilepsia se ha observado que la NPD1 actúa como agente neuroprotector con disminución significativa de la actividad epiléptica [46].

Cannabinoides

Éstos modulan la recaptación de glutamato y por tanto la actividad excitatoria [44], además de producir rutas de señalización a través de sus receptores [47] que se han mostrado como

potencialmente beneficiosos en epilepsia y otras patologías neurológicas. No obstante su eficacia es aún controvertida y aún se requiere una mayor experiencia en este campo [48].

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento neuronal o neurotrofinas están implicados en proliferación y supervivencia neuronal y tienen un papel muy destacado en el neurodesarrollo, ya que participan en división y diferenciación celular, crecimiento de dendritas y axones, sinaptogénesis y plasticidad sináptica [49]. La secreción de las neurotrofinas se produce en respuesta a actividad neuronal. Una vez secretadas, actúan en las células nerviosas a través de una serie de vías de señalización. Las neurotrofinas están implicadas en diversos trastornos neuropediátricos. La epilepsia, el autismo y el síndrome de Rett son buenos ejemplos [50, 51]. El BDNF regula la formación y maduración sináptica, tanto en neuronas excitatorias como inhibitorias. Disregulaciones en la secreción de BDNF o en sus mecanismos de señalización, así como en la expresión de la cascada de genes regulados por esta neurotrofina, pueden favorecer el desarrollo de la actividad epileptógena [49]. Otras neurotrofinas muy implicadas en epilepsia son la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos y especialmente la FGF2. La combinación de BDNF y FGF2 administrada en áreas epileptógenas de modelos animales, durante el período de latencia entre un insulto epileptógeno y la primera convulsión espontánea, produce una atenuación importante de los cambios morfológicos y funcionales típicos de la epilepsia (pérdida neuronal, neurogénesis aberrante, neuroinflamación), además de una reducción de la frecuencia y severidad de las crisis [52, 53, 54]. El TNF- α (que es a su vez una neurotrofina) regulan la liberación de glutamato desde los atrociitos, participando así en el equilibrio excitatorio/inhibitorio [55].

Canales iónicos

La implicación de los canales iónicos (de sodio, potasio y calcio básicamente) en epilepsia y en concreto en epilepsia pediátrica, ha sido ampliamente descrita (síndrome de Dravet (SCN1A), epilepsias neonatales (KCnQ2, SCNA2) y otras). En la línea de este trabajo, en el cual pretendemos relacionar las diferentes moléculas implicadas en epilepsia y trazar así vías o caminos metabólicos y de señalización celular, cabe destacar que los canales iónicos están relacionados con diversas funciones celulares y también con el metabolismo de la sinapsis. En concreto juegan un papel relevante en la liberación de los NTs. Por otra parte, algunos lípidos de la sinapsis pueden regular su función y afectar el gradiente electroquímico celular [44].

‘Fenotipos sinápticos’

Sería interesante describir las epilepsias pediátricas conocidas, genéticamente determinadas, mediante la integración del conjunto de mecanismos moleculares conocidos, tanto los clásicamente considerados como metabólicos, como los propios de la neurobiología celular (vías de señalización y otros) y definir cómo esta aproximación (propia de la biología de sistemas) nos hace entender qué pasa en el cerebro. Cómo fenómenos que suceden a nivel molecular, sináptico y celular, repercuten posteriormente en la conectividad global del sistema nervioso y qué síntomas ocasionan, según la etapa del neurodesarrollo en que se encuentre el paciente. Probablemente los conocimientos sobre el cerebro humano y sus enfermedades que vayan desgranándose en un futuro nos permita avanzar en este enfoque. En esta línea, nuestro grupo está impulsando una red de investigadores básicos y clínicos ‘Connecting the Growing Brain’ (www.connectingthegrowingbrain.com), que pretende estudiar las enfermedades neuropediátricas a través de los principales mecanismos de comunicación sináptica. Como ejemplos ilustrativos de esta aproximación integradora, aportamos las fichas descriptivas del síndrome de Dravet y la epilepsia piridoxino dependiente (Figuras 4 y 5). En ellas intentamos describir cómo se afectan en estas enfermedades diferentes niveles biológicos (celular,

molecular), y cómo repercute en el neurodesarrollo y en la conectividad cerebral en cada defecto en particular. Por otra parte existen fenómenos que parecen comunes a la actividad epileptógena y que podrían estar en las bases biológicas del síntoma ‘epilepsia’ en sí. (Figura 6).

Conclusiones

El conocimiento que aporta la neurociencia básica a la epilepsia pediátrica (y a otras enfermedades del sistema nervioso en desarrollo) es rápidamente creciente e innovador. Necesitamos la integración de estos aspectos biológicos en nuestra formación y aproximación clínica para entender las enfermedades desde una perspectiva más holística, entendiendo la diversidad de elementos relacionados y que además en el niño son tiempo-dependientes. Tal vez estos avances nos permitan delinear fenotipos y vías de metabolismo sinápticas que faciliten no sólo la comprensión de la fisiopatología, sino nuevas aproximaciones terapéuticas.

Bibliografía

1. Holmes GL, Milh MD, Dulac O. Maturation of the human brain and epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:135-43.
2. Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2004; 27: 509-547
3. Stein V, Hermans-Borgmeyer I, Jentsch TJ, Hübner CA. Expression of the KCl cotransporter KCC2 parallels neuronal maturation and the emergence of low intracellular chloride. *J Comp Neurol* 2004; 468: 57-64
4. Scott RC, Holmes GL. Before epilepsy unfolds: opening up the potassium door in neonatal seizures. *Nat Med*. 2012 Nov;18(11):1624-5.
5. Talos DM, Sun H, Kosaras B, Joseph A, Folkerth RD et al. Altered inhibition in tuberous sclerosis and type IIb cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2012; 71: 539-51.
6. Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, Tsintsadze T, Shahrokhi A, Eftekhari S, et al. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science*. 2014 Feb 7;343(6171):675-9.
7. Duarte ST, Orteiz C, Pérez A, Artuch R, García-Cazorla A. Analysis of synaptic proteins in the cerebrospinal fluid as a new tool in the study of inborn errors of neurotransmission. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Apr;34(2):523-8.
8. Duarte ST, Armstrong J, Roche A, Orteiz C, Pérez A, O’Callaghan MM, et al. Abnormal expression of cerebrospinal fluid cation chloride cotransporters in patients with Rett syndrome. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e68851.
9. Kang JQ, Barnes G. A common susceptibility factor of both autism and epilepsy: functional deficiency of GABA A receptors. *J Autism Dev Disord*. 2013 Jan;43(1):68-79.
10. Poudel KR, Bai J. Synaptic vesicle morphology: a case of protein sorting? *Curr Opin Cell Biol*. 2014 Feb;26:28-33.
11. Takamori S, Holt M, Stenius K, Lemke EA, Grønborg M. Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell* 2006; 127: 831-846
12. Crèvecoeur J, Kaminski RM, Rogister B, Foerch P, Vandenplas C, Neveux M, et al. Expression pattern of synaptic vesicle protein 2 (SV2) isoforms in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 Feb;40(2):191-204
13. Klitgaard H, Verdu P. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2007; 2: 1537–1545.
14. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1662–1671

15. Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, Hamada K, Osaka H, Tohyama J, et al. De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):782-8.
16. Saitsu H, Kato M, Okada I, Orii KE, Higuchi T, Hoshino H, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern. *Epilepsia* 2010; 51: 2397-405.
17. Otsuka M, Oguni H, Liang JS, Ikeda H, Imai K, Hirasawa K, et al. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome-result of Japanese cohort study. *Epilepsia.* 2010 Dec;51(12):2449-52.
18. Carvill GL, Weckhuysen S, McMahon JM, Hartmann C, Møller RS, Hjalgrim H, et al. GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology* 2014; 82: 1245-53.
19. Barcia G, Chemaly N, Gobin S, Milh M, Van Bogaert P, Barnerias C, et al. Early epileptic encephalopathies associated with STXBP1 mutations: Could we better delineate the phenotype? *Eur J Med Genet.* 2014 Jan;57(1):15-20
20. Hamdan FF1, Gauthier J, Dobrzeniecka S, Lortie A, Mottron L, Vanasse M, et al. Intellectual disability without epilepsy associated with STXBP1 disruption. *Eur J Hum Genet.* 2011 May;19(5):607-9.
21. Yilmaz M, Edgunlu TG, Yilmaz N, Cetin ES, Celik SK, Emir GK, et al. Genetic variants of synaptic vesicle and presynaptic plasma membrane proteins in idiopathic generalized epilepsy. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014 Feb;34(1):38-43.
22. Ende S, Rosenberger G, Geider K, Popp B, Tamer C, Stefanova I, et al. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet.* 2010 Nov;42(11):1021-6.
23. Galanopoulou AS. Mutations affecting GABAergic signaling in seizures and epilepsy. *Pflugers Arch* 2010; 460: 505-23
24. Lu Y, Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res* 2009; 31: 135-43
25. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, et al. Infantile spasm is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* 2008;83:106-111.
26. Röthlisberger B, Hoigné I, Huber AR, Brunschweiler W, Capone Mori A. Deletion of 7q11.21-q11.23 and infantile spasms without deletion of MAGI2. *Am J Med Genet [A]* 2010;152A:434-7.
27. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism.* 2013 Jun 11;4(1):18.
28. Bonilha L, Tabesh A, Dabbs K, Hsu DA, Stafstrom CE, Hermann BP, et al. Neurodevelopmental alterations of large-scale structural networks in children with new-onset epilepsy. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jan 22.
29. Boison D, Sandau US, Ruskin DN, Kawamura M Jr, Masino SA. Homeostatic control of brain function –new approaches to understand epileptogenesis. *Front Cell Neurosci* 2013; 16: 109.
30. Swann JW, Le JT, Lam TT, Owens J, Mayer AT. The impact of chronic network hyperexcitability on developing glutamatergic synapses. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 975-91.
31. De Juan-Sanz J, Núñez E, Villarejo-López L, Pérez-Hernández D, Rodríguez-Fraticelli AE, López-Corcuera B, et al. Na⁺/K⁺-ATPase is a new interacting partner for the neuronal glycine transporter GlyT2 that downregulates its expression in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2013 Aug 28;33(35):14269-8
32. Jiang G, Cao Q, Li J, Zhang Y, Liu X, Wang Z, et al. Altered expression of vesicular monoamine transporter 2 in epileptic patients and experimental rats. *Synapse* 2013; 67: 415-26.
33. Van Gompel JJ, Bower MR, Worrell GA, Stead M, Chang SY, Goerss SJ, et al. Increased cortical extracellular adenosine correlates with seizure termination. *Epilepsia.* 2014;55(2):233-44.
34. Gu F, Hazra A, Aulakh A, Žiburkus J. Purinergic control of hippocampal circuit hyperexcitability in Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2014 Feb;55(2):245-55.

35. Hawkins R, Biebuyck JF. Regional brain utilization of ketone bodies. In Passonneau JV, Hawkins RA, Lust WD, Welsh FA, eds. Cerebral metabolism and neuronal function. Baltimore: Williams and Wilkins; 1980. p. 255–263.
36. Chugani HT, Phelps ME. Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231:840–843
37. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1503-10.
38. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Mao X, Cheng J, et al. A mouse model for Glut-1 haploinsufficiency. *Hum Mol Genet*. 2006 Apr 1;15(7):1169-79.
39. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Duarte J, Bottiglieri T, Sinton CM, et al. Glut1 deficiency (G1D): epilepsy and metabolic dysfunction in a mouse model of the most common human phenotype. *Neurobiol Dis*. 2012 Oct;48(1):92-101.
40. Kovac S, Abramov AY, Walker MC. Energy depletion in seizures: anaplerosis as a strategy for future therapies. *Neuropharmacology*. 2013 Jun;69:96-104.
41. Marin-Valencia I, Good LB, Ma Q, Malloy CR, Pascual JM. Heptanoate as a neural fuel: energetic and neurotransmitter precursors in normal and glucose transporter I-deficient (G1D) brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013 Feb;33(2):175-82.
42. Burnstock G. Purinergic signaling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 575-590.
43. Henshall DC, Diaz-Hernandez M, Miras-Portugal MT, Engel T. P2X receptors as targets for the treatment of status epilepticus. *Front Cell Neurosci*. 2013 Nov 26;7:237.
44. Piomelli D, Astarita G, Rapaka R. A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(10): 743-54
45. Lamari F, Mochel F, Sedel F, Saudubray JM. Disorders of phospholipids, sphingolipids and fatty acids biosynthesis: toward a new category of inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:411-425
46. Bazan NG, Musto AE, Knott EJ. Endogenous signaling by omega-3 docosahexaenoic acid-derived mediators sustains homeostatic synaptic and circuitry integrity. *Mol Neurobiol*. 2011 Oct;44(2):216-22.
47. Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 26;110(13):5193-8.
48. Miller JW. Slim evidence for cannabinoids for epilepsy. *Epilepsy Curr* 2013;13(2):81-2
49. Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 7–23.
50. Chattopadhyaya B, Di Cristo G. GABAergic circuit dysfunctions in neurodevelopmental disorders. *Front Psychiatry* 2012; 3: 51.
51. Li W, Pozzo-Miller L. BDNF deregulation in Rett syndrome. *Neuropharmacology* 2014; 76 Pt C: 737–46.
52. Paradiso B, Zucchini S, Su T, Bovolenta R, Berto E, Marconi P, et al. Localized overexpression of FGF-2 and BDNF in hippocampus reduces mossy fiber sprouting and spontaneous seizures up to 4 weeks after pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52: 572-578.
53. Simonato M, Bennett J, Boulis NM, Castro MG, Fink DJ, Goins WF, et al. Progress in gene therapy for neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol*. 2013; 9, 277–291.
54. Paradiso B, Zucchini S, Simonato M. Implication of fibroblast growth factors in epileptogenesis-associated circuit rearrangements. *Front Cell Neurosci*. 2013 Sep 13;7:152.
55. Rossi D, Volterra A. Astrocytic dysfunction insights on the role in neurodegeneration. *Brain Res Bull* 2009; 80: 224-234

Figura 1. Expresión de los cotransportadores NKCC1 y KCC2 en relación a la función gabérgica a lo largo del neurodesarrollo. NKCC1 favorece la entrada de cloro en el interior de la neurona, lo cual permite su posterior salida y despolarización de la membrana. En esta etapa el GABA es excitatorio. KCC2 aumenta durante los 2 primeros años de vida y facilita la salida de cloro y potasio intracelular, lo cual, determina un estado de hiperpolarización contribuyendo al efecto inhibitorio del GABA.

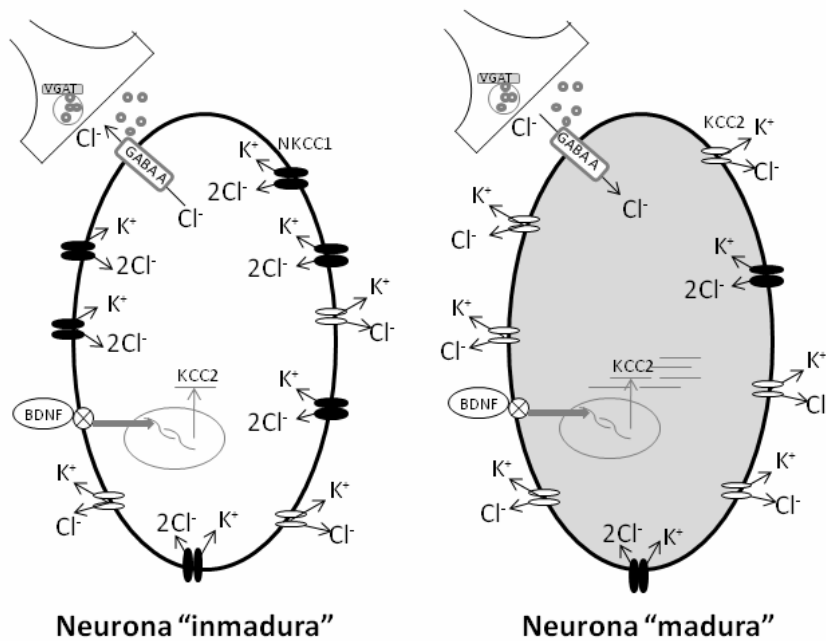


Figura 2. Principales proteínas y receptores sinápticos de una neurona glutamatérgica, implicados en epilepsia infantil.

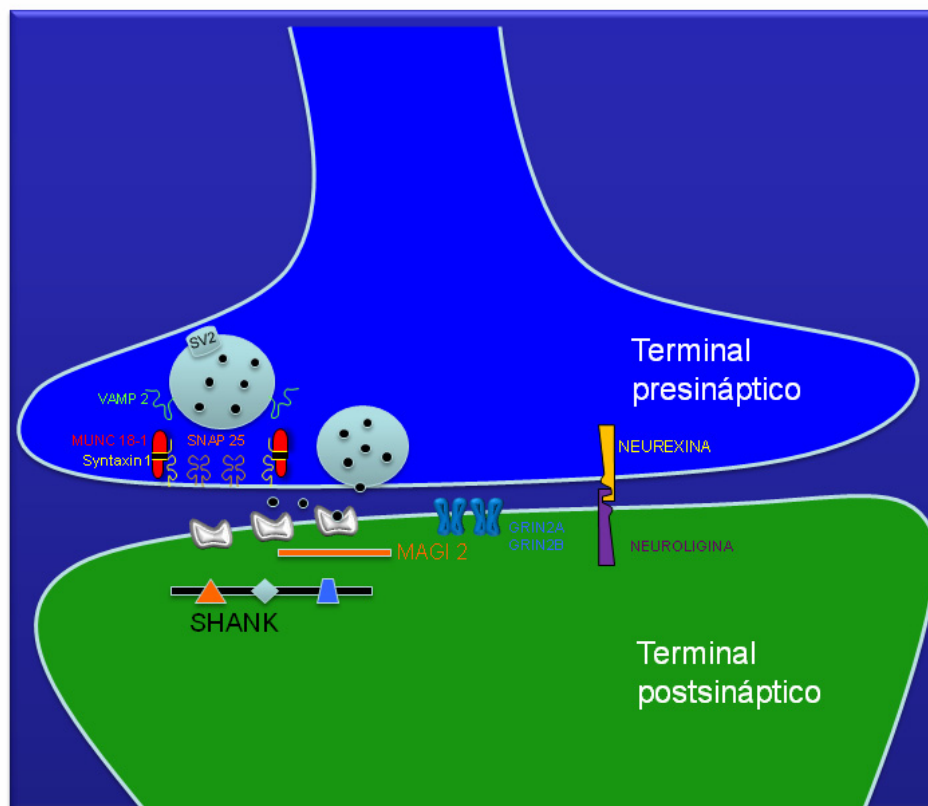


Figura 3. Compartimentalización del metabolismo energético cerebral: unidad neurona-astrocito.

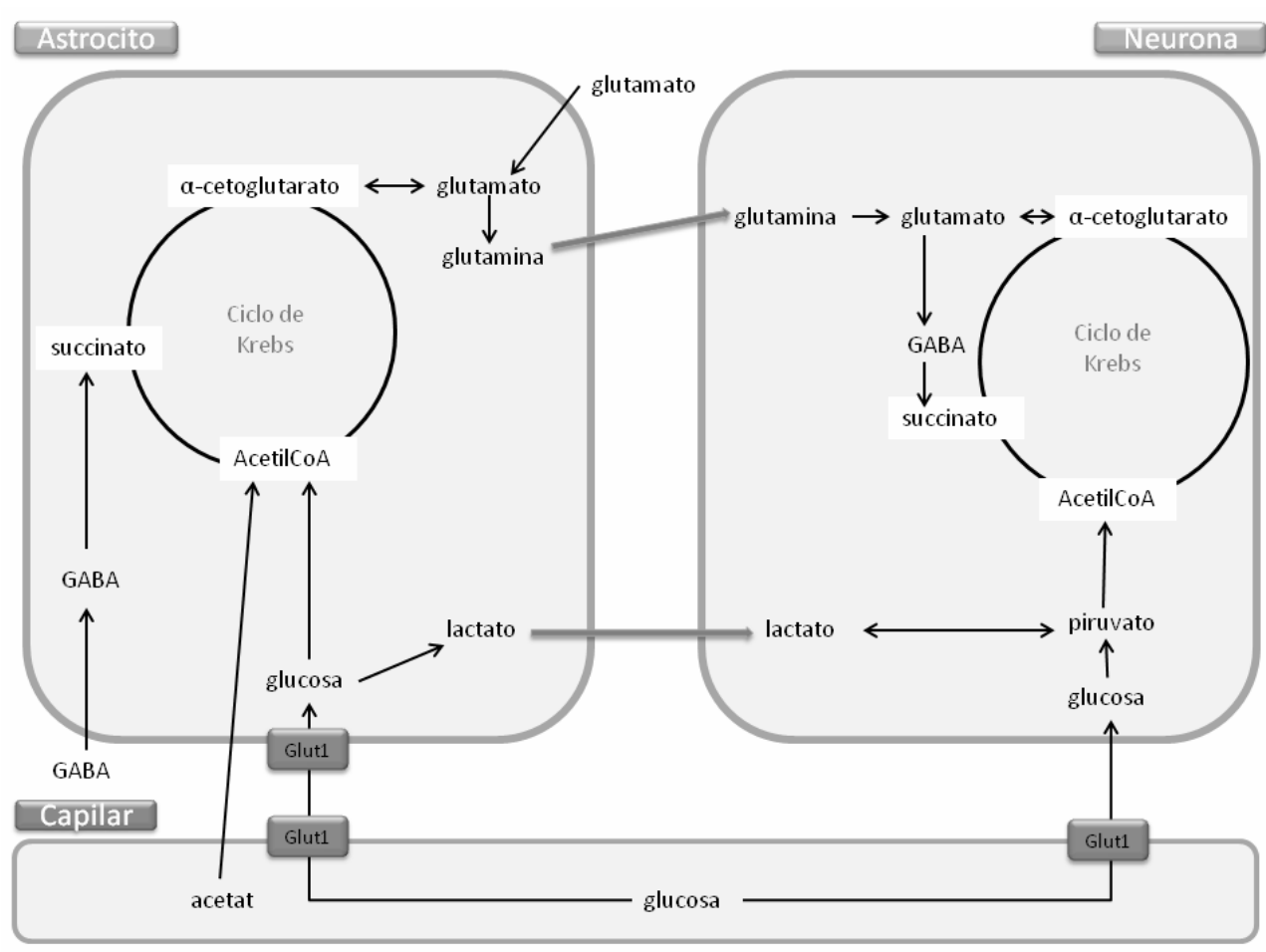


Figura 4. Descripción del fenotipo sináptico del síndrome de Dravet. E/I: excitatory/inhibitory. VPA: valproic acid.

Dravet syndrome due to *SCN1A* mutations

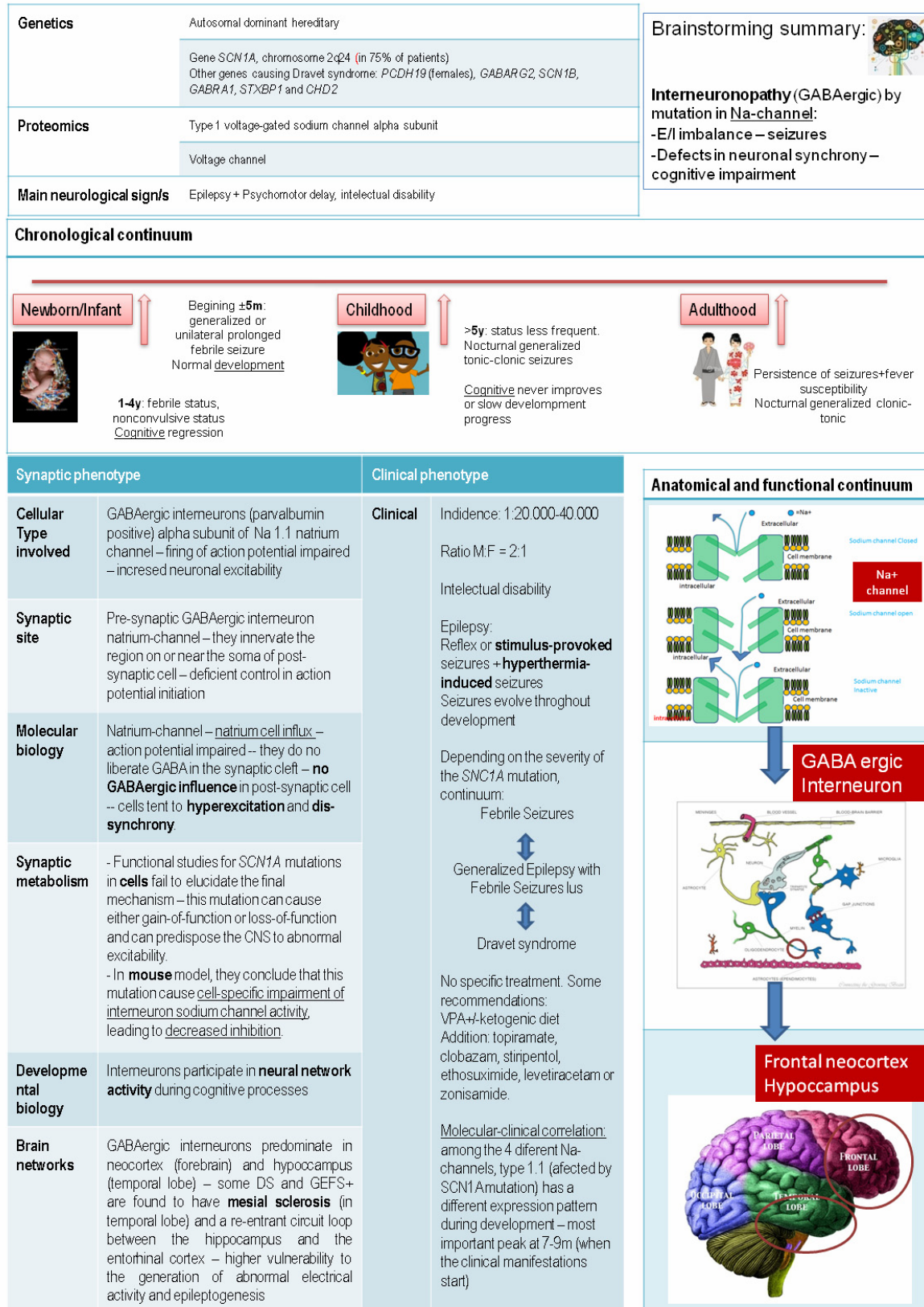


Figura 5. Descripción del fenotipo sináptico de la epilepsia con respuesta a piridoxina. AED: antiepileptic drug. α -AASA: α -aminoadipic semialdehyde. E/I: excitatory/inhibitory. NT: neurotransmitter. P6C: L- Δ^1 -piperidine 6-carboxylate. PA: pipecolic acid. PDE: pyridoxine dependent epilepsy. PLP: pyridoxal 5'-phosphate.

Pyridoxine dependent epilepsy

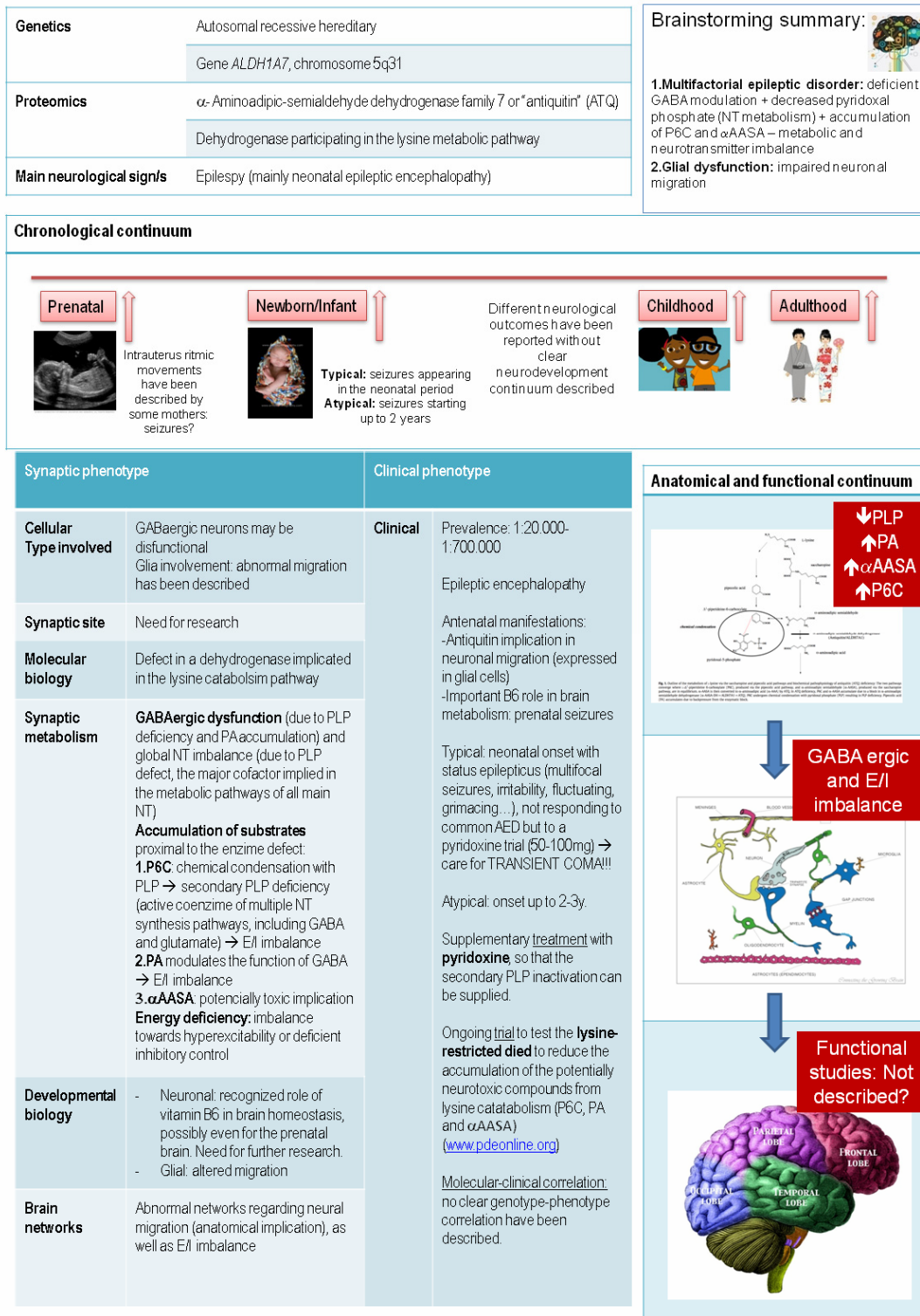
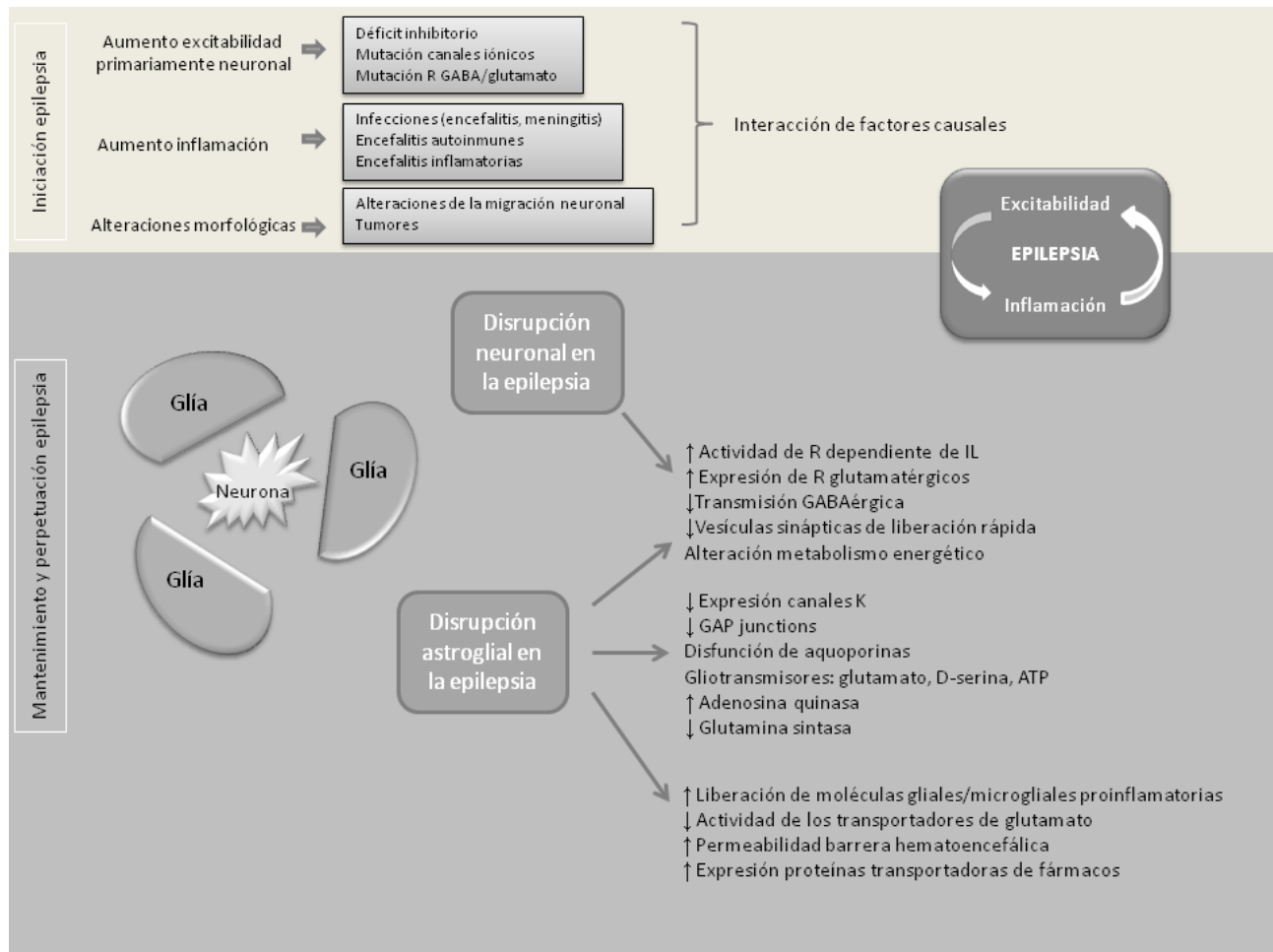


Figura 6. Mecanismos neuronales y gliales comunes al fenómeno epiléptico.



La decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico en la epilepsia de reciente diagnóstico

Juan José García Peñas, Jana Domínguez Carral, Verónica Puertas Martín, Inmaculada Carreras Sáez

Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Juan José García Peñas. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. E-28009 Madrid.

Fax:

+34 915 744 669.

E-mail:

jgarciadelarape.1961@gmail.com

Introducción. El objetivo del tratamiento médico de la epilepsia infantil es conseguir el mejor control de crisis con el menor número posible de efectos adversos. La terapia anticomitial en el niño es diferente de la del adulto dado que muchos síndromes epilépticos son específicamente pediátricos e influenciados por la maduración cerebral, por lo cual a la hora de prescribir fármacos se han de considerar siempre datos como edad, peso y farmacocinética. **Objetivo.** Esta revisión aborda los principios generales del tratamiento de la epilepsia infantil y desarrolla paradigmas de tratamiento para las distintas crisis y síndromes epilépticos pediátricos. **Desarrollo.** Es fundamental el conocimiento de las indicaciones, efectos adversos e interacciones de los distintos fármacos antiepilépticos (FAE). No se dispone de datos de evidencia de eficacia de clase I o II para muchos de los síndromes epilépticos pediátricos, por lo que la selección debe realizarse en base a estudios de revisión y experiencia personal. La decisión de iniciar o no tratamiento en una epilepsia de reciente diagnóstico se sustenta en un riguroso balance entre el riesgo de recurrencia y los posibles efectos adversos crónicos de los FAE. Esta decisión debe individualizarse contando con aspectos médicos y psicosociales. **Conclusiones.** Se debe recalcar que el tratamiento de la epilepsia debe orientarse a mejorar la calidad de vida no sólo suprimiendo las crisis sino minimizando los EA de los FAE. Se requiere mejorar el desarrollo de nuevos FAE diseñados para actuar sobre un cerebro en desarrollo para mejorar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento antiepiléptico.

Palabras clave. Calidad de vida. Epilepsia de reciente diagnóstico. Epilepsia infantil. Fármacos antiepilépticos. Síndromes epilépticos. Tratamiento secuencial.

The decision to start antiepileptic treatment of new onset epilepsy

Introduction. The aim of the medical treatment of childhood epilepsy is to control seizures as best as possible without any significant adverse event. The treatment of childhood epilepsy is different from that of adult epilepsy because many epilepsy syndromes are specifically paediatric and maturational process requires prescribing drugs according to age, weight and pharmacokinetics data. **Aim.** This review addresses the principles of pediatric epilepsy treatment and provides a treatment paradigm for particular seizures and epilepsy syndromes of childhood. **Development.** Knowledge of the key indications, adverse events and interactions of each antiepileptic drug (AED) will help to optimize efficacy and reduce adverse reactions. Efficacy data based on class I or II

evidence are not available for many syndromes of childhood, and selection must therefore be based on the best data available and personal experience. The decision as to whether or not to treat children with new onset epilepsy must be based on a risk-benefit assessment that weighs the risk of having another seizure against the risk of chronic AED therapy. The decision should be individualized and take into account both medical and psychosocial issues. **Conclusions.** The current emphasis in epilepsy treatment is to improve quality of life, not only by suppressing seizure, but also by minimizing the side effects of medications. There remains a continuing need for the development of newer AEDs that are targeted for the developing brain to improve the efficacy and tolerability of treatment in childhood seizure disorders.

Key words. Antiepileptic drugs. Childhood epilepsy. Epileptic syndromes. New onset epilepsy. Quality of life. Sequential therapy.

Introducción

Es necesario realizar un cuidadoso balance entre el beneficio y los posibles efectos adversos (EA) derivados del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE). No se trata pues de controlar las crisis a cualquier precio. En la actualidad, el objetivo primordial del tratamiento de la epilepsia es mejorar, de forma global, la calidad de vida de los pacientes.

Lo primero que nos debemos plantear en este tema es por qué se deben tratar las crisis epilépticas. Existen muchos datos a favor y también algunos argumentos en contra a la hora de tratar las crisis epilépticas en el niño. Los datos a favor de tratar derivan de las consecuencias psicosociales negativas de las crisis recurrentes, la potencial repercusión neurocognitiva y conductual de la epilepsia y de las descargas epileptiformes interictales, y el posible daño cerebral derivado de crisis repetidas y/o status epilépticos¹⁻³. Los datos en contra de tratar provienen de la evolución natural autolimitada de un gran número de las epilepsias y síndromes epilépticos de la infancia y del potencial efecto nocivo cognitivo, conductual y sistémico de los FAE⁴⁻⁶.

En esta revisión, analizaremos qué factores condicionan el iniciar o no un tratamiento antiepiléptico con FAE y qué tipo de FAE son los más adecuados para cada paciente.

Factores que condicionan la decisión de tratar

Se deben considerar diversos factores, incluyendo aquellos ligados al tipo de episodio paroxístico epiléptico, los relacionados con el paciente, los de tipo psicosocial, los derivados del neuropediatra que prescribe y los propios de la farmacocinética y la farmacodinámica de cada uno de los distintos FAE disponibles. Todos ellos son factores importantes que condicionan el iniciar o no un tratamiento con FAE y qué tipo de FAE vamos a usar en cada paciente en concreto.

Factores propios de la epilepsia

Se incluyen aquí datos diversos como son el tipo de episodio paroxístico, de crisis epiléptica y de síndrome epiléptico, la etiología de la epilepsia, la frecuencia y patocronía de las crisis, el riesgo de recurrencia evolutiva de las crisis tras un primer episodio comicial, los posibles factores precipitantes de las crisis y el despistaje precoz de un potencial curso refractario de la epilepsia.

Tipo de episodio paroxístico

Hay una alta incidencia de episodios paroxísticos en los niños, sobre todo entre los lactantes⁷. Existe mayor frecuencia de trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) que de epilepsia⁷⁻⁹. Hasta un 20-30% de las supuestas epilepsias son TPNE⁹. Son muy comunes las pseudocrisis en adolescentes y a veces éstas coinciden con auténticas crisis epilépticas^{8,9}. Es fundamental conocer el

tipo, semiología y evolución de los distintos TPNE para diferenciarlos de las epilepsias y evitar el sobretratamiento con FAE.

Tipo de crisis epiléptica

Existe una mayor frecuencia global de crisis focales o parciales en los niños¹⁰. Pero no todo se reduce a diferenciar entre crisis parciales (CP) y crisis generalizadas (CG), dado que son frecuentes los episodios motores menores, sobre todo en lactantes, con muy difícil diferenciación entre un origen focal o generalizado^{10,11}. Por otra parte, es común la coexistencia de varios tipos de crisis en un mismo paciente¹⁰. Además, no existe siempre una clara relación entre la semiología de las crisis y el patrón del electroencefalograma (EEG) intercrítico o incluso con el patrón del EEG crítico^{10,11}. No se debe olvidar que no siempre hay una relación entre la semiología de las crisis y el patrón de lesiones en neuroimagen (por ejemplo, espasmos epilépticos en lesiones focales y CP en leucoencefalopatías difusas)¹⁰⁻¹². Por ello, ante la duda del tipo de crisis, es preferible usar siempre un FAE de amplio espectro.

Tipo de síndrome epiléptico

Para definir bien el síndrome epiléptico hemos de considerar la edad de debut, los tipos de crisis, los patrones de EEG, la etiología y la evolución clínico-EEG^{13,14}. Esto nos permite orientar la petición de pruebas complementarias, realizar una predicción pronóstica y plantear un adecuado diagnóstico diferencial. Por otra parte, una mejor delimitación del tipo de síndrome epiléptico es básica para conocer cuáles son los FAE más idóneos en cada caso (por ejemplo, valproato para el síndrome de Dravet) y evitar aquellos FAE perjudiciales (por ejemplo, lamotrigina en el propio síndrome de Dravet)^{13,14}.

Etiología de la epilepsia

Existe un alto porcentaje global de epilepsias idiopáticas en los niños, una alta tasa de epilepsias con base genética en niños escolares y adolescentes y una gran proporción de epilepsias secundarias en lactantes y neonatos¹⁵⁻¹⁷. Es fundamental conocer que hay una importante incidencia de malformaciones del desarrollo cortical en el grupo de las epilepsias refractarias¹⁵. Por otra parte, aunque son globalmente infrecuentes como etiologías, las metabolopatías congénitas tienen una importante repercusión sobre el tratamiento y así determinados FAE como valproato pueden empeorar el curso de enfermedades como acidurias orgánicas y citopatías mitocondriales¹⁷. Además, debemos recordar que el pronóstico de la epilepsia va ligado sobre todo a la edad de debut y a la etiología¹⁵. El mejor conocimiento de la etiología de la epilepsia nos va a permitir conocer su evolución natural y el posible desarrollo precoz de epilepsias refractarias (por ejemplo, displasias corticales focales) y nos va a ayudar a seleccionar nuestro tratamiento (por ejemplo, vigabatrina en esclerosis tuberosa, valproato para las mutaciones del gen de la subunidad alfa-1 del canal de sodio dependiente de voltaje/SCN1A, tratamiento quirúrgico precoz en las hemimegalencefalías, etc.)^{15,16}. Por otro lado, podemos evitar FAE perjudiciales para ciertas etiologías (por ejemplo, lamotrigina, carbamazepina y oxcarbazepina en las mutaciones del gen SCN1A)¹⁶.

Frecuencia de las crisis epilépticas

En el niño, es frecuente la presencia de crisis epilépticas únicas u ocasionales, por lo cual es raro que tengamos que empezar a tratar con FAE desde la primera crisis. Hay determinadas crisis con alta tasa de recurrencia desde el inicio (por ejemplo, ausencias, espasmos y mioclonías) y esto condiciona un tratamiento con FAE desde el debut de las mismas¹⁵. Existen ciertos síndromes epilépticos con frecuentes crisis y evolución refractaria (por ejemplo, síndrome de West y síndrome de Lennox-Gastaut), mientras que otros tienen pocas crisis y rara vez son refractarios (por ejemplo, epilepsia rolándica benigna y síndrome de Panayiotopoulos)^{15,18}. Algunas etiologías tienen una muy alta tasa de crisis y evolución refractaria (por ejemplo, malformaciones del desarrollo cortical y esclerosis mesial temporal) y otras muestran baja tasa de crisis y de refractariedad (por ejemplo,

crisis tras infartos cerebrales)¹⁸. El manejo de toda esta información es fundamental para considerar o no un tratamiento precoz de las crisis epilépticas con FAE.

Patocronía de las crisis

Según se desarrolla el niño y evoluciona la enfermedad epiléptica podemos asistir a un cambio en la semiología de las crisis (por ejemplo, una esclerosis tuberosa con crisis focales iniciales y posteriormente espasmos epilépticos)¹⁹. Por otra parte, las encefalopatías epilépticas pueden modificar su semiología clínico-EEG según la edad (un síndrome de Ohtahara cambia a un síndrome de West y éste a un síndrome de Lennox)^{18,19}. Algunos síndromes desarrollan crisis polimorfas durante su evolución natural (por ejemplo, el síndrome de Dravet, con inicio como crisis febriles complejas y posteriormente ausencias, mioclonías y crisis parciales)¹⁹. Toda esta información sobre la patocronía nos permite seleccionar el FAE más idóneo y condiciona una potencial politerapia racional combinando diversos FAE según la evolución.

Riesgo de recurrencia tras una primera crisis

Este porcentaje varía, según las distintas series desde un 27% a un 84%^{15,20,21}. Los factores más importantes de recurrencia son la etiología de las crisis y la presencia o no de un EEG patológico al inicio²⁰. Con respecto al tipo de crisis, la recurrencia es más alta en las crisis parciales que en las crisis generalizadas y es mayor en las crisis sintomáticas remotas que en las idiopáticas^{20,21}. Todos estos factores van a condicionar nuestra decisión de iniciar o no un tratamiento con FAE tras una primera crisis epiléptica.

Factores precipitantes de las crisis

Se incluye aquí la influencia del ciclo vigilia-sueño (por ejemplo, crisis que casi siempre aparecen en sueño, como las de la epilepsia rolándica benigna, y crisis que predominan al despertar, como los espasmos epilépticos) y las crisis estímulo-sensibles (por ejemplo, las epilepsias fotosensibles y las epilepsias del sobresalto)^{22,23}. Estos datos pueden orientar hacia determinados síndromes y etiologías, condicionan adoptar unas medidas adicionales de terapia (por ejemplo, evitar estímulos fóticos desencadenantes) y nos sugieren emplear determinados FAE (por ejemplo, valproato y levetiracetam para las epilepsias fotosensibles)²³.

Conocer el potencial curso refractario de la epilepsia

Se debe identificar precozmente una posible refractariedad, ya sea por la presencia de determinados tipos de crisis (por ejemplo, mioclonías o espasmos), por el síndrome epiléptico (por ejemplo, encefalopatías epilépticas neonatales, síndrome de West, síndrome de Lennox, o epilepsia parcial continua), y/o por la etiología (por ejemplo, malformaciones del desarrollo cortical, esclerosis mesial temporal, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, o enfermedad de Rasmussen)²⁴. Por todo ello, se debe considerar precozmente la posibilidad de derivar a estos pacientes a una Unidad de Epilepsia Refractaria para considerar sin mucha demora la posibilidad de cirugía resectiva o de tratamientos alternativos a ésta, como el estimulador del nervio vago y la dieta cetogénica, antes de seguir probando múltiples combinaciones de FAE que van a ser casi siempre ineficaces en estos casos.

Factores propios del paciente

Analizaremos aquí diversos factores como son la edad y sexo del niño, factores genéticos, datos ligados a la farmacogenómica, aspectos neuropsicológicos, patología comórbida psiquiátrica, condiciones médicas asociadas, otros fármacos administrados (interacciones), capacidad del niño para tragar pastillas o cápsulas, y el posible estigma por ser epiléptico y/o por tomar medicación antiepiléptica a diario.

Edad del niño

Se debe considerar que existe una distinta semiología de crisis según las distintas edades, que la maduración cerebral va a condicionar el patrón clínico, que cada edad muestra distintos síndromes epilépticos y distintas etiologías (por ejemplo, metabopatías congénitas en los menores de 2 años), que existe una distinta farmacocinética de los FAE según las distintas edades (sobre todo entre neonatos y lactantes), y que hay distintos márgenes de dosis en mg/Kg/día según las edades^{25,26}. Todos estos factores van a condicionar la elección de un determinado FAE, la pauta de dosis, el número de tomas y las posibles asociaciones de FAE. Por otra parte, hay que considerar las peculiaridades del adolescente epiléptico, dado que estos pacientes no aceptan bien el diagnóstico, ocultan información sobre sus crisis, es difícil que cumplan las normas generales del tratamiento y que se tomen la medicación a diario, tienen un metabolismo distinto de los FAE, y se preocupan en mayor grado por factores psicosociales diversos (estigma, esfera sexual y aspectos cosméticos, entre otros)²⁶.

Sexo del niño

Estas diferencias de género son especialmente llamativas en la adolescencia^{26,27}. Se debe considerar en las niñas los posibles condicionantes cosméticos, el problema de la ganancia excesiva de peso, factores de función sexual y reproductiva, potenciales interacciones con anticonceptivos orales y el, tan olvidado en el campo de la neuropsiquiatría, problema de la teratogenicidad²⁷. Todos estos factores deben hacernos evitar, en principio, el empleo de determinados FAE como valproato entre las chicas adolescentes por los EA que comporta.

Aspectos genéticos

Los factores genéticos implican etiologías específicas de algunas epilepsias (por ejemplo, canalopatías epilépticas tipo SCN1A), determinan factores de farmacocinética (por ejemplo, tipo de actividad de citocromos hepáticos), y condicionan una potencial fármacorresistencia (por ejemplo, relacionada con transportadores de FAE, como la glicoproteína P)²⁸⁻³⁰. Todos estos datos constituyen las bases de la farmacogenómica, que busca realizar un tratamiento con FAE “a la carta”, combinando la información sobre canales iónicos, receptores neuronales, metabolismo de FAE y posible refractariedad ligada a farmacocinética²⁹. Esta información es aún limitada, pero podría ser de gran utilidad si se considerara en el paciente epiléptico de reciente diagnóstico para conocer mejor la potencial respuesta a los FAE más frecuentemente prescritos, anticiparse al desarrollo de reacciones idiosincrásicas por FAE y conocer algunos de los factores de la fármacorresistencia.

Factores neuropsicológicos

Las alteraciones del aprendizaje y de las distintas funciones neuropsicológicas son muy frecuentes en la epilepsia infantil, ya sea por la propia evolución natural de la epilepsia, por el tipo de síndrome epiléptico, por el efecto deletéreo de las encefalopatías epilépticas y/o por la acción nociva de los FAE^{31,32}. Se afectan fundamentalmente la atención, la memoria y el lenguaje³². Ningún FAE está libre de estos efectos nocivos (ver figura-1), aunque estos EA son mucho más frecuentes con los FAE de primera generación, con politerapia y con niveles séricos elevados^{31,32}. Estas alteraciones van a condicionar nuestras opciones de tratamiento, principalmente en la etapa crítica del neurodesarrollo (menores de 2 años de edad).

Patología neuropsiquiátrica

Es una comorbilidad muy frecuente en epilepsia infantil, incluyendo déficit de atención con hiperactividad, retraso mental con alteraciones de conducta, trastornos del espectro autista (con o sin retraso mental), alteración del control de impulsos y el binomio psicosis-epilepsia³¹⁻³³. También debemos reseñar aquí el efecto deletéreo de muchos de los FAE sobre la conducta y el estado de ánimo³¹⁻³³. Es importante además conocer la influencia de determinadas medicaciones prescritas a estos pacientes (estimulantes, neurolépticos, antidepresivos) sobre el control de la epilepsia y las interacciones con la farmacocinética de los distintos FAE³³.

Influencia de la patología médica asociada

Debemos prestar especial atención a los pacientes con patología crónica (renal, hepática, cardíaca, hematológica, oncológica, respiratoria y/o digestiva) que condicionan alteraciones en la farmacocinética de los FAE, principalmente en el niño con patología hemato-oncológica³⁴. Es importante además conocer las peculiaridades del niño con patología aguda crítica con fallo multiorgánico que experimenta con frecuencia crisis agudas de difícil manejo con FAE^{34,35}. Por otra parte, en este último grupo, se deben considerar aquellos casos de encefalopatía aguda con crisis epilépticas, fallo multisistémico y necesidad de “polifarmacia”³⁵. En todos estos pacientes “sistémicos”, crónicos o agudos, es donde debemos tener más en mente las interacciones de los fármacos (antineoplásicos, antibióticos, sedantes, analgésicos, inmunosupresores, etc.) con los FAE, y los potenciales efectos sistémicos de los FAE (principalmente, los llamados FAE clásicos o de primera generación). En estas patologías es donde son especialmente útiles algunos de los nuevos FAE, o FAE de segunda generación, como el levetiracetam, por su excelente farmacocinética y su ausencia casi total de interacciones.

Problemas para cumplimentar el tratamiento y vivencia de estigma

Debemos considerar la falta de adecuación del tratamiento al niño, con el problema de tragar pastillas o cápsulas y la falta de presentaciones pediátricas para muchos de los FAE¹⁰. Con respecto a la limitación por el factor estigmatizante de la epilepsia, se incluyen aquí el estigma por la “palabra maldita” *epilepsia* (cargada aún de tantas connotaciones negativas), el estigma por tomar medicación del área del sistema nervioso (con todos los falsos mitos que aún rodean al cerebro en nuestra cultura), el estigma por tomar medicación a diario (como una marca en el inconsciente), y el estigma por tomar medicación en la escuela (donde se mantienen aún muchos prejuicios y miedos frente a la epilepsia)³⁶.

Factores psicosociales

Consideraremos una serie de datos que no siempre se tienen en cuenta y que incluyen aspectos como la duración prevista del tratamiento, el posible estigma social ligado a la terapia, la repercusión familiar y escolar de la epilepsia, la actitud del niño y de los padres ante la terapia, el cumplimiento futuro del tratamiento, el coste del tratamiento, y la disponibilidad de FAE según países y según Seguros Médicos.

Duración prevista del tratamiento

Va a relacionarse con la edad de debut de las crisis, con la patología neurológica asociada, con la etiología de la epilepsia, con el tipo de síndrome epiléptico y con las anomalías del registro EEG previo a la potencial retirada del FAE³⁷. Dado que el tratamiento con FAE se ha de mantener entre 1-5 años, según el tipo de epilepsia y síndrome epiléptico, debemos estar muy seguros a la hora de tomar la decisión de iniciar un tratamiento crónico con FAE.

Repercusión psicosocial de la epilepsia

Se debe conocer la actitud del niño y sus padres ante la enfermedad y ante la decisión de tratar o no con FAE, no se debe olvidar el potencial estigma por la enfermedad y/o por tratamiento, y además hay que conocer la actitud de la escuela ante la epilepsia y ante la medicación³⁶. Todos estos factores pueden condicionar un rechazo a iniciar el tratamiento con FAE o pueden imposibilitar un adecuado cumplimiento de la terapia.

Aspectos económicos y sociosanitarios

Son importantes en todo momento y principalmente en nuestra situación actual de crisis económica y recesión mantenida. Debemos destacar el alto coste de la epilepsia como enfermedad crónica (múltiples y caras pruebas complementarias, numerosas visitas a los Servicios de Urgencias, y

frecuente hospitalización con estancias prolongadas)³⁸. Por otra parte, se debe reseñar el alto precio de sus tratamientos, principalmente el de los FAE de segunda y tercera generación, así como el de las otras modalidades de terapia como son la cirugía de la epilepsia y el sistema de estimulación del nervio vago^{38,39}. Aunque no es un tema que nos afecte directamente en España, hay que conocer que existe muy distinta disponibilidad de FAE según países (en países del Tercer Mundo tan sólo existen algunos de los FAE clásicos) y la distinta disponibilidad de FAE según el modelo sanitario (en algunos países, no están financiados los FAE de segunda y tercera generación)³⁸. Todas estas consideraciones pueden condicionar nuestra decisión de tratar, aunque no debemos ser meros agentes “economicistas”, recetando FAE genéricos a todos los epilépticos, dado que no debemos olvidar que esa fluctuación permitida por ley de hasta un 20% en la pureza del FAE puede condicionar que no obtengamos niveles terapéuticos eficaces y el fracaso de nuestro tratamiento³⁹.

Factores propios del médico que prescribe

Los neuropediatras obtenemos datos beneficiosos de los ensayos clínicos, pero éstos son siempre idénticos y repetitivos, en pacientes adultos con epilepsias focales no controladas en los que se asocia de manera aleatorizada el FAE o un placebo con procedimiento doble ciego. En ellos, es infrecuente que se incluyan niños y adolescentes, no se define bien la tasa de retención prolongada, ni se valoran bien los EA realmente importantes como los aspectos cognitivos y conductuales ni tampoco la calidad de vida global del paciente⁴⁰.

Se incluye además en este apartado la información obtenida por las prescripciones según la experiencia propia personal y la opinión de expertos de cada país⁴⁰, las guías de tratamiento de distintas sociedades científicas internacionales y nacionales como las de la National Institute for Health and Clinical Excellence⁴¹, American Academy of Epilepsy⁴², y Sociedad Andaluza de Epilepsia⁴³, y los datos de epilepsia basada en la evidencia de las guías de la International League Against Epilepsy⁴⁴.

Factores relacionados con los propios fármacos antiepilépticos

La prescripción médica se relaciona con datos de farmacodinámica, farmacocinética, modalidades de presentación del FAE, número de tomas diarias, opción de monoterapia versus politerapia, interacciones con fármacos distintos de los FAE, perfil previsible de EA, posibilidad de reacciones idiosincrásicas, EA crónicos del FAE (principalmente, neurocognitivos), teratogenicidad y consideración precoz de otras opciones de tratamiento distintas de los FAE (cirugía, dieta cetogénica, estimulador del nervio vago, etc.).

FAE ideal en la edad pediátrica

Es aquel FAE capaz de eliminar las crisis sin producir EA importantes, es decir respetando la calidad de vida. Entre las características ideales, se incluyen⁴⁵: posible administración por vía oral y por vía parenteral, formulación cómoda y sencilla para el niño, absorción completa y no modificable por la toma de fármacos o alimentos, vida media prolongada, cinética lineal predecible, mínima unión a proteínas plasmáticas, ausencia de interacción con otros fármacos, rango terapéutico alto, que no produzca tolerancia ni adicción, ausencia de EA graves, amplio espectro terapéutico y adecuado balance eficacia-seguridad.

Monoterapia versus politerapia

Con la monoterapia se obtiene respuesta hasta en un 80% de los pacientes, se toleran dosis más altas de un solo FAE, se tienen menos EA, no hay interacciones, el tratamiento es más sencillo para el niño y todo esto asegura un mejor cumplimiento⁴⁶. Por otra parte, con la politerapia se puede lograr una respuesta positiva en un 10-15% de los que no respondieron a la monoterapia^{46,47}, sobre todo si se aprovechan los efectos sinérgicos de determinados FAE (por ejemplo, valproato con lamotrigina), en el contexto de la denominada “politerapia racional”⁴⁷. Sin embargo, con la

politerapia, existen múltiples interacciones, hay más EA globales y pueden presentarse potenciaciones negativas de toxicidad, sobre todo si se combinan FAE con un mecanismo de acción similar (por ejemplo, carbamazepina y lamotrigina)^{46,47}.

El problema de los efectos adversos (EA) de los FAE

Los EA de los FAE son frecuentes entre pacientes con epilepsia en la edad pediátrica y, en este grupo de edad, ningún FAE es completamente seguro. Estos EA contribuyen al fracaso terapéutico hasta en un 40% de los casos, condicionando una importante falta de efectividad y de eficacia⁴⁸. Se estima que el 60-70% de los pacientes experimentan EA con los FAE clásicos^{48,49}. Para algunos pacientes, los EA de los FAE son la mayor preocupación de su enfermedad y además la mayor inquietud de los padres del niño epiléptico incide en los aspectos cognitivos y conductuales de los FAE^{31,48}. A largo plazo, los EA pueden comprometer gravemente la calidad de vida del niño epiléptico, principalmente por los EA cognitivos, conductuales y psicosociales^{31,32,48}. Por otra parte, algunos EA, como hepatitis, pancreatitis, aplasia medular, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell, pueden conducir a la muerte del paciente^{48,49}.

Por otra parte, todos los FAE pueden agravar la evolución natural de la epilepsia, al potenciar las crisis existentes o bien facilitando la aparición de nuevos tipos de crisis, especialmente en pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas y en el estado de mal eléctrico durante el sueño lento^{48,50}.

Con el fin de mejorar la tolerabilidad del tratamiento, es fundamental realizar una selección adecuada del FAE, ajustar el perfil del individuo al perfil del fármaco y no al revés, evitar el sobretratamiento, evitar politerapias agresivas e irracionales, evitar tratamientos prolongados de forma injustificada e indagar sobre la presencia de EA en cada revisión e intentar medir estos EA con escalas específicas⁴⁸.

Plan secuencial de tratamiento antiepiléptico

Consideraciones generales

Debemos intentar realizar siempre un tratamiento global de la epilepsia, incluyendo el desarrollo de medidas preventivas generales, proporcionar una información completa para la familia y el paciente sobre el tratamiento antiepiléptico crónico y sobre cómo actuar ante una convulsión aguda, y considerar de forma prioritaria un uso racional y bien sistematizado de los distintos FAE disponibles.

Es importante que estemos familiarizados con las características básicas de farmacocinética y farmacodinámica de los distintos FAE, así como con su espectro antiepiléptico y su balance eficacia-tolerabilidad.

En la actualidad, disponemos de un total de 24 fármacos para el tratamiento farmacológico de la epilepsia. Sin embargo, un gran número de estos FAE han ido perdiendo protagonismo, ya sea por su falta de eficacia y/o por sus EA neurológicos o sistémicos. Según la cronología de su aparición en el mercado farmacéutico, clasificamos los FAE en FAE clásicos o de primera generación, nuevos FAE o FAE de segunda generación, y los denominados FAE de tercera generación.

FAE clásicos o FAE de primera generación

Son aquellos FAE comercializados en España antes del año 1990. Tienen unas características comunes que incluyen el poseer mecanismos de acción no siempre bien definidos o conocidos, mostrar una eficacia antiepiléptica bien probada a lo largo de los años, tener una dosis bien establecida en pautas de mg/Kg/día, demostrar una eficacia contrastada en monoterapia, presentar un perfil de seguridad conocido y bien definido, desarrollar reacciones idiosincrásicas potencialmente graves, presentar frecuentes problemas de farmacocinética, tener múltiples interacciones con otros FAE y con otros fármacos, necesitar muchas veces ajustar la dosis mediante la realización de niveles plasmáticos, requerir en algunos casos de controles analíticos seriados, y

ser globalmente muy baratos^{51,52}. En este grupo, se incluyen fenobarbital (PB), primidona (PRM), fenitoína (PHT), ácido valproico (VPA), carbamazepina (CBZ), etosuximida (ESM), sultiamo (STM), clonazepam (CNZ) y clobazam (CLB). Algunos FAE claramente eficaces como PB, PHT, PRM, CLB y CNZ se han ido usando cada vez menos debido a su deficiente balance entre eficacia y seguridad por sus numerosos EA neurológicos y sistémicos. Sin embargo, otros FAE como VPA, CBZ y ESM se siguen usando como FAE de primera elección por su mejor balance eficacia-tolerabilidad, a pesar de mostrar también una importante tasa de EA.

Nuevos FAE o FAE de segunda generación

Son aquellos FAE comercializados entre los años 1990 y 2005. Tienen unos rasgos comunes que incluyen el poseer mecanismos de acción específicos y bien conocidos sobre canales iónicos, receptores y/o proteínas de la vesícula sináptica, tener una eficacia bien definida para crisis parciales en terapia añadida, mostrar una cinética predecible, generar pocas interacciones, no necesitar generalmente el realizar niveles séricos ni controles de analítica sanguínea, y ser globalmente más caros que los FAE de primera generación⁵²⁻⁵⁴. Por otra parte, se necesita aún más tiempo para saber si se pueden usar de forma rutinaria como FAE de primera elección para iniciar el tratamiento en el niño epiléptico dado que la dosis en mg/Kg/día no está bien delimitada para todos ellos, que existe aún poca evidencia científica sobre su empleo en monoterapia, que se desconocen aún algunos datos de su perfil de seguridad a largo plazo, y que algunos de ellos pueden producir reacciones idiosincrásicas como los FAE de primera generación⁵⁴. En este grupo, se incluyen vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), tiagabina (TGB), pregabalina (PRG), oxcarbazepina (OXC), topiramato (TPM), levetiracetam (LEV) y zonisamida (ZNS). Algunos de estos FAE con alta eficacia terapéutica como VGB, FBM y TPM se emplean cada vez menos debido a su deficiente balance entre eficacia y seguridad por sus numerosos EA neurológicos y/o sistémicos. Otros FAE como GBP, TGB y PRG no se usan casi por su falta de eficacia en la epilepsia infantil. Sin embargo, algunos FAE como LTG, OXC y LEV se han consolidado ya plenamente en terapia añadida y acumulan además una experiencia muy positiva en monoterapia de inicio. Por otra parte, la reciente autorización para el empleo de ZNS en epilepsia pediátrica abre una expectativa muy prometedora para la consolidación de este FAE de amplio espectro.

FAE de tercera generación

Son aquellos FAE comercializados a partir del año 2005. Muchos de ellos son FAE de diseño para síndromes epilépticos específicos, como el síndrome de Dravet (estiripentol) y el síndrome de Lennox (rufinamida) y con mecanismos de acción novedosos⁵⁴. En este grupo, se incluyen: rufinamida (RFM), estiripentol (STP), lacosamida (LCM), acetato de eslicarbazepina (ESL), retigabina (RTG) y perampanel (PRP). Se necesita aún tiempo para saber cuál es la eficacia y la tolerabilidad de estos nuevos FAE.

Actuación farmacológica ordenada

Realizaremos nuestra selección de FAE en base a los criterios previamente enumerados en el apartado que analiza los factores que condicionan nuestra decisión de tratar, considerando el perfil de cada FAE para los distintos tipos de crisis, epilepsias y síndromes epilépticos. Comenzaremos con monoterapia con un FAE de primera elección. Si persisten las crisis, debemos reconsiderar el diagnóstico de epilepsia, comprobar la dosis usada y alcanzar, si es posible, la “dosis máxima tolerable”. Se debe valorar el cumplimiento del tratamiento y, ante la duda, hacer niveles de medicación antiepiléptica en sangre. Por otra parte, hay que considerar una posible lesión estructural, principalmente una malformación del desarrollo cortical, y realizar una resonancia magnética cerebral con protocolo de epilepsia, si no se hizo previamente.

Consideraremos añadir un segundo FAE de primer nivel y después retirar gradualmente el primero que se usó. Realizaremos estos cambios siempre que comprobemos que la medicación es

claramente ineficaz tras llegar a la “dosis máxima tolerable” del FAE en monoterapia y/o cuando existe un mal balance entre eficacia y tolerabilidad para un determinado FAE.

Si a pesar de eso persisten las crisis, se puede ensayar un tercer FAE e iniciar la retirada del segundo, para intentar mantener en monoterapia. Sin embargo, es frecuente llegar desde aquí a biterapia o politerapia.

Si todavía persistieran las crisis, combinaremos inicialmente 2 FAE de primer nivel y posteriormente valoraremos mantener el FAE más eficaz de los usados de primer nivel y añadir un FAE de segundo nivel.

En la figura 2 se propone una pauta de selección de FAE para diversas crisis, epilepsias y síndromes epilépticos infantiles combinando datos de experiencia personal, opinión de expertos, guías de tratamiento y medicina basada en la evidencia.

Conclusiones

Se debe recalcar que el tratamiento de la epilepsia debe orientarse a mejorar la calidad de vida no sólo suprimiendo las crisis sino minimizando los EA de los FAE.

La selección del FAE es un proceso complejo que debe ser bien individualizado, dado que no disponemos aún del FAE ideal, debiendo considerar cada paciente en concreto, teniendo siempre en mente los EA cognitivos y conductuales, y seleccionando aquellos FAE con un mejor balance entre eficacia y tolerabilidad.

Se requiere mejorar el desarrollo de nuevos FAE diseñados para actuar sobre un cerebro en desarrollo para mejorar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento antiepiléptico.

Bibliografía

1. Blume WT. The progression of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 1): S71-8.
2. Camfield P, Camfield C. Childhood epilepsy: what is the evidence for what we think and what we do? *J Child Neurol* 2003; 18: 272-87.
3. García-Peñas JJ. Repercusión neurocognitiva de las descargas epileptiformes interictales en el niño. *Rev Neurol* 2011; 52 (Suppl 1): S43-52.
4. Shinnar S, Hauser WA. Do occasional brief seizures cause detectable clinical consequences? *Prog Brain Res* 2002; 135: 221-35.
5. Chuang E, Guerreiro MM, Tsuchie SY, Santucci A, Guerreiro CA, Montenegro MA. First, do no harm: the risks of overtreatment of children with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 1-4.
6. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19: 897-908.
7. Devinsky O, Gazzola D, LaFrance WC Jr. Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 210-20.
8. Kanner AM. Common errors made in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Semin Neurol* 2008; 28: 364-78.
9. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 15-21.
10. Hsieh DT, Walker JM, Pearl PL. Infantile seizures: infants are not just little children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 139-44.
11. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 160-6.
12. Wang PJ, Hwu WL, Shen YZ. Epileptic seizures and electroencephalographic evolution in genetic leukodystrophies. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 25-32.
13. Wheless JW. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol* 2009; 24 (Suppl 8): S24-32.

14. Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, de Cocq C, et al. Working group of francophone reference centres for refractory epilepsy. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. *Acta Neurol Belg* 2011; 111: 175-82.
15. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and etiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 2009; 132: 989-98.
16. Stafstrom CE. Severe epilepsy syndromes of early childhood: the link between genetics and pathophysiology with a focus on SCN1A mutations. *J Child Neurol* 2009; 24 (Suppl 8): S15-23.
17. Prasad AN, Hoffmann GF. Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders: diagnosis and management. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 350-8.
18. Beume LA, Steinhoff BJ. Long-term outcome of difficult-to-treat epilepsy in childhood. *Neuropediatrics* 2010; 41: 135-9.
19. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-24.
20. Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 1): S13-18.
21. Haut SR, Shinnar S. Considerations in the treatment of a first unprovoked seizure. *Semin Neurol* 2008; 28: 289-96.
22. Fang PC, Chen YJ, Lee IC. Seizure precipitants in children with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2008; 30: 527-32.
23. Verrotti A, Tocco AM, Salladini C, Latini G, Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology to treatment. *Eur J Neurol* 2005; 12: 828-41.
24. Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos AV, et al. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:1791-802.
25. Porter BE. Neurogenesis and epilepsy in the developing brain. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 5): S50-4.
26. Collins S. The psychosocial effect of epilepsy on adolescents and young adults. *Nurs Stand* 2011; 25: 48-56.
27. Bar-Dayán Y, Arnson Y, Elishkevits K. Screening for common neurologic diseases among Israeli adolescents. *J Child Neurol* 2010; 25: 348-51.
28. Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics--past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 325-32.
29. Sánchez MB, Herranz JL, Leno C, Arteaga R, Oterino A, Valdizán EM, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and etiology of epilepsy. *Seizure* 2010; 19: 93-101.
30. Cascorbi I. ABC transporters in drug-refractory epilepsy: limited clinical significance of pharmacogenetics? *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 15-8.
31. García-Peñas JJ, Fournier Del Castillo MC; Domínguez-Carral. J. Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2014; 58 (Suppl 1): S37-42.
32. Campos Castelló J. Neuropsicología de la epilepsia: ¿qué factores están implicados? *Rev Neurol* 2006; 43 (Suppl 1): S59-70.
33. Bujoreanu IS, Ibeziako P, DeMaso DR. Psychiatric concerns in pediatric epilepsy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2010; 19: 371-86.
34. Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 489-501.
35. Abou Khaled KJ, Hirsch LJ. Updates in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Neurol Clin* 2008; 26: 385-408.
36. Fernandes PT, Snape DA, Beran RG, Jacoby A. Epilepsy stigma: what do we know and where next? *Epilepsy Behav* 2011; 22: 55-62.
37. Ramos-Lizana J, Cassinello-García E, Vázquez-López M, Carrasco-Marina L, Muñoz-Hoyos A, Martín-González M. Remisión a largo plazo de la epilepsia en la infancia: estudio prospectivo. *Rev Neurol* 2002; 34: 824-9.

38. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; on behalf of the CDBE2010 study group; the European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155-62.
39. Cañadillas FM, Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Mercadé-Cerdá JM, en representación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol* 2009; 49: 41-7.
40. Herranz JL. Selección del primer fármaco en niños y adolescentes con epilepsia: evidencia frente a experiencia personal. *Rev Neurol* 2012; 54 (Suppl 3): S1-5.
41. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NCGC. National Clinical Guideline Centre. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NCGC 2012; 20: 1-636.
42. Hixson JD, French JA. Guidelines for new antiepileptic drug evaluation. *Rev Neurol Dis* 2004; 1 (Suppl 1): S18-26.
43. Serrano-Castro PJ, Ramos-Lizana J, Pita-Calandre E, Camino-León R, Galán-Barranco JM, Rufo-Campos M, et al. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: I. Criterios de inicio y cese y bases farmacológicas del tratamiento antiepiléptico. *Rev Neurol* 2005; 40: 563-71.
44. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-63.
45. Perucca E, Johannessen SI. The ideal pharmacokinetic properties of an antiepileptic drug: how close does levetiracetam come? *Epileptic Disord* 2003; 5 (Suppl 1): S17-26.
46. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Concepto y fundamentos. *Rev Neurol* 2007; 45: 95-109.
47. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. *Rev Neurol* 2007; 45: 163-73.
48. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19: 897-908.
49. Pita Calandre E. Principios farmacológicos. En: Cruz Campos GA, Vadillo Olmo FJ, editores. Efectos adversos e interacciones de los fármacos antiepilépticos. Madrid: Nilo Industria Gráfica, 2000: 13-26.
50. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80.
51. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60: 166-75.
52. Verrotti A, Loiacono G, Coppola G, Spalice A, Mohn A, Chiarelli F. Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 175-94.
53. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-60.
54. Beghi E, Beghi M, Cornaggia CM. The use of recently approved antiepileptic drugs: use with caution, use in refractory patients or use as first-line indications? *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1759-67.

Figura 1. Afectación cognitiva potencial de los fármacos antiepilépticos.



Figura 2. Selección de fármacos antiepilépticos según tipo de crisis y síndrome epiléptico.

Tipo de epilepsia	Primera elección	Opcionales	Evitar
Crisis focales	OXC. LEV. VPA. CBZ	LCM. LTG. ZNS. TPM VGB. PHT. ESL. PRP	ESM
Crisis TCG	VPA. LEV. LTG	TPM. ZNS. PB. PHT CLB. CNZ. PRM. CBZ	ESM CBZ y OXC si EGI
Ausencias	VPA. ESM.	LTG. ZNS. TPM. LEV CLB. CNZ. AZM	CBZ. OXC. PHT. PB VGB. TGB. GBP. LCM
Crisis mioclónicas	VPA. LEV	LTG. TPM. ZNS. CNZ PRM. CLB. ESM. AZM	CBZ. OXC. LCM. ESL VGB. TGB. GBP. PRG
Crisis tónicas	VPA. LTG. LEV	TPM. ZNS. RFM. PHT PB. CBZ. PRM. CLB.	Dosis altas CLB o CNZ GBP. TGB. PRG. VGB
Ausencias atípicas Crisis atónicas	VPA. LTG	ZNS. RFM. TPM. CLB CNZ. LEV. ESM. AZM	PHT. CBZ. OXC. PB VGB. TGB. PRG. GBP
Síndrome de West	ACTH. Corticoides. VGB Piridoxina. ZNS	Dieta cetogénica TPM. VPA. LEV. LTG	PHT. CBZ. OXC. PB
Síndrome de Lennox	Politerapia con VPA, LTG, TPM, ZNS, RFM, y/o CLB	Dieta cetogénica ESM. CNZ. LEV. FBM.	CBZ. OXC. LCM. ESL VGB. TGB. GBP. PRG
Síndrome de Dravet	Politerapia con VPA, TPM, STP y/o CLB	CNZ. LEV. ZNS. ESM Dieta cetogénica	LTG. CBZ. OXC. PHT LCM. VGB. GBP. TGB
Síndromes POCS	Politerapia con VPA, LEV, ESM y/o CLB	Corticoides / ACTH STM. LTG	CBZ. OXC. PHT. PB VGB. TGB. GBP. LCM
EBI-R	No tratar	LEV. VPA. CLB GBP. LTG	CBZ. OXC. PHT. PB

TCG: tónico-clónicas generalizadas. EGI: epilepsia generalizada idiopática. POCS: punta-onda continua en sueño. EBI-R: epilepsia benigna rolándica. ACTH: hormona adrenocorticotropa. AZM: acetazolamida. CBZ: carbamacepina. CLB: clobazam. CNZ: clonazepam. ESL: acetato de Eslicarbacepina. ESM: etosuximida. FBM: felbamato. GBP: gabapentina. LCM: lacosamida. LTG: lamotrigina. LEV: levetiracetam. OXC: oxcarbacepina. PB: fenobarbital. PHT: fenitoína. PRP: perampanel. PRG: pregabalina. PRM: primidona. RFM: rufinamida. STM: sultiamo. STP: estiripentol. TGB: tiagabina. TPM: topiramato. VPA: valproato. VGB vigabatrina. ZNS: zonisamida.

¿Qué hacer cuando falla el tratamiento antiepiléptico inicial?

Francesc Sanmartí-Vilaplana^a, Juan José García-Peñas^b

^a Unidad de Epilepsia. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona. ^b Sección de Neurología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Francesc Sanmartí Vilaplana. Unidad de Epilepsia. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

Fax:

+34 932 033 959.

E-mail:

sanmarti@hsjdbcn.org

Introducción. El manejo terapéutico de los síndromes epilépticos refractarios infantiles es sumamente complicado dado que no sólo se trata de conseguir un mejor control de las crisis y evitar el desarrollo de status epilépticos, sino también de mejorar las anomalías paroxísticas del electroencefalograma e intentar lograr un desarrollo psicomotor global de mejor calidad. **Objetivo.** Revisar las distintas opciones terapéuticas que existen para tratar las epilepsias refractarias infantiles, principalmente las incluidas en el grupo de las encefalopatías epilépticas. **Desarrollo.** Las epilepsias refractarias infantiles se tratan inicialmente con distintas combinaciones de fármacos antiepilépticos (FAE) en politerapia. Los nuevos FAE pueden ser una alternativa eficaz y segura para tratar determinadas encefalopatías epilépticas, incluyendo vigabatrina, zonisamida y topiramato para el síndrome de West; topiramato y estiripentol para el síndrome de Dravet; lamotrigina, topiramato, felbamato, zonisamida y rufinamida para el síndrome de Lennox-Gastaut; y levetiracetam para los síndromes con punta-onda continua en sueño lento. Sin embargo, debido a la falta de eficacia global que suele observarse con el tratamiento con FAE en este grupo de pacientes, se debe considerar siempre la posibilidad de utilizar opciones terapéuticas no farmacológicas en estos niños. Estas opciones incluyen el tratamiento con vitaminas y cofactores enzimáticos, la terapia inmunomoduladora, la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago y la cirugía resectiva o paliativa. La eficacia de estas terapias se cuantifica no sólo en cuanto a mejoría en el control de las crisis, sino también en cuanto al desarrollo madurativo, cognitivo y comportamental, y varía considerablemente dependiendo del tipo de síndrome epiléptico que consideremos. Por otra parte, estas terapias no farmacológicas pueden disminuir la morbi-mortalidad asociada al tratamiento agresivo con FAE en estos síndromes y mejorar globalmente las escalas de calidad de vida de estos pacientes. **Conclusiones.** Las encefalopatías epilépticas siguen siendo auténticas ‘cenicientas terapéuticas’ en el campo de la epileptología pediátrica. En este grupo de pacientes, es necesario diseñar ensayos terapéuticos específicos para conocer cual es el mejor tratamiento para cada síndrome epiléptico en concreto.

Palabras clave. Cirugía de la epilepsia. Dieta cetogénica. Encefalopatía epiléptica. Epilepsia refractaria. Estimulador del nervio vago. Nuevos fármacos antiepilépticos.

What to do when the initial antiepileptic treatment fails?

Introduction. Management of refractory pediatric epileptic syndromes is a daunting task as an effective treatment should not only control seizures and status epilepticus, but also improve electroencephalogram abnormalities if any meaningful gains in development are to be made. **Aim.** To review the different pharmacologic and nonpharmacologic options that are available for treating refractory epilepsies in childhood with special regard to epileptic encephalopathies. **Development.** The refractory epileptic syndromes of childhood are initially treated with a pharmacologic intervention with polytherapy of two or more antiepileptic drugs (AEDs) in most cases. The new AEDs could be an effective and safe alternative for treating some of the epileptic encephalopathies, including vigabatrin, zonisamide and topiramate for West syndrome, topiramate and stiripentol for Dravet syndrome, lamotrigine, topiramate, felbamate, zonisamide and rufinamide for Lennox-Gastaut syndrome, and levetiracetam for epileptic syndromes with continuous spike and wave activity during slow sleep. However, due to the poor response patients often have to pharmacologic interventions, nonpharmacologic treatment options are an important part of a comprehensive treatment plan for this group of children. This article discusses the use of vitamins and enzymatic cofactors, immunomodulating therapies, ketogenic diet, vagus nerve stimulation, and resective and palliative techniques of epilepsy surgery, in the treatment of patients with epileptic encephalopathies. Efficacy of the nonpharmacologic treatment options, as measured by reduction in seizure frequency, as well as by developmental progress or behavioral improvement, varies according to the specific catastrophic epilepsy disorder and the treatment option. Additionally, nonpharmacologic therapy may offer a method to minimize associated morbidity and mortality and improve global scores of quality of life. **Conclusions.** Epileptic encephalopathies remain like ‘therapeutic orphans’ in pediatric epileptology. More specific trials are required in this group of patients in order to know what the best treatment strategies are for every specific epileptic syndrome.

Key words. Epilepsy surgery. Epileptic encephalopathy. Ketogenic diet. New antiepileptic drugs. Refractory epilepsy. Vagus nerve stimulation.

Introducción

Cuando consideramos un paciente epiléptico que no responde al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) convencionales debemos valorar que la terapia no es eficaz porque no se trate realmente de una epilepsia, o bien porque no se ha tratado correctamente por una inadecuada selección de FAE, o porque presenta una condición epiléptica refractaria por sí misma (por su etiología estructural o genética, por su síndrome epiléptico específico, o por ser expresión de una patología grave progresiva de origen metabólico o degenerativo), o bien por la evolución natural propia de su epilepsia evolutiva¹.

Aunque desde hace años existía un concepto de ‘epilepsia refractaria’ bien definido para la epilepsia del adulto por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)², esta aproximación conceptual no dejaba claro cuántos FAE se debían haber usado antes de considerar al paciente pediátrico como refractario, si influían o no los efectos adversos (EA) de los FAE, ni si esta situación era un proceso fijo o dinámico. Sin embargo, la nueva definición de ‘epilepsia resistente al tratamiento con FAE’ acuñada por la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE³ acota bien los límites del problema al considerar la evolución natural del tratamiento de la epilepsia desde un doble objetivo: el control de crisis con FAE y la tolerabilidad de esos FAE, con el fin último de lograr un buen balance eficacia-seguridad. Así, esta epilepsia resistente al tratamiento con FAE, previamente conocida como epilepsia refractaria, se define ahora como el fallo de 2 pautas de FAE, con indicación bien definida para el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico, para conseguir el control de crisis sin presentar EA intolerables. Por otra parte, se trata de un proceso dinámico y no fijo que se refiere a un momento concreto de la evolución natural de la epilepsia sin que esto signifique que no se vaya a alcanzar nunca el control completo de las crisis.

Tradicionalmente, se ha venido usando en epileptología pediátrica el término ‘epilepsia catastrófica’, casi de forma sinónima con el de ‘epilepsia refractaria’. Este concepto incluye diversos síndromes epilépticos tipo encefalopatía epiléptica edad-dependiente, epilepsias mioclónicas progresivas y además los llamados síndromes epilépticos hemisféricos intratables (malformaciones del desarrollo cortical, síndrome de Rasmussen y síndrome de Sturge-Weber, entre otros), en los que la presencia de crisis epilépticas pluricotidianas se asocia con encefalopatías clínicas graves evolutivas⁴. Dado el carácter peyorativo y generador de estigma del término ‘catastrófico’, la ILAE recomienda actualmente evitar ese concepto de ‘epilepsia catastrófica’ y preferir los términos de ‘epilepsia refractaria’, ‘epilepsia de difícil control farmacológico’ o ‘epilepsia resistente al tratamiento antiepiléptico’⁵.

Otro concepto importante a tener en cuenta en esta revisión es el de ‘encefalopatía epiléptica’ (EE) propuesto por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para hacer referencia a un conjunto heterogéneo de síndromes epilépticos en los que la actividad epiléptica contribuye por sí misma al desarrollo de un deterioro progresivo de las funciones corticales cerebrales⁵. Este concepto refuerza la idea de que ciertas formas de actividad paroxística epiléptica mantenida, principalmente en las edades críticas del neurodesarrollo, alteran el desarrollo madurativo cerebral, y conducen a una afectación grave evolutiva en las funciones neurocognitivas y conductuales. De forma inherente al desarrollo de este concepto de EE ha surgido la idea de que al suprimir o prevenir el desarrollo de esta actividad epiléptica sostenida se podría mejorar la función cognitiva y conductual de estos niños. Esta premisa es válida siempre y cuando nuestra intervención terapéutica se realice precozmente, antes de que la actividad epiléptica deteriore irreversiblemente el normal proceso madurativo cerebral. Sin embargo, hoy en día, sigue siendo casi imposible saber si el deterioro evolutivo que sufren estos pacientes se debe sólo al efecto deletéreo de la actividad epileptiforme, a la causa que genera la EE, al efecto de los FAE, o a la combinación de todos estos factores. Por ello, las recomendaciones actuales de la ILAE abogan por considerar el término EE como un concepto descriptivo clínico evolutivo edad-dependiente y animan a investigar más en la relación causa-efecto que existe entre curso clínico y actividad paroxística epiléptica electroencefalográfica evolutiva⁵.

En este trabajo monográfico se trata de revisar las bases generales del tratamiento de las epilepsias refractarias infantiles y, en concreto, de las EE, repasar las distintas alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas disponibles en la actualidad y, por último, analizar el ‘estado del arte’ del tratamiento de los diversos síndromes de EE edad-dependientes.

Cómo tratar las epilepsias resistentes al tratamiento antiepiléptico convencional con fármacos

Bases generales del tratamiento

El manejo terapéutico de estos síndromes epilépticos es sumamente complicado dado que no sólo se trata de conseguir un mejor control global de crisis y evitar el desarrollo de status epilépticos (SE), sino también de mejorar las anomalías paroxísticas del electroencefalograma (EEG) e intentar lograr un desarrollo psicomotor (DPM) de mejor calidad en estos enfermos.

Mientras que la gran mayoría de los nuevos FAE han diseñado en las dos últimas décadas con un perfil muy dirigido frente a las epilepsias parciales del adulto, existen sin embargo muy pocos ensayos terapéuticos con un enfoque específico para las epilepsias refractarias infantiles y, en concreto, para las EE. Así pues, estos síndromes epilépticos siguen siendo unas auténticas ‘cenicientas terapéuticas’. No obstante, los últimos diseños terapéuticos de nuevos FAE han conducido a la comercialización de dos ‘medicamentos huérfanos’ como son el estiripentol (STP) para el síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave infantil o epilepsia polimorfa) y la rufinamida (RFM) para el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

Otros tratamientos alternativos para las epilepsias refractarias, que van tomando fuerza nuevamente en la última década, son los fármacos inmunomoduladores, incluyendo bajo este término a la

ACTH, los corticosteroides y las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Esta categoría terapéutica es como ‘el río Guadiana de la epileptología infantil’, que aparece y desaparece en los protocolos terapéuticos sin un motivo definido, compitiendo a duras penas con los nuevos FAE en desarrollo.

Por otra parte, los prometedores resultados en el tratamiento de las epilepsias refractarias con los sistemas de estimulación del nervio vago (ENV) y la ‘resucitación’ y actualización de los viejos protocolos de dieta cetogénica (DC) constituyen dos alternativas firmes en el tratamiento actual de estos pacientes.

Por último, aunque no debería considerarse siempre en este orden, tenemos las distintas técnicas quirúrgicas que se pueden emplear en estos pacientes refractarios, ya sea usando cirugías resolutorias como resecciones focales, lobectomías o bien hemisferectomías anatómicas o funcionales (hemisferotomías); o bien empleando técnicas quirúrgicas paliativas como son la callosotomía y las transecciones subpiales múltiples.

En la tabla I se comparan las distintas alternativas terapéuticas disponibles para epilepsias refractarias infantiles.

Fármacos antiepilépticos (FAE)

Conceptos generales

Los FAEs siguen siendo ‘la piedra angular’ del tratamiento inicial de las epilepsias refractarias infantiles⁶⁻⁸. Sin embargo, estamos aún muy lejos de diseñar el ‘FAE ideal’, entendido como aquel fármaco capaz de suprimir las crisis sin generar EA importantes, es decir respetando la calidad global de vida del paciente epiléptico refractario, principalmente en el grupo de los niños con EE edad-dependientes. Hoy en día, no existe este FAE y debemos realizar un difícil balance entre la eficacia y tolerabilidad de los diversos FAE disponibles, buscando ante todo no perjudicar al niño⁶. Por otra parte, siempre que consideremos nuestra terapia con FAE en niños con una posible refractariedad, donde ya han fallado diversos regímenes terapéuticos, debemos tener siempre en cuenta si nuestra elección del FAE ha sido la más indicada para cada tipo de crisis y síndrome epiléptico en concreto, si hemos utilizado o no politerapias sinérgicas, y si hemos agotado ya todas nuestras estrategias farmacológicas⁷. En algunas epilepsias refractarias, como es el caso de los síndromes epilépticos hemisféricos refractarios, deberemos pensar precozmente en otras alternativas terapéuticas distintas de los FAE (terapia inmunomoduladora, DC, ENV y principalmente cirugía de la epilepsia) antes que en agotar irracionalmente todo el arsenal disponible de FAE^{7,8}.

En la tabla II, se analiza el perfil terapéutico y la eficacia de los distintos FAE empleados en epilepsias refractarias infantiles.

Politerapia racional

Aunque la gran mayoría de los epileptólogos pediátricos abogan por la monoterapia para conseguir una mejor eficacia y una mejor tolerabilidad de cada FAE, es frecuente llegar a la biterapia o a la politerapia de forma secundaria en el niño⁹⁻¹³. El objetivo de la politerapia es aumentar la eficacia sin aumentar la toxicidad, o bien reduciéndola^{9,13}. Algunas asociaciones de FAE pueden ser beneficiosas y otras pueden ser perjudiciales. La politerapia racional es la aplicación de los conocimientos de la farmacología clínica de los FAE para seleccionar aquellas asociaciones que puedan ser beneficiosas, es decir, que aumenten la eficacia sin aumentar la toxicidad, y evitar aquéllas que puedan ser perjudiciales para el niño^{9,12,13}.

La politerapia racional intenta aunar mecanismos de acción complementarios que actúen sobre un determinado tipo de crisis y evitar la toxicidad aditiva y las interacciones farmacocinéticas⁹⁻¹³. Para que la eficacia aumente deben asociarse FAE que, por su espectro y mecanismo de acción, tengan efectos sinérgicos o al menos aditivos. Para evitar que aumente la toxicidad deben asociarse FAE con un amplio índice terapéutico, perfiles tóxicos diferentes e intentar que la dosis total de FAE no sea excesiva.

Se deben utilizar de forma preferente FAE con mecanismos de acción múltiples, espectro e índice terapéutico amplios y bajo potencial de interacciones⁹. Se ha de intentar disminuir el uso de los

FAE sedantes, como el fenobarbital y las benzodiacepinas, que afectan a las funciones cognitivas (especialmente en el niño), restringir los FAE que producen reacciones adversas frecuentes o graves (felbamato), y lograr un menor uso de los FAE inductores (carbamacepina y fenitoína)⁹⁻¹³.

Es importante conocer que se abusa de la politerapia en cantidad y calidad, es decir, se emplea politerapia cuando se podía utilizar monoterapia, se emplea politerapia en dosis innecesariamente elevadas y se utilizan asociaciones inadecuadas de FAE⁹⁻¹³. El 57,7% de los epilépticos toman un FAE, el 31,7% dos, el 8,8% tres, y el 1,7% más de tres⁹. Esta situación es especialmente grave en síndromes altamente refractarios como el Dravet y el Lennox-Gastaut.

Existe evidencia de la utilidad clínica de asociaciones de FAE como valproato con etosuximida y valproato con lamotrigina, aunque es más dudoso el potencial de la biterapia de carbamacepina con valproato, oxcarbacepina con valproato, o bien oxcarbacepina con levetiracetam^{10,11}.

Otras medidas de tratamiento farmacológico

Piridoxina

Debe considerarse su uso en todo niño menor de 3 años con EE, incluyendo las formas de EE precoces o neonatales¹⁴. En los lactantes con crisis frecuentes, SE de repetición, o síndrome de West (SW), es recomendable probar tratamiento empírico con una dosis parenteral de 100-300 mg de piridoxina para descartar una piridoxin-dependencia, pudiendo llegar a requerir dosis de hasta 600 mg en pacientes con respuestas iniciales parciales. Posteriormente, se puede continuar por vía oral con pautas de 10-50 mg/Kg/día. En niños con crisis más espaciadas, puede ser útil el tratamiento con 50-300 mg/día de piridoxina oral, durante unos 3-6 meses, para definir algunos casos de EE que pueden mostrar respuesta a piridoxina, aunque sin cumplir criterios de una auténtica piridoxin-dependencia. El desconocimiento de las pautas de dosificación y de la eficacia terapéutica real de este fármaco, así como el posible desarrollo de reacciones de hipersensibilidad o hipotensión arterial cuando se administra por vía intravenosa (i.v.), ha hecho que se utilice este fármaco mucho menos de lo que se debería en el grupo genérico de las epilepsias refractarias infantiles.

Piridoxal fosfato

Debe tenerse en mente el empleo de este fármaco en aquellas crisis refractarias de las EE neonatales y en las que afectan a niños menores de 3 años de edad sin etiología definida¹⁵. Algunos niños que no responden a piridoxina pueden responder a piridoxal fosfato posteriormente. Se emplea una dosis inicial de 10 mg/Kg i.v. y después 2,5 mg/Kg/dosis i.v. cada 6 horas durante 3 días. En algunas formas con respuesta sólo parcial, puede ser necesario usar hasta 40 mg/Kg. Posteriormente, en aquellos que responden, puede continuarse con piridoxina oral a dosis de 10 mg/kg/día.

Biotina

Es un fármaco a considerar en las EE neonatales y en niños con espasmos epilépticos refractarios menores de 3 años de edad¹⁶. Se administra en dosis de 20 mg por vía intramuscular u oral y es bien tolerada globalmente.

Ácido folínico

Se debe pensar en este fármaco en las EE neonatales y en aquellos casos de espasmos epilépticos refractarios con o sin SW definido inicial que debuten antes de los 3 años de edad^{16,17}. Es importante considerarlo sobre todo en aquellos casos que no respondieron a pautas previas de piridoxina y biotina, e incluso en aquellos casos con respuesta parcial a piridoxina¹⁷. Se administra en dosis de 5-10 mg cada 12 horas por vía oral y es bien tolerado globalmente.

Acetazolamida

Actúa como un potente inhibidor de la anhidrasa carbónica. Es útil en el tratamiento de las crisis mioclónicas y para la descompensación de crisis en las EE con abundantes 'crisis motoras

menores¹⁸. Produce con frecuencia vómitos y dolor abdominal y debe monitorizarse el desarrollo de acidosis metabólica e hipokaliemia.

Bromuros

Pueden emplearse como sales de bromuro sódico, bromuro potásico, bromuro amónico, o bien una mezcla de las 3 anteriores. Son fármacos baratos, eficaces en síndromes epilépticos ‘catastróficos’ como epilepsia migratoria maligna del lactante y síndrome de Dravet. La tasa de pacientes respondedores, con al menos un 50% de reducción de frecuencia global de crisis, llega a un 50-75% del total, con un 25-35% libre de crisis en algún momento del tratamiento¹⁹. Sin embargo, su uso está limitado por la alta tasa de EA (neurológicos, cutáneos y digestivos), la escasa información sobre su uso clínico y la ausencia de preparados comerciales en España.

Terapia inmunomoduladora

Se incluyen aquí los tratamientos con corticosteroides, ACTH, y/o inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Globalmente, existen escasos estudios al respecto y es importante reseñar que no existen estudios bien aleatorizados ni con un tamaño muestral adecuado. Por otra parte, es prácticamente imposible comparar estudios que se han hecho con distintos fármacos y diferentes tipos de crisis. Otro problema añadido es que se emplean dosis muy variables en cada estudio. De este modo, no se conoce realmente la eficacia, la seguridad, ni los mecanismos de acción de estos fármacos en el gran grupo de las epilepsias refractarias infantiles. Hay que destacar que no se pueden hacer recomendaciones definitivas ni existen guías de consenso. Por lo tanto, queda siempre abierto el debate sobre cómo, cuándo y en qué pacientes se deben emplear y si realmente se deben reservar sólo para los casos de EE refractarias en las que han fallado ya los FAE. Por otra parte, existen síndromes epilépticos bien definidos en el grupo de las epilepsias refractarias infantiles, como es el caso del síndrome de Rasmussen y los síndromes con punta-onda continua en sueño (POCS), donde es probable que el empleo precoz de corticoides y/o IGIV pudieran ralentizar la progresión de la encefalopatía.

– *Corticosteroides y ACTH.* Son fármacos que utilizamos con frecuencia en las epilepsias refractarias infantiles y en todo tipo de EE sin saber siquiera cuál es su mecanismo de acción antiepiléptico último. Se han usado en el tratamiento de EE como SW, SLG y síndromes con POCS y también en otras epilepsias refractarias de distinto origen, incluyendo síndromes epilépticos hemisféricos catastróficos como el síndrome de Rasmussen^{20,21}. Sin embargo, tan sólo existe evidencia científica con respecto a la utilidad de ACTH y corticosteroides en el SW²⁰. En las series que analizan epilepsias refractarias y EE de distinto origen tratadas con estos fármacos se emplean dosis variables no bien protocolizadas de dexametasona, hidrocortisona, prednisona, deflazacort, liposteroides (palmitato de dexametasona), metilprednisolona o ACTH con pautas de duración muy diversas desde escasas semanas a más de 6 meses. La tasa global de respondedores, con más de un 50% de disminución en la frecuencia global de crisis, oscila entre un 25-85%, con series de hasta un 25-71% de pacientes libres de crisis en algún momento de su evolución²¹⁻²³, pero con hasta un 66% de recaídas evolutivas posteriores²². Por otra parte, algunos de los estudios inciden en la mejoría evolutiva neurocognitiva y conductual en un 50-60% de los tratados con corticosteroides²². Sin embargo, su empleo se encuentra restringido por su alta tasa de EA, incluyendo hipertensión arterial, aumento de la sensibilidad a infecciones, riesgo de hemorragia cerebral, fenotipo Cushing, osteoporosis y retraso de crecimiento, entre otros²⁰⁻²³.

– *Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV).* Son un tratamiento empírico que se ha mostrado relativamente eficaz en determinadas epilepsias refractarias y EE como son el SW, el SLG, los síndromes con POCS, el síndrome de Dravet y el síndrome de Rasmussen. Se desconoce, sin embargo, cuál es su mecanismo de acción antiepiléptico último, cuál es la pauta más adecuada de dosis a utilizar, en qué situaciones se deben emplear y durante cuánto tiempo se debe mantener la terapia²⁴⁻²⁶. En las revisiones que analizan epilepsias refractarias con casos de EE tratados con IGIV, se obtienen respuestas con más de un 50% de reducción en la frecuencia global de crisis en un 30-52% de los casos, con remisión completa de crisis en hasta un 23% y con mejorías

neurocognitivas y comportamentales en un 50-63% de los tratados²⁴. Las IGIV son una terapia habitualmente bien tolerada, aunque se han descrito como EA la presencia de reacciones de hipersensibilidad de grado variable, cefaleas agudas, meningitis asépticas, pseudotumor cerebri y alteraciones de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante la perfusión i.v.²⁴⁻²⁶.

Tratamiento con estimulador del nervio vago (ENV)

Conceptos generales sobre ENV

El ENV es un tratamiento neurofisiológico útil en pacientes con epilepsias refractarias no candidatos a cirugía resectiva, con una eficacia bien demostrada en niños y adultos, pero con un mecanismo de acción aún no totalmente bien determinado²⁷. Se prefiere actuar sobre el nervio vago izquierdo (NVI) para evitar los efectos parasimpáticos cardíacos derivados de la estimulación del nervio vago derecho. El NVI tiene un 80% de fibras aferentes que interactúan con múltiples áreas del SNC y tan sólo un 20% de fibras eferentes dirigidas a las vísceras y para inervar la musculatura de las cuerdas vocales^{27,28}.

Eficacia global del sistema ENV

La eficacia del procedimiento puede valorarse mediante la reducción de la frecuencia global de todos los tipos de crisis a los 3 meses de colocar el ENV^{27,28}. Es importante conocer que estos efectos se potencian con el paso del tiempo, tanto en cuanto a reducción de la frecuencia global de crisis, como en cuanto al porcentaje de pacientes respondedores con más de un 50% de reducción en la frecuencia global de crisis, obteniéndose las mejores respuestas evolutivas a los 24 meses del procedimiento^{27,28}. La respuesta positiva a la terapia con ENV permite reducir la dosis o retirar los FAEs asociados hasta en un 76% de los casos²⁷⁻²⁹. Este adecuado balance eficacia-seguridad hace que hasta un 72% de los pacientes continúen con el tratamiento del ENV a los 3 años de seguimiento²⁹.

Estudios de eficacia de ENV en epilepsia refractaria infantil

Los estudios de revisión demuestran que se ha empleado ampliamente ENV en niños mayores de 12 meses de edad con epilepsias refractarias, incluyendo hasta un 25% de casos en los que se realizó previamente cirugía de la epilepsia, obteniéndose con la terapia ENV una tasa de reducción global de crisis del 38-68%, un porcentaje global de respondedores (mayor de un 50% de reducción de la frecuencia global de crisis) de un 46-68%, una tasa de más de un 90% de reducción en la frecuencia global de crisis de un 20-30%, con un porcentaje de libres de crisis del 4-18% y una tasa de retirada del ENV de tan sólo un 5-7% de los tratados²⁹⁻³³. Los estudios específicos realizados en niños con EE³³ muestran tasas de respondedores de un 27-43%, con hasta un 15% de pacientes con más de un 75% de reducción en la frecuencia global de crisis, y con importantes resultados principalmente en las crisis de caída, donde se reduce la frecuencia de crisis en un 47-88%, y en las ausencias atípicas, con una reducción de la frecuencia de crisis de un 48-81%; siendo también muy importante considerar la mejoría referida en el nivel de alerta y atención en estos pacientes que se objetiva hasta en un 30-33% de los tratados con VNS y que convierte a esta técnica en una eficaz alternativa frente a procedimientos más agresivos como la callosotomía.

Tolerabilidad de ENV en epilepsia infantil

Los EA derivados de la estimulación del procedimiento ENV son los más frecuentes, aparecen en el 35-45% de los tratados²⁹⁻³³, suelen ser leves y transitorios, e incluyen, entre otros: ronquera (25-45%), tos (20-35%), dolor de garganta, parestesias, disnea, fatiga, parálisis de músculos faciales inferiores, dolor auricular, sialorrea (7-10%), broncorrea, disfagia, neumonías por aspiración (en pacientes encefalopatas tratados con benzodiacepinas), cambios de conducta e hipercinesia (5-7%). Menos frecuentes son los EA derivados del procedimiento quirúrgico, como son infecciones (3-7%), lesión del nervio en el procedimiento quirúrgico, síndrome de Horner transitorio, bradicardia durante la colocación del ENV (complicación excepcional) y parálisis de cuerda vocal o diafragma

(1%). Es importante también considerar que el ENV no aumenta la toxicidad global de los FAE, no tiene efecto sobre la distribución y eliminación de los distintos FAE, no presenta interacciones farmacocinéticas, no tiene efectos neurotóxicos, no crea alteraciones psiquiátricas, ni produce reacciones idiosincrásicas^{31,32}.

Indicaciones de ENV en epilepsia refractaria infantil

Actualmente, se contempla el ENV en niños con epilepsia intratable que no son ni pueden ser candidatos a cirugía resectiva y se les ofrece este tratamiento como segunda opción a desarrollar dentro de un programa de cirugía de la epilepsia²⁹⁻³³. Estas indicaciones se extienden a pacientes con epilepsias focales refractarias no quirúrgicas (ya sea por tener origen en córtex elocuente, o tratarse de formas multifocales, o bien ser casos no lesionales sin localización EEG clara); EE infantiles tipo SLG y síndromes con POCS; hamartomas hipotalámicos no quirúrgicos; y esclerosis tuberosa con afectación multifocal no quirúrgica³¹⁻³³.

Dieta cetogénica (DC)

Conceptos generales

Se denomina DC a aquella dieta rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos, diseñada para remedar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno y conseguir el efecto que éste ejerce en el control de las crisis epilépticas³⁴. La DC mantiene un estado anabólico en una situación metabólica de ayuno. La existencia de multitud de casos de epilepsia intratable no quirúrgica, principalmente en el grupo de las EE infantiles, ha llevado a un resurgimiento de este tratamiento y al diseño de estudios aleatorizados para confirmar su vigencia.

Tipos de DC disponibles

Todas las modificaciones realizadas se han abordado con el mismo objetivo: mejorar el cumplimiento de la dieta al aumentar la palatabilidad y la diversificación alimentaria y disminuir los efectos secundarios³⁴⁻³⁹. En las DC llamadas clásicas, el 87-90% de la energía procede de la grasa de los alimentos, pudiendo variar su relación con el contenido en hidratos de carbono y proteínas (pautas 3:1 y 4:1). La dieta con triglicéridos de cadena media (TCM), se ideó para mejorar la palatabilidad de la DC clásica y disminuir sus efectos secundarios gastrointestinales, aprovechando el mayor poder cetogénico de los TCM. El aporte graso de la dieta supone el 71% del valor calórico total, del que el 60% se proporciona en forma de TCM y el resto proviene de la grasa de los alimentos naturales. En la dieta denominada TCM modificada, tan sólo el 30% del aporte calórico proviene de TCM y el resto de la grasa de los alimentos naturales, manteniéndose los demás constituyentes de la dieta. La dieta de Atkins consiste en la ingesta libre de proteínas y grasas y en la restricción de carbohidratos. Su cumplimentación es mucho más fácil que la de la DC ya que la única restricción es la de los carbohidratos, pudiendo tomar libremente todo tipo de alimentos proteicos y agua, y no precisando para su inicio un protocolo estricto ni el ingreso en el hospital. La dieta de Atkins modificada es una alternativa en la que se potencia el consumo de grasa sobre el de proteína y se reduce la ingesta de carbohidratos a 10 gramos al día. También se ha empleado con éxito una dieta en la que el aporte de carbohidratos se realiza con aquellos de bajo índice glucémico, lo que permite, como la dieta de Atkins modificada, una mayor diversificación alimentaria.

Eficacia global de la DC en la epilepsia refractaria infantil

Diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis han concluido que la DC demuestra una significativa reducción en la frecuencia de las crisis y es poco probable que este grado de beneficio pueda ser debido al efecto placebo o a la remisión espontánea³⁴⁻³⁹. Combinados todos los estudios, un 16-24% de los pacientes quedan libres de crisis, un 32-28% mejoran disminuyendo las crisis en más del 90% y en torno al 50-56% experimentan una disminución global de las crisis de más del 50%. Los niños con crisis generalizadas y los pacientes con EE tipo SW, SLG y síndrome de Doose tienen mayor probabilidad de conseguir disminuir las crisis y/o los FAE concomitantes y existe una

tendencia, aunque no significativa, a que el cumplimiento y adhesión de la dieta sea superior en los niños que en los adolescentes, aunque en este grupo de edad se ha conseguido buena respuesta y tolerabilidad con la dieta de Atkins modificada. Por otra parte, es importante reseñar que la DC produce también una mejora en el estado de alerta, atención, capacidad de reacción, interacción social y conexión con el medio, así como en la calidad del sueño, con aumento en el sueño REM, en niños con epilepsia refractaria^{36,37}.

Indicaciones de la DC en neuropediatría

El papel preciso de la DC en el tratamiento moderno de la epilepsia es difícil de determinar debido a la ausencia de estudios comparativos, ya que ningún estudio ha examinado sistemáticamente la DC frente a la medicación con FAE en los diversos síndromes epilépticos que constituyen las epilepsias refractarias. Sin embargo, debería considerarse su empleo de forma precoz en todos aquellos casos, independientemente de la edad o sexo, en los que hubiera fallado el tratamiento inicial con 2 ó 3 FAE, especialmente en los casos de crisis generalizadas, principalmente en aquellos pacientes con EE³⁶. Por otra parte, la DC es el tratamiento de elección de las crisis que acontecen en asociación con el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT 1 y de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH)³⁴⁻³⁹. La DC es particularmente útil en determinados síndromes epilépticos de origen diverso como son el síndrome de Dravet, el síndrome de Doose, el SW, el SLG, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Rett³⁴⁻³⁹. En general, en estos casos, la DC suele indicarse tras el fracaso del tratamiento con FAE, cuando se trata de auténticas epilepsias refractarias y con notorio deterioro neurológico evolutivo; pero debido a la frecuencia de esta situación clínica, quizá debería de plantearse la conveniencia de iniciarla antes, tras una evaluación individual, sobre todo en aquellos niños alimentados exclusivamente con fórmulas líquidas por vía enteral a través de sonda nasogástrica o gastrostomía. Existe también respuesta en otras patologías metabólicas y neurológicas en las que la experiencia es menor por el momento, como son los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial, la glucogenosis tipo V, la deficiencia de fosfofructoquinasa, el síndrome de Landau-Kleffner y otros síndromes con POCS, la enfermedad con cuerpos de Lafora y la panencefalitis esclerosante subaguda³⁶.

Contraindicaciones de la DC

Las contraindicaciones absolutas de la DC son aquellas enfermedades en las está comprometida la metabolización de las grasas o que requieren de elevadas cantidades de carbohidratos en la dieta, incluyendo entre éstas: deficiencia de piruvato carboxilasa, trastornos de la cetogénesis, trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, deficiencia múltiple de acil-CoA-deshidrogenasas o aciduria glutárica tipo II, porfiria aguda intermitente y deficiencia primaria de carnitina. Su inicio en estas circunstancias puede ser fatal³⁴⁻³⁹.

Complicaciones de la DC

Se han descrito gran número de complicaciones clínicas y analíticas de muy diverso significado y gravedad. En general suelen ser transitorias y fácilmente controlables, no obligando a la suspensión de la DC³⁴⁻³⁹. La aplicación de un correcto protocolo de seguimiento para su prevención o detección temprana permite un tratamiento más seguro. Las complicaciones precoces³⁴⁻³⁹ durante el inicio de la dieta consisten en deshidratación, hipoglucemia, acidosis metabólica, vómitos, diarrea y rechazo del alimento. Se han descrito también diversas enfermedades infecciosas de gravedad variable que pueden aparecer complicando el tratamiento con DC. La hipercolesterolemia se presenta con frecuencia (14-59%), pero suele remitir evolutivamente de forma espontánea. Las complicaciones tardías de la DC³⁴⁻³⁹ son muy variadas y con gravedad variable. En este grupo, destacan los cálculos renales que se producen en un 3-7% de los niños tratados. Son frecuentes también las alteraciones de la motilidad gastrointestinal con retraso del vaciado gástrico y reflujo gastroesofágico. Entre las alteraciones minerales destacan la anemia ferropénica y los déficits de vitamina D3 y carnitina.

Cirugía de la epilepsia

Conceptos generales

Aunque considerada siempre en el último término, la cirugía de la epilepsia puede desempeñar un papel determinante en el tratamiento de algunos casos de epilepsias refractarias y EE infantiles. Esto es especialmente importante en pacientes con epilepsias refractarias y edades menores de 2 años en el momento del diagnóstico, en los que el desarrollo evolutivo de un cuadro clínico-electroencefalográfico de EE refractaria puede conducir a un daño neurológico irreversible y en los que sin embargo la cirugía podría estabilizar o incluso mejorar el curso de su EE^{40,41}. Otros pacientes en los que se debe considerar precozmente el tratamiento quirúrgico son los denominados síndromes epilépticos hemisféricos refractarios asociados con patologías como lesiones encefaloclasticas de origen vascular, malformaciones extensas del desarrollo cortical, hemimegalencefalia, síndrome de Rasmussen y síndrome de Sturge-Weber, entre otros⁴⁰⁻⁴⁴. El objetivo último de la cirugía en estos pacientes va a ser suprimir los efectos de la actividad epiléptica en una edad lo más temprana posible, con una tasa de EA que sea tolerable para el paciente, y conseguir mejorar además el desarrollo madurativo cognitivo y conductual, con una mejoría inherente a largo plazo de la calidad de vida global del paciente⁴⁰. En los casos de epilepsias refractarias en los que se identifica una etiología sintomática focal bien definida mediante los estudios de neuroimagen y con un adecuado correlato en el registro crítico vídeo-EEG, se puede ofertar una cirugía resolutive mediante resecciones focales, lobares, multilobares, o bien mediante hemisferectomía anatómica o funcional (hemisferotomía). En los casos con lesión no definida por los estudios de neuroimagen o bien en aquellos pacientes en los que no existe un buen correlato entre los hallazgos del vídeo-EEG y los datos proporcionados por las pruebas de neuroimagen, es más difícil indicar una cirugía de la epilepsia que pueda ser resolutive. El control de crisis en pacientes con epilepsia refractaria subsidiarios de cirugía se puede conseguir globalmente en un 25-70% de los casos tratados, dependiendo de la etiología de la epilepsia, el momento en que se decide la cirugía, y el tipo de técnica quirúrgica que se considere⁴⁰⁻⁴⁴. La morbi-mortalidad de estas cirugías suele ser inferior al 5%, salvo en el caso de la hemisferectomía donde las cifras se duplican o triplican, sobre todo si consideramos los casos tratados con hemisferectomía anatómica.

Cirugía resectiva o curativa

Dependiendo del tipo de cirugía que se realice, de la presencia o no de una etiología lesional bien definida, y de la localización de la actividad epiléptica, la cirugía resectiva puede conducir a la remisión de las crisis en un 27-80% de los casos en los 2 primeros años tras la cirugía⁴⁰⁻⁴⁴. Estas cifras superan con creces el 5-10% de posibilidad de remisión que existe con el empleo de los nuevos FAE en terapia añadida, las del 16-24% en los tratados con DC y las del 4-18% en los tratados con ENV⁴⁵. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con lesiones bien definidas en los estudios de neuroimagen, con buena correlación vídeo-EEG, sobre todo si se trata de resecciones lobares y principalmente si se actúa sobre el lóbulo temporal⁴¹⁻⁴⁴. Sin embargo, los resultados son mucho menos optimistas en aquellos niños con lesiones no identificables mediante resonancia magnética de alta definición, en aquellos pacientes con lesiones anatómicas extensas o difusas, en los casos con lesiones frontales, en las situaciones en las que no existe un buen correlato vídeo-EEG, o bien en aquellos niños en los que hay que realizar resecciones multilobares⁴⁰⁻⁴⁴. Las opciones de conseguir una mejoría neurocognitiva y conductual tras cirugía si se ven claramente influenciadas de forma negativa cuanto mayor haya sido la duración de la epilepsia en el niño con epilepsia refractaria⁴¹. En el grupo de niños en los que se realiza cirugía durante el periodo crítico del neurodesarrollo de los 2 primeros años de vida o con EE evolutivas de menos de 2 años de evolución, se obtienen mejores resultados globales neurocognitivos y conductuales tras la cirugía resectiva. No está sin embargo bien definido cual es el impacto real de la cirugía resectiva sobre la calidad de vida global, sobre determinadas conductas y alteraciones comportamentales, y sobre la semiología autista en estos pacientes con epilepsias refractarias.

Cirugía paliativa

Un gran número de pacientes con EE no son buenos candidatos para la cirugía resectiva, ya sea por la etiología de su epilepsia, por la presencia de lesiones difusas o multilobares, o por la ausencia de un buen correlato clínico-neurofisiológico-neuroradiológico⁴³. Estos niños, sin embargo, pueden ser buenos candidatos para una cirugía paliativa con técnicas como la callosotomía o las transecciones subpiales múltiples (TSM). Sin embargo, desde que se dispone en el mercado de los sistemas de ENV, se ha ido reduciendo la indicación de estas técnicas paliativas, dado que a largo plazo tienen un peor resultado global en el balance eficacia-seguridad³³. Sin embargo, el coste elevado de los sistemas de ENV hace que en muchos países se siga considerando aun en primer término la callosotomía para tratar a pacientes con SLG con ‘crisis de caída’ pluricotidianas e invalidantes.

– *Callosotomía.* La cirugía consiste en actuar sobre el sistema de conexión interhemisférica que es el cuerpo calloso para evitar la propagación subcortical de las descargas epilépticas. La respuesta a la callosotomía es sobre todo evidente en pacientes con SLG con ‘crisis de caída’ (tónicas o atónicas) con un porcentaje de un 60-80% de pacientes respondedores con más de un 50% de reducción de la frecuencia global de este tipo de crisis⁴⁶. Es preferible seccionar los dos tercios anteriores del cuerpo calloso que realizar una sección total. Aunque los resultados sean probablemente menos satisfactorios, una callosotomía anterior es mejor tolerada que la sección completa. Si los resultados son insuficientes, siempre existe la posibilidad de completar la sección ulteriormente. En el periodo posoperatorio es posible observar un síndrome deficitario frontal con mutismo, apraxia de la marcha y/o incontinencia^{33,43,46}. Este cuadro es transitorio y de importancia variable en callosotomías anteriores y desaparece en pocas horas o días. Se puede identificar con relativa frecuencia un síndrome de desconexión bihemisférica en los casos de sección completa. La callosotomía es una técnica neuroquirúrgica sencilla, que no requiere de un instrumental complicado ni costoso, pero que necesita de un adecuado entrenamiento en el neurocirujano que la practica y sobre todo que éste se encuentre familiarizado con su realización, dado que actualmente cada vez se utiliza menos esta terapia.

– *Transecciones subpiales múltiples (TSM).* La cirugía consiste en realizar secciones verticales de la corteza, suficientemente cercanas unas de otras (5 milímetros), para impedir la propagación de una descarga crítica hipsincrónica y suficientemente alejadas para conservar la organización funcional de la corteza. Esta técnica se limita hoy en día a síndromes con POCS refractaria y en aquellos pacientes con EE debida a una lesión epileptogénica que afecte al córtex elocuente⁴⁷. En algunos casos, la técnica de TSM puede combinarse con técnicas de resección parcial de lesiones focales, como puede ser el caso de displasias corticales amplias que involucren centros motores y/o del lenguaje. En los casos en los que sólo se emplean las TSM la posibilidad de quedar libres de crisis es muy baja, casi siempre inferior al 10%, pero esta respuesta se puede aumentar hasta un 40-50% de los tratados si se combina con resecciones focales parciales⁴⁷. Por otra parte, la cirugía con TSM es una técnica difícil de delimitar y de realizar y en España se tiene aún muy poca experiencia con su empleo. Las limitaciones técnicas hacen por tanto que se reserve hoy en día el empleo de las TSM tan sólo para aquellos casos de POCS refractarios a otros tratamientos y en los que se considera que no son buenos candidatos a un ENV o cuando ha fallado este sistema.

Conclusiones

Aunque se han producido notables avances en el tratamiento de las epilepsias refractarias infantiles en los últimos 20 años, siguen existiendo grandes ‘lagunas terapéuticas’ que hacen que estos síndromes sigan siendo auténticas ‘cenicientas terapéuticas’. El desarrollo de FAEs de amplio espectro con mecanismos multimodales de acción, el perfeccionamiento de las técnicas de cirugía resectiva, la mayor accesibilidad para el empleo de sistemas de ENV y la actualización de los protocolos de DC, han supuesto importantes avances terapéuticos globales. Sin embargo, persisten aún problemas evidentes a la hora de protocolizar el tratamiento de estos pacientes, sobre todo en cuanto a cuando indicar el tratamiento con medidas no farmacológicas (cirugía, ENV, DC), hasta

cuando apurar la terapia con FAE y si podemos atribuir algún valor terapéutico real a la terapia inmunomoduladora.

Bibliografía

1. Mohanraj R, Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 333-44.
2. Engel Jr J. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
4. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl 3): S27-32.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
6. Wilcox KS, Dixon-Salazar T, Sills GJ, Ben-Menachem E, White HS, Porter RJ, et al. Issues related to development of new antiseizure treatments. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 4): S24-34.
7. Granata T, Marchi N, Carlton E, Ghosh C, Gonzalez-Martinez J, Alexopoulos AV, et al. Management of the patient with medically refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1791-802.
8. Perry MS, Duchowny M. Surgical versus medical treatment for refractory epilepsy: outcomes beyond seizure control. *Epilepsia* 2013; 54: 2060-70.
9. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. I. Concepto y fundamentos. *Rev Neurol* 2007; 45: 95-109.
10. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. II. Aspectos clínicos y farmacológicos. *Rev Neurol* 2007; 45: 163-73.
11. Armijo JA, Herranz JL. Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos. *Rev Neurol* 2007; 45: 236-44.
12. Guimarães J, Ribeiro JA. Pharmacology of antiepileptic drugs in clinical practice. *Neurologist* 2010; 16: 353-7.
13. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs –rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20: 369-75.
14. Basura GJ, Hagland SP, Wiltse AM, Gospe SM Jr. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 697-704.
15. Wang HS, Kuo MF, Chou ML, Hung PC, Lin KL, Hsieh MY et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy. *Arch Dis Child* 2005; 90: 512-5.
16. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurol* 2000; 31: 624-31.
17. Nicolai J, Van Kranen-Mastenbroek VH, Wevers RA, Hurkx WA, Vles JS. Folinic acid-responsive seizures initially responsive to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 164-7.
18. Katayama F, Miura H, Takanashi S. Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies. *Brain Dev* 2002; 24: 150-4.
19. Korinthenberg R, Burkart P, Woelfle C, Moenting JS, Ernst JP. Pharmacology, efficacy, and tolerability of potassium bromide in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2007; 22: 414-8.

20. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8: CD001770.
21. Gayatri NA, Ferrie CD, Cross H. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005222.
22. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D'Hooghe M, Meirleir LD et al. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. *Seizure* 2005; 14: 412-21.
23. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Arch Dis Child* 2005; 90: 379-84.
24. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia* 2007; 48: 1739-49.
25. Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J et al; EFNS. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893-908.
26. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21 (Suppl 1): S57-107.
27. Boon P, Raedt R, De Herdt V, Wyckhuys T, Vonck K. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 218-27.
28. Balabanov A, Rossi MA. Epilepsy surgery and vagal nerve stimulation: what all neurologists should know. *Semin Neurol* 2008; 28: 355-63.
29. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477-82.
30. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011; 115: 1248-55.
31. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81: 1453-9.
32. Vonck K, De Herdt V, Boon P. Vagal nerve stimulation –a 15-year survey of an established treatment modality in epilepsy surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2009; 34: 111-46.
33. You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008; 30: 195-9.
34. Cross JH. New research with diets and epilepsy. *J Child Neurol* 2013; 28: 970-4.
35. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013; 40:158-67.
36. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001903.
37. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 173-8.
38. Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 115-21.
39. Freeman JM, Kossoff EH. Ketosis and the ketogenic diet, 2010: advances in treating epilepsy and other disorders. *Adv Pediatr* 2010; 57: 315-29.
40. Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H, eds. Paediatric epilepsy syndromes and their surgical treatment. London: John Libbey; 1997.
41. Holthausen H, Pieper T, Kudernatsch M. Towards early diagnosis and treatment to save children from catastrophic epilepsy –focus on epilepsy surgery. *Brain Dev* 2013; 35: 730-41.
42. Dorfmueller G, Delalande O. Pediatric epilepsy surgery. *Handb Clin Neurol* 2013; 111: 785-95.

43. Fauser S, Zentner J. Critical review of palliative surgical techniques for intractable epilepsy. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2012; 39: 165-94.
44. Hauptman JS, Mathern GW. Epilepsy neurosurgery in children. *Handb Clin Neurol* 2012; 108: 881-95.
45. McTague A, Cross JH. Treatment of epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2013; 27: 175-84.
46. Wong TT, Kwan SY, Chang KP, Hsiu-Mei W, Yang TF, Chen YS, et al. Corpus callosotomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 999-1011.
47. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Snead OC 3rd, Rutka JT. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 992-8.

Tabla I. Posibilidades terapéuticas en epilepsia infantil resistente al tratamiento antiepiléptico convencional.

Tratamiento	Edad	Indicación	Eficacia	Efectos secundarios
FAE	Niños Adultos	Indicaciones específicas Según FAE	14-15% libres de crisis	Específicos de cada FAE EA sobre SNC
Dieta cetógena	Niños Adolescentes	Todo tipo de crisis	54% pacientes respondedores	Cetoacidosis Alteraciones metabólicas
Cirugía	Niños Adultos	Epilepsias lesionales	60% libres de crisis	Secuelas de la Cirugía
ENV	Niños Adultos	Todo tipo de crisis	43% pacientes respondedores	Disfonía Tos Disnea

EA: efectos adversos; ENV: estimulador del nervio vago; FAE: fármacos antiepilépticos; SNC: sistema nervioso central.

Tabla II. Perfil terapéutico de los fármacos empleados en epilepsias refractarias infantiles.

Fármaco antiepiléptico	Utilidad y eficacia en epilepsias refractarias infantiles
Fenobarbital	Encefalopatías epilépticas neonatales Síndromes focales hemisféricos
Fenitoína	Crisis tónicas del síndrome de Lennox-Gastaut Síndromes focales hemisféricos. Epilepsia parcial continua
Etosuximida	Ausencias atípicas Síndrome de Dravet. Síndrome de Lennox. Síndromes con POCS
Primidona	Epilepsias mioclónicas progresivas Síndromes focales hemisféricos
Valproato	Amplio espectro. Síndrome de West. Síndrome de Dravet. Síndrome de Lennox. POCS. Epilepsias mioclónicas progresivas.
Benzodiacepinas	Amplio espectro Encefalopatías epilépticas neonatales. Síndrome de West Síndrome de Dravet. Síndrome de Lennox. Síndromes con POCS Epilepsias mioclónicas progresivas
Carbamacepina	Síndromes focales hemisféricos. Crisis tónicas del síndrome de Lennox-Gastaut
Sultiamo	Síndromes con POCS
Vigabatrina	Encefalopatías epilépticas neonatales. Síndrome de West y otros espasmos epilépticos Esclerosis tuberosa. Displasias corticales focales
Lamotrigina	Amplio espectro Síndrome de Lennox-Gastaut Regresión autista epiléptica
Topiramato	Amplio espectro Encefalopatías epilépticas neonatales. Síndrome de West Síndrome de Dravet. Síndrome de Lennox. Epilepsias mioclónicas progresivas
Levetiracetam	Amplio espectro Síndrome de Dravet. Síndromes con POCS Epilepsias mioclónicas progresivas
Felbamato	Amplio espectro Síndrome de Lennox
Oxcarbacepina	Epilepsias focales
Zonisamida	Amplio espectro Encefalopatías epilépticas neonatales. Síndrome de West Síndrome de Dravet. Síndrome de Lennox. Epilepsias mioclónicas progresivas
Rufinamida	Amplio espectro Síndrome de Lennox y encefalopatías epilépticas similares Epilepsias multifocales
Estiripentol	Amplio espectro Síndrome de Dravet Epilepsias multifocales
Lacosamida	Epilepsias focales
Acetato de eslicarbacepina	Epilepsias focales
Perampanel	Epilepsias focales

Pontocerebellar hypoplasia's: the genetic basis of different subtypes

Yasmin Namavar^a, Peter G. Barth^b

^a Department of Genome Analysis. Academic Medical Center. University of Amsterdam. ^b Division of Pediatric Neurology. Emma's Children's Hospital. Academic Medical Centre. Amsterdam, the Netherlands.

Corresponding author:

Yasmin Namavar, PhD, MD. Department of Genome Analysis. Academic Medical Center. Meibergdreef 9. 1105AZ Amsterdam, The Netherlands.

Fax:

+31 205669312.

E-mail:

yasmin.namavar@gmail.com

There is no conflict of interest to declare.

Introduction. Ten different subtypes of pontocerebellar hypoplasia have been described (PCH1-10). All subtypes share cerebellar hypoplasia or atrophy and to a lesser degree atrophy of the ventral pons, olivary nuclei and age dependent cerebral atrophy. Progressive microcephaly, central motor dysfunction, severe mental handicap and seizures are commonly seen, in some cases accompanied by seizures. Life expectancy is limited. **Aims.** In this short review the different subtypes will be described and the current classification, encompassing in some cases clinical subtypes and in other cases genetic subtypes, will be discussed. **Development.** Due to genomic research methods like exome sequencing, new genes responsible for pontocerebellar hypoplasia appeared in high speed. Because of the current mixed classification of PCH subtypes, some of them designated to a gene, others based on clinical features, it is not unlikely that there will be a growing number of new PCH subtypes each connected to a new gene. **Conclusion.** One of the pitfalls of genome wide analysis can be that the meticulous description of clinical symptoms will disappear and will lead to a large number of PCH subtypes. This can lead to a complex, and maybe even confusing, categorization of the different subtypes. Precise description of different pontocerebellar hypoplasia phenotypes is necessary to keep seeing the wood for the trees.

Key words. Pontocerebellar hypoplasia, TSEN54, EXOSC3, genetic heterogeneity, RNA processing, neurodegeneration.

Introduction

Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a group of neurodegenerative disorders with early onset of stunted brain growth affecting cerebellum, pons and olivary nuclei. The cerebral cortex is in most cases to a lesser degree affected (PCH1-10). Patients from all subtypes have progressive microcephaly, disturbed motor coordination and mental retardation. Life expectancy ranged from neonatal death to death in adulthood in certain cases. Most patients die during infancy [1].

Genetic heterogeneity of pontocerebellar hypoplasia

Prior to the identification of any of the genes responsible for pontocerebellar hypoplasia (PCH) five clinical subtypes were distinguished, PCH1-5. PCH1 is characterized by motor neuron loss in the spinal cord, leading to hypotonia, morphologically similar to spinal muscular atrophy [2]. PCH2's distinctive features are movement disturbances like chorea and extrapyramidal dyskinesias [3]. It is the most common subtype. PCH3 is a rare clinical subtype, presenting with short stature, hypotonia and primary optic atrophy [4]. PCH4 and PCH5 are clinically severe subtypes, showing prenatal onset of symptoms like polyhydramnios, contractures, neonatal clonus and early death. The olivary nuclei are C-shaped and both pons and cerebellum are more severely affected, compared to PCH2 [5,6].

In 2007, the first gene responsible for one of the PCH subtypes was identified. This gene, the mitochondrial arginyl tRNA synthetase gene (*RARS2*) was published together with a novel PCH type, type 6 [7]. Clinically type 6, was different from the other previously reported subtypes, as it was the only subtype in which respiratory chain defects were observed. The *RARS2* protein is involved in charging arginine to its mitochondrial tRNA. In fibroblasts derived from patients with a *RARS2* mutation a reduction of the amount of mitochondrial tRNA arginine was observed, however the mitochondrial tRNA arginine that was present in the cell was almost completely charged, suggesting instability of the uncharged tRNA [7].

Shortly after, the genes responsible for PCH type 2 and 4 were found [8]. Mutations in the different tRNA splicing endonuclease genes (*TSEN54*, *TSEN2*, *TSEN34*) were responsible for type 2 [8]. Different mutations in *TSEN54* and *TSEN2* were identified, however one of them, the homozygous missense mutation p.A307S in *TSEN54* was more common than any other mutation and responsible for most cases with PCH type 2. OMIM subdivided PCH2 in different categories; *TSEN54* mutated PCH became PCH2A. PCH2B and PCH2C were respectively caused by *TSEN2* and *TSEN34* [www.omim.org]. Accordingly a genotype-phenotype correlation was described; compound heterozygosity for a missense mutations in *TSEN54* together with a nonsense mutation was found to be responsible for the more severe subtype, PCH4 [8]. The tRNA splicing endonuclease complex is responsible for splicing intron-containing tRNAs (6% of the tRNAs contain an intron) [9]. Mature tRNAs are essential for protein synthesis, as they transfer amino acids to the ribosome to incorporate the right amino acid to a growing peptide chain, in order to form a protein. *TSEN54* mutated fibroblasts did not show a defect in maturation in one of the intron containing tRNAs. Next to its role in tRNA processing, is the TSEN complex involved in mRNA 3' end processing [9]. Abnormal mRNA 3'ends have not been reported in *TSEN* mutated patients so far.

Following the identification of the different genes responsible for PCH2, PCH4 and PCH6 a large genotype-phenotype study has been performed [5]. The common *TSEN54* mutation was associated with extrapyramidal dyskinesia's and/or spasticity, progressive microcephaly and flat cerebellar hemispheres, showing up as a dragonfly-like shape on coronal brain MRI. The clinically more severe subtype PCH4, showed supratentorial involvement and a severe delay in the maturation of the neocortex [5]. PCH type 5, described in one family only, by Patel et al. appeared genetically identical to PCH4 [6,10]. The proband of PCH5 was compound heterozygous for a splice site mutation and the common mutation in *TSEN54*. Also clinically this subtype seemed to be more similar to PCH4 than previously thought. The affected children described in the PCH5 family shared the same neuropathological abnormalities, like severe vermal involvement [6,10].

A new subtype, PCH7, has been described in 2011, associated with genital abnormalities. However no genes have been published so far, related to this subtype [11].

The genetic basis of the majority of cases with PCH1 was up till then still not identified. In just one case, the *RARS2* gene was found to be responsible for PCH1 [5]. Renbaum et al. published mutations in the Vaccinia-related kinase 1 gene (*VRK1*) to be responsible for an atypical form of PCH1, in which patients of one family were mildly affected compared to other cases with PCH1 [12]. Delayed achievement of developmental milestones was reported, whereas most PCH1 patients

suffer from severe mental retardation and no developmental milestones will be achieved at all. OMIM classified the *VRK1* mutated PCH cases, as PCH1A.

In 2012 Wan et al. published mutations in the gene encoding exosome component 3, *EXOSC3* to be responsible for a large part of the PCH1 cases [13]. Following this finding more studies were performed on *EXOSC3* and showed that mutations in this gene are responsible for a variable clinical phenotype of PCH1. Genotype-phenotype correlation has been found related to survival and pontine involvement [14]. Patients with a homozygous p.D132A mutation in the *EXOSC3* gene have prolonged disease course compared to patients with a p.D132A allele plus another mutation [15]. The *EXOSC3* gene is part of an exosome complex, processing and degrading RNA. The authors of the paper suggest a shared role for toxic accumulation of RNA fragments in different PCH subtypes [13]. OMIM classified the *EXOSC3* mutated PCH cases, as PCH1B.

PCH type 8, PCH type 9 and PCH type 10 are subtypes designated to one gene. Loss of function mutations in the *CHMP1A* gene encoding charged multivesicular body protein 1A is responsible for a PCH type characterized by severe psychomotor retardation, abnormal movements, hypotonia, spasticity and variable visual defects [16].

Type 9 is due to homozygous mutations in the adenosine monophosphate deaminase 2 causing severely delayed psychomotor development, progressive microcephaly, spasticity, seizures, and pontocerebellar hypoplasia [17].

PCH10 is caused by mutations in cleavage and polyadenylation factor I subunit 1, *CLP1*, leading to delayed psychomotor development, progressive microcephaly, spasticity, seizures. The authors mention the absence of a ‘dragon-fly’ like cerebellum as a distinctive feature. Other brain abnormalities, like hind- and forebrain involvement are similar to other published PCH cases. Also the authors plead for further characterization of the phenotype, to classify the different PCH subtypes [18]. CLP1 is active as a kinase in different RNA processes like tRNA, mRNA and siRNA phosphorylation [19]. The mutated protein showed defective kinase activity, resulting in impaired tRNA maturation. Moreover the authors showed accumulation of unspliced pre-tRNAs in patient derived neurons. Also they could show that unprocessed tRNA fragments lead to reduced cell survival, in an oxidative stress induced manner. All together these data suggest a common disease mechanism for the RNA processing related PCH subtypes.

CASK mutations

Mutations in the X-chromosome bound calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase 3 gene (*CASK*) can give a wide variety of phenotypes ranging from FG syndrome with macrocephaly, mild mental retardation and behavioural disturbances to severe mental retardation with extensive pontocerebellar hypoplasia similar to MR images seen in PCH type 2 [20-21]. Although *CASK* mutations appear to be relatively common, etiologically *CASK*-related PCH could be considered as a distinct disorder as it is likely not to share the same disease mechanism as the RNA processing related PCH subtypes. *CASK* is involved in the interaction with TBR1 (T-box brain gene 1). TBR1 is involved in regulating expression of Reelin, a protein essential in neuronal migration. Impaired maturation has been found in *CASK*-mutated individuals, showing failed granule cell migration from the external granular layer into the internal granular layer, making *CASK* most likely a developmental disorder, rather than a neurodegenerative disorder [21]. It may be noted that some patients previously classified as PCH3 were ultimately shown to carry defects in *CASK*.

Classification

The appearance of PCH8, PCH9 and PCH10 added further complexity to the categorization of the different subtypes and makes the current categorization confusing. Identification of these novel subtypes and novel genes provides insight in the clinical spectrum of the disease and give rise to the

question if we should reconsider the current classification in which both, clinical (PCH1-7) and genetic subtypes (PCH1A, PCH1B, PCH2A, PCH2B, PCH2C, PCH4, PCH5, PCH6, PCH8, PCH9, PCH10) have been described? Furthermore the genetic basis of PCH3, PCH7 and a group of unsolved cases without further clinical classification has not been discovered yet. To maintain order in the quickly growing list of novel genes for various subtypes of pontocerebellar hypoplasia, careful clinical practice, meticulous neurological examination and radiological expertise is necessary to distinguish different clinical subtypes, to examine known genes in an efficient, gene-directed manner and eventually to clarify whether there are shared disease mechanisms or different disease mechanisms. Eventually etiological categorization should prevent further complexity.

References

1. Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphanet. J. Rar. Dis.* 2011, 6, 50.
2. Norman RM. Cerebellar hypoplasia in Werdnig-Hoffman disease. *Arch Dis Child* 1961, 36, 96-101.
3. Barth PG, Vrensens GF, Uylings HB, Oorthuys JW, Stam FC. Inherited syndrome of microcephaly, dyskinesia and pontocerebellar hypoplasia: a systemic atrophy with early onset. *J. Neurol Sci* 1990, 97, 25-42.
4. Rajab A, Mochida GH, Hill A, Ganesh V, Bodell A, Riaz A, et al. A novel form of pontocerebellar hypoplasia maps to chromosome 7q11-21. *Neurology* 2003, 60:1664-1667.
5. Namavar Y, Barth PG, Kasher PR, Van Ruissen F, Brockmann K, Bernert G, et al. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 2011, 134:143-156.
6. Namavar Y, Chitayat D, Barth PG, Van Ruissen F, De Wissel MB, Poll-The BT, et al. TSEN54 mutations cause pontocerebellar hypoplasia type 5. *Eur J Hum Genet* 2011, 19(6):724-726.
7. Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori JM, Tarassov I, Einbinder T, et al. Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet* 2007, 81:857-862.
8. Budde BS, Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Nurnberg G, Becker C, et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nat Genet* 2008, 40:1113-1118.
9. Paushkin SV, Patel M, Furia BS, Peltz SW, Trotta CR. Identification of a human endonuclease complex reveals a link between tRNA splicing and pre-mRNA 3' end formation. *Cell* 2004, 117:311-321.
10. Patel MS, Becker LE, Toi A, Armstrong DL, Chitayat D. Severe, fetal-onset form of olivopontocerebellar hypoplasia in three sibs: PCH type 5? *Am J Med Genet A* 2006, 140: 594-603.
11. Anderson C, Davies JH, Lamont L, Foulds N. Early pontocerebellar hypoplasia with vanishing testes: a new syndrome? *Am. J. Med. Genet.* 155A: 667-672, 2011
12. Renbaum P, Kellerman E, Jaron R, Geiger D, Segel R, Lee M, et al. Spinal muscular atrophy with pontocerebellar hypoplasia is caused by a mutation in the VRK1 gene. *Am J Hum Genet* 2009, 85:281-289.
13. Wan JJ, Yourshaw M, Mamsa H, et al. Mutations in the RNA exosome component gene EXOSC3 cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nat Genet* 2012;44(6):704.
14. Rudnik-Schoneborn S, Senderek J, Jen JC, Houge G, Seeman P, Puchmajerova A, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations. *Neurology* 2013, 80: 438-446.
15. Eggens VRC, Barth PG, Niermeijer JF, Berg JN, Darin N, et al. EXOSC3 mutations in pontocerebellar hypoplasia type 1: novel mutations and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis* 2014, 9: 23.

16. Mochida GH, Ganesh VS, De Michelena MI, et al. CHMP1A encodes an essential regulator of BMI1-INK4A in cerebellar development. *Nat Genet* 2012;44(11):1260-1267.
17. Akizu N, Cantagrel V, Schroth J, et al. AMPD2 regulates GTP synthesis and is mutated in a potentially treatable neurodegenerative brainstem disorder. *Cell* 2013;154:505-517.
18. Schaffer AE, Eggens VRC, Caglayan AO, et al. CLP1 founder mutation links tRNA splicing and maturation to cerebellar development and neurodegeneration. *Cell* 2014; 157, 651–663.
19. Weitzer S, Martinez J. The human RNA kinase hClp1 is active on transfer RNA exons and short interfering RNAs. *Nature* 2007, 447, 222–226.
20. Piluso G, D'Amico F, Saccone V, Bismuto E, Rotundo IL, Di Domenico M, et al. A missense mutation in CASK causes FG syndrome in an Italian family. *Am J Hum Genet.* 2009 Feb;84(2):162-177.
21. Najm J, Horn D, Wimplinger I, et al. Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nat Genet* 2008;40(9):1065-1067.

Standardized description of rare diseases –the natural course and treatment of metachromatic leukodystrophy

Samuel Groeschel, Christiane Kehrler, Ingeborg Krägeloh-Mann

Department of Paediatric Neurology and Developmental Medicine. University Children's Hospital. Tübingen, Germany.

Corresponding author:

Samuel Groeschel MD. Department of Paediatric Neurology and Developmental Medicine. University Children's Hospital. Hoppe-Seyler-Strasse 1. 72076 Tübingen, Germany.

Fax:

+49 7071/295473.

E-mail:

Samuel.Groeschel@med.uni-tuebingen.de

Summary. Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare neurometabolic disorder leading to demyelination and rapid neurological deterioration. As therapeutic options evolve, it seems essential to understand and quantify progression of the natural disease. In an ongoing nationwide study, we therefore established and validated standardized assessment tools and objectively described motor and cognitive function in children with MLD. Furthermore, we were able to systematically characterize the cerebral changes associated with MLD non-invasively using MRI. Both a visual MRI scoring system as well as a quantification of the 'demyelination load' were established and applied in our large cohort. This allowed the identification of typical MRI changes in children with late-infantile and juvenile MLD and the quantification of demyelination and atrophy in the brain. These MRI parameters were correlated with the decline of neurological function in MLD underlining their potential as surrogate parameters for disease progression. In addition, the treatment effect of hematopoietic stem cell transplantation in children with late-infantile and juvenile MLD was evaluated and compared to the natural history data. In conclusion, the standardized description of the natural disease course of MLD is essential in increasing our knowledge about this rare disease and thereby improving patient counselling. In addition, these data may serve as reference data for the evaluation of therapeutic interventions.

Introduction

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a rare lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the catabolic enzyme arylsulfatase A, resulting in accumulation of sulfatides [1]. Sulfatide is an important component of myelin in the (central and peripheral) nervous system and its accumulation causes progressive demyelination as a pathological feature of MLD, leading to various neurological symptoms [2]. Depending on the onset of first symptoms, three clinical forms of the disease have been identified. Children with the late-infantile form have their disease onset during the first years of life and undergo a rapid neurological deterioration with loss of motor function as a key feature. In patients with the juvenile form, onset of the disease is later and rate of progression clearly slower; in the adult form with an onset after the age of 16 years, cognitive and psychiatric symptoms may predominate and may precede motor and neurological symptoms [3]. Currently, new therapeutic approaches are emerging, including gene therapy and enzyme replacement therapy [4–8]. Outside of these trials, however, the only available treatment option is

haematopoietic stem cell transplantation (SCT), in which some success has been reported when treated early in the disease course, preferentially in the presymptomatic stage (for review see [9]). However, due to the low incidence of the disease (1 per 100,000 live births [10,11]), developing therapeutic strategies remains challenging. Natural history data are scarce making it difficult to evaluate treatment effects. In addition, disease specific standardized assessment is needed in order to reliably quantify disease progression.

The aim of our work therefore was to establish and validate standardized assessment tools for the description of the natural disease course of MLD and in order to establish reference data for the evaluation of therapy.

Methods

Patients

Children with biochemically proven MLD were recruited within Germany. Clinical and MRI data have systematically been collected since 2006 in the framework of the German and European leukodystrophy networks LEUKONET and LEUKOTREAT in order to establish a database with reference data. The study was funded by the German Federal Ministry of Education and Research and the European Commission (framework 7). The local ethics committee approved the study and parents gave written informed consent. Patients were assessed using standardized questionnaires, telephone interviews, and clinical examinations [12].

Gross motor function classification for MLD

As the loss of gross motor function is a main clinical feature in MLD, a gross motor function classification system for MLD (GMFC-MLD) was developed and validated [13]. Patients' gross motor function was categorized into 7 categories (Table I), from normal gross motor function (GMFC-MLD = 0) to loss of all gross motor function, including head control (GMFC-MLD = 6).

Language and cognition

Development and loss of language as well as cognitive parameters were assessed systematically in children with late-infantile and juvenile MLD [14]. In order to describe regression of language abilities, we analyzed age at loss of complete sentences, loss of two-word-sentences, loss of single meaningful words, first language decline, and complete loss of expressive language. Furthermore, in order to describe regression of cognitive abilities, we analyzed the age when the child presented with problems in concentration, behavioral problems, decline in skills for reading, writing and calculating, and loss of any communication.

MR Severity Score

For the visual analysis of MRI images a scoring system was established and validated for MLD [15], similar to the scoring system for adrenoleukodystrophy [16]. This scoring system assesses both demyelination and atrophy of brain regions and grades these changes from 0 (= no changes) to 34 (= all regions are affected) (Table II).

Demyelination load

As demyelination and atrophy are the most prominent features of cerebral changes in MLD, a volumetric analysis was done in order to quantify the volume of demyelination (i.e. the 'demyelination load' [18]). Two methods were established:

A semi-automated clustering method for a fast manual delineation of the demyelination load in axial – T2-weighted images, called 'clusterize' [19]. This software is available for download [20].

- A fully automated and objective method for quantification of demyelination load and grey and white matter volume in MLD using both high-resolution T1-weighted and axial T2-weighted images [18] (Figure).

Results

Clinical course of MLD

Both late-infantile and juvenile MLD began with gait disturbances and abnormal movement. Onset in the juvenile form was additionally characterized by problems in concentration, behavior and fine motor function [14].

In late-infantile MLD, all patients showed loss of all gross motor function until 3 years and 4 months of age. Patients with juvenile MLD showed a more variable and significantly longer motor decline. Having lost independent walking, subsequent decline of motor function was very rapid both in the late-infantile and juvenile form [12].

Language development was abnormal in half of the children with late-infantile MLD, who did not learn to speak in complete sentences after initially normal use of first words. They showed a rapid decline of language function with first language difficulties at the age of 2.5 years (median) and complete loss of expressive language within a few months (median age 32, range 22-47 months). This was followed by total loss of communication at a median age of four years. In juvenile patients, language decline was more protracted and problems in concentration and behavior were followed by loss of cultural techniques around four years after disease onset [14].

Cerebral changes in MLD assessed by MRI

The progression of MRI changes was clearly faster and more uniform in children with late-infantile MLD compared with the juvenile form, where change over disease duration was more variable [17]. High MRI scores were evident in the juvenile form already at the onset of first symptoms and even in the presymptomatic stage. Still, early (involving central white matter, corpus callosum) and late signs in MRI (involving pons, cerebellum, cerebral atrophy) were similar between the two forms. In late-infantile patients, MRI changes correlated highly with motor deterioration, this was less remarkable in the juvenile form.

In the late-infantile patients, the demyelination load (corrected by the total WM volume) was found to increase after disease onset and correlated positively with motor deterioration ($p < 0.001$) and disease duration ($p < 0.003$) [18]. Furthermore, WM volumes of children with late-infantile MLD did not differ from healthy controls, although their growth curves appeared different. However, the GM volume of children with MLD was clearly below those of normally developing children ($p < 0.001$) [18].

Validation of the volumetric methods against manual volume measurements yielded excellent inter-rater and intra-rater reliability [18,19].

Application of standardized assessment tools to therapy evaluation

A girl with juvenile MLD 10 years after hematopoietic SCT was compared not only with the clinical and MRI course of her untreated sister, but also with a cohort of untreated patients [9]. The girl received SCT at the age of 5 years when first motor signs appeared. She was stable with respect to her clinical course over 10 years after SCT and gained cognitive abilities resulting in normal school education. MRI scores, MR spectroscopy changes and demyelination load showed improvement [9]. Only the demyelinating neuropathy showed some progression. Her gross motor function and MRI-scores were clearly better compared with her sister and the cohort of untreated patients [9].

In order to assess outcomes of a large cohort of juvenile patients after hematopoietic SCT in 3 German centers, 23 transplanted patients were analyzed and their motor and cognitive functions as well as MRI changes were compared to 25 untreated MLD patients [21]. Although survival rates after SCT did not differ from the non-treated group, neurological outcome and MRI scores were improved [21]. Patients transplanted in the presymptomatic and early symptomatic stage were more likely to show a stabilization of their disease course. MRI severity scores before SCT were significantly lower in patients who showed a stable disease after SCT than in those who deteriorated. Also, 65% of untreated patients progressed to GMFC-MLD level 5 (only head control possible) 10 years after disease onset, whereas none of the patients in the treatment group with a stabilization of their disease course lost their ability to sit independently (level 3 or better).

Furthermore, 2 patients with the late-infantile form of MLD received SCT at the age of 9 months, before the onset of any symptoms [22]. Their diagnosis was done preclinically due to their affected siblings. The clinical course and MRI of both patients up to 3.5 and 5 years after SCT was compared to a large group of untreated patients with late-infantile MLD. Aided walking was possible until the age of 70 (patient 1) and 48 (patient 2) months, while untreated patients lost this significantly earlier (median age 29 months, 90%-percentile 32.2 months). Crawling and head-control was lost at the age of 72 months in patient 1 and is still preserved in patient 2, clearly beyond the median age of the untreated group [12]. Patient 1 learned 2-word-sentences and is still able to speak single words, patient 2 speaks in short sentences, while untreated children lost complete speech before the age of 4 years. MRI showed no MLD-typical lesions in patient 1, but in patient 2, mild demyelination was seen at 39 months, clearly later than in untreated controls [22].

Discussion

Standardized description of natural disease course

Our data reflect the natural course of decline in motor function, language and cognition in children with late-infantile and juvenile MLD in a large cohort over a long observation period [12,14]. The course of motor disease was found to be more variable in juvenile MLD with respect to onset and dynamics. However, the motor decline after the loss of independent walking was similarly steep in both forms [12].

Furthermore, knowledge of first symptoms may lead to earlier diagnosis and subsequently to a better outcome following therapeutic intervention. These data can serve as a reference for individual treatment decisions and for evaluation of clinical outcome after treatment.

In addition, by analyzing brain changes in MRI during disease progression, we were able not only to identify spatial and temporal patterns of cerebral changes and identify typical early and late signs during disease course [17], but we also gained new insight into the disease mechanism. Grey matter volume in patients with MLD was found to be reduced early during the disease course when compared with healthy controls [18]. This supports the notion that, besides demyelination, neuronal dysfunction caused by neuronal storage plays an additional role in the disease process of this leukodystrophy.

New standardized assessment tools for MLD

We have established and validated new assessment tools for the standardized description of natural disease course of MLD. The GMFC-MLD has been shown to be a reliable and easily applicable tool in the assessment of gross motor function [13] and has been proven useful in the description of the natural course of the disease [12] but also in order to show relationships of cerebral changes with loss of motor function [17,18]. Furthermore, it was successfully applied in the evaluation of therapy [7,9].

With the development of MRI parameters, the cerebral changes in MLD can be assessed and quantified non-invasively. The visual MR severity scoring system is an easily applicable and reliable tool in assessing and quantifying disease progression [15,17]. The demyelination load seems to be even a more sensitive parameter in depicting cerebral changes or responses to treatment [9]. The semi-automated clusterize-approach proved to be a fast and easily applicable tool in order to quantify the demyelination load [19]. Furthermore, with a fully automated and therefore more objective method, we were able to accurately quantify the demyelination load as well as grey and white matter volume in order to assess tissue atrophy during the disease course [18]. These volumetric tools might not only be useful in MLD but also in other white matter diseases.

Evaluating hematopoietic stem cell transplantation (SCT) in MLD

Using our standardized natural history data on MLD we were able to evaluate patients who received SCT more reliably. Previous studies often used only short observation periods and no larger control groups, weakening their conclusions (for review see [9]). Not only from our case report of a long-term follow-up after stem cell transplantation [9] but also from our larger multicenter evaluation, we conclude that SCT, early in the course of disease, can lead to stabilization of juvenile MLD with a course clearly different from the natural history [21]. SCT may prevent disease progression, if performed in sufficient time before loss of walking, which typically initiates rapid deterioration [12]. However, benefit and risk have to be carefully balanced considering the relevant transplant-related mortality.

SCT in patients with late-infantile MLD does not prevent deterioration in motor function as well as in speech and cognition but clearly has a protracting effect of the disease course [22]. Loss of motor function as well as loss of speech occurred clearly beyond the 90%-quantile when compared to natural course data, but children developed a significant impairment. Demyelination signs in MRI are mild or absent. Whether SCT is a treatment option in late-infantile MLD must be ethically discussed.

Open questions and future directions

In the light of new treatment approaches for MLD like enzyme replacement and gene therapy as well as the inconclusive results of hematopoietic SCT, it seems of great importance to establish and maintain clinical reference data, although it remains a challenge for a rare disease like MLD. Data quality and monitoring of data entry are essential, as well as ethical considerations. This often becomes a greater challenge when different countries or institutions are involved [23].

Regarding the decision for SCT, clear inclusion/exclusion criteria still need to be established. As MLD is a rare disease and different experiences regarding outcome after SCT are observed between different centers, more exchange and recommendation based on scientific evidence is clearly needed. One important step is the use of natural history data as presented here. Furthermore, the role of MRI in the treatment decision should be studied in more detail since MRI changes precede neurological symptoms in juvenile MLD and might be early markers for disease progression [17]. Also, the predictive value of different MRI parameters before SCT should be evaluated with respect to outcome after SCT.

Furthermore, the relationship between MRI changes and motor/cognitive function in juvenile patients remains to be understood in more detail. This would allow more prognostic information for family counselling and help in any treatment decision. More specific and more sensitive MRI parameters are needed, like parameters from diffusion-weighted imaging [24] or other more myelin specific parameters [25], which are able to quantify microstructural changes in MLD, compared to the more unspecific T2-hyperintensity, which do not necessarily reflect demyelination. This has also important implications for the reversal of cerebral changes by therapeutic intervention.

References

1. Gieselmann V. Metachromatic leukodystrophy: genetics, pathogenesis and therapeutic options. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97 (457): 15–21.
2. Gieselmann V, Krageloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy –an update. *Neuropediatrics* 2010; 41 (1): 1–6.
3. Gieselmann V, Krageloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy. In: *The online metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2014. chapter 148.
4. Matzner U, Lullmann-Rauch R, Stroobants S, et al. Enzyme replacement improves ataxic gait and central nervous system histopathology in a mouse model of metachromatic leukodystrophy. *Mol Ther* 2009; 17 (4): 600–6.
5. Stroobants S, Gerlach D, Matthes F, et al. Intracerebroventricular enzyme infusion corrects central nervous system pathology and dysfunction in a mouse model of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2011; 20 (14): 2760–9.
6. I Dali C, Hanson LG, Barton NW, et al. Brain N-acetylaspartate levels correlate with motor function in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2010; 75 (21): 1896–903.
7. Biffi A, Montini E, Lorioli L, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 2013; 341 (6148).
8. Piguet F, Sondhi D, Piraud M, et al. Correction of brain oligodendrocytes by AAVrh.10 intracerebral gene therapy in metachromatic leukodystrophy mice. *Hum Gene Ther* 2012; 23 (8): 903–14.
9. Krageloh-Mann I, Groeschel S, Kehrer C, et al. Juvenile metachromatic leukodystrophy 10 years post transplant compared with a non-transplanted cohort. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (3): 369–75.
10. Heim P, Claussen M, Hoffmann B, et al. Leukodystrophy incidence in Germany. *Am J Med Genet* 1997; 71 (4): 475–8.
11. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105 (1-2): 151–6.
12. Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krageloh-Mann I. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (9): 850–5.
13. Kehrer C, Blumenstock G, Raabe C, Krageloh-Mann I. Development and reliability of a classification system for gross motor function in children with metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (2): 156–60.
14. Kehrer C, Groeschel S, Kustermann-Kuhn B, et al. Language and cognition in children with metachromatic leukodystrophy: onset and natural course in a nationwide cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9 (1): 18.
15. Eichler F, Grodd W, Grant E, et al. Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30 (10): 1893–7.
16. Loes DJ, Hite S, Moser H, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15 (9): 1761–6.
17. Groeschel S, Kehrer C, Engel C, et al. Metachromatic leukodystrophy: natural course of cerebral MRI changes in relation to clinical course. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34 (5): 1095–102.
18. Groeschel S, I Dali C, Clas P, et al. Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 2012; 79 (16): 1662–70.
19. Clas P, Groeschel S, Wilke M. A semi-automatic algorithm for determining the demyelination load in metachromatic leukodystrophy. *Acad Radiol* 2012; 19 (1): 26–34.
20. Experimental Pediatric Neuroimaging (software). Children's Hospital Tübingen. URL: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/en/research/neuroimaging/software/>.
21. Groeschel S, Bley A, Kühl J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17: S21.
22. Kehrer C, Groeschel S, Doering M, Krageloh-Mann I. 5-year follow-up in hematopoietic stem cell transplantation in 2 patients with late-infantile metachromatic leukodystrophy in

comparison to an untreated cohort. Eur J Paediatr Neurol Soc 2013; 17: S1–S176.

23. Duchange N, Darquy S, D'Audiffret D, et al. Ethical management in the constitution of a European database for leukodystrophies rare diseases. Eur J Paediatr Neurol Soc 2014.

24. Groeschel S, Scheffler K, Schultz T. Microstructural changes in metachromatic leukodystrophy assessed by DTI, FOD, and NODDI. Workshop Proc Int Soc Magn Reson Med 2013.

25. Groeschel S, Schultz T, Hagberg G, et al. Assessing white matter microstructure in regions with different myelin architecture. Proc Int Soc Magn Reson Med 2014.

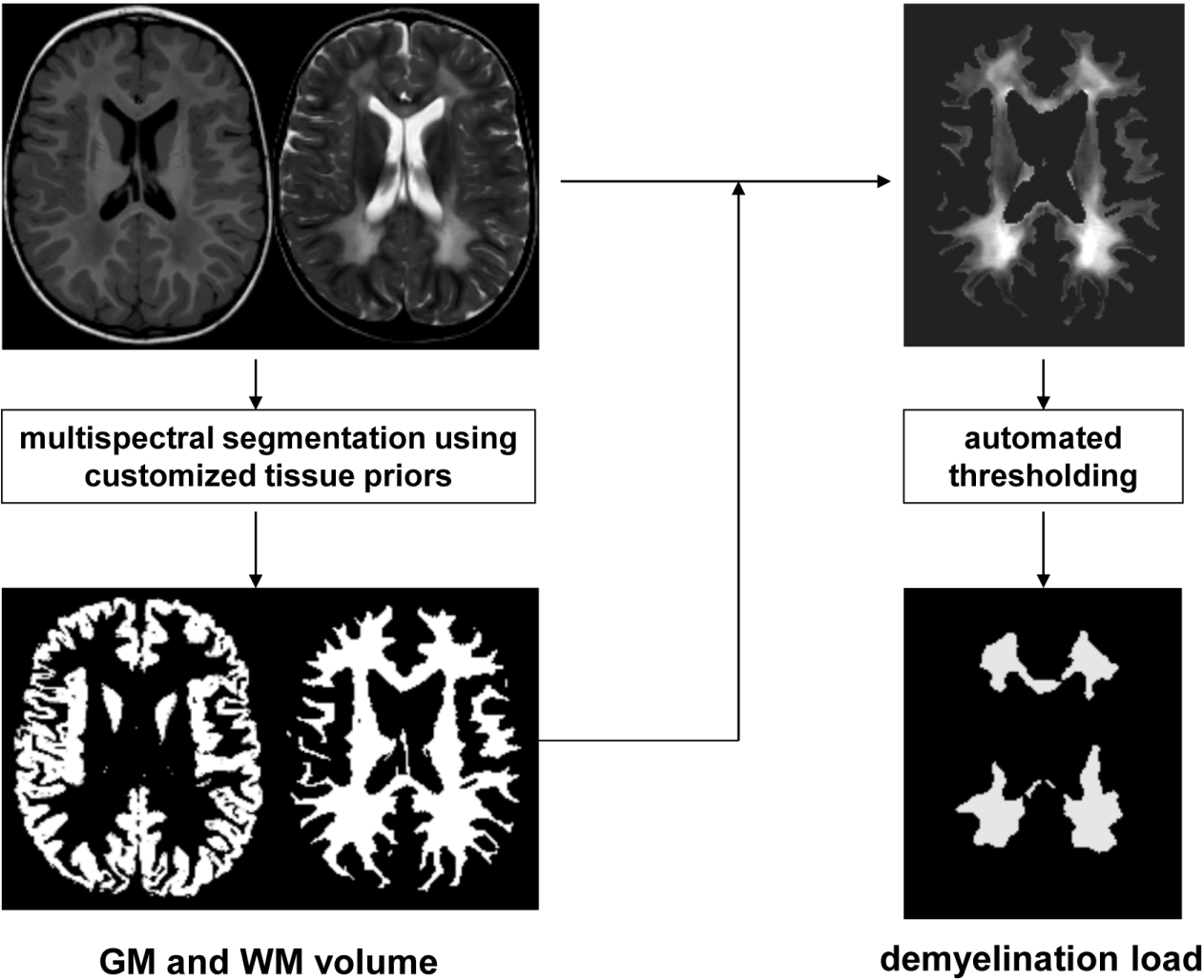
Table I. Gross motor classification system for MLD [13].

Level 0	Walking without support with quality of performance normal for age.
Level 1	Walking without support, but with reduced quality of performance, i.e. instability when standing or walking.
Level 2	Walking with support. Walking without support not possible (fewer than 5 steps).
Level 3	Sitting without support and locomotion such as crawling or rolling. Walking with or without support not possible.
Level 4	a) Sitting without support, but no locomotion or b) Sitting without support not possible but locomotion such as crawling or rolling.
Level 5	No locomotion nor sitting without support but head control is possible.
Level 6	Loss of any locomotion as well as loss of any head and trunk control.

Table II. MRI severity scoring system for MLD [15,17].

Brain areas	Score			Maximum per area
<i>Frontal WM</i>				6
Periventricular	0	1	2	
Central	0	1	2	
U-Fibers	0	1	2	
<i>Parieto-occipital WM</i>				6
Periventricular	0	1	2	
Central	0	1	2	
U-Fibers	0	1	2	
<i>Temporal WM</i>				6
Periventricular	0	1	2	
Central	0	1	2	
U-Fibers	0	1	2	
<i>Corpus callosum</i>				4
Genu	0	1	2	
Splenium	0	1	2	
<i>Projection fibers</i>				6
Internal capsule posterior limb	0	1	2	
Internal capsule anterior limb	0	1	2	
midline pons	0	1	2	
<i>Cerebral atrophy</i>	0	1	2	2
<i>Thalamus</i>	0	1		1
<i>Basal ganglia</i>	0	1		1
<i>Cerebellum</i>				2
White matter	0	1		
Atrophy	0	1		
<i>Total</i>				34

Figure. Methodological approach for quantification of grey (GM) and white matter (WM), and demyelination load [18].



Diagnóstico dismorfológico, pruebas genéticas y asesoramiento genético

Miguel del Campo Casanelles

Consulta de Genética Clínica. Área de Medicina Molecular y Genética. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Unidad de Genética. Facultad de Ciencias. Universitat Pompeu Fabra. CIBERER. Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Miguel del Campo Casanelles. Consulta de Genética Clínica. Área de Medicina Molecular y Genética. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

E-mail:

mdelcampo@vhebron.net

Declaración de intereses:

El autor manifiesta la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Introducción. El proceso diagnóstico en genética clínica implica el estudio del paciente a través de la entrevista clínica, la observación precisa de sus diferencias físicas a través del examen dismorfológico, y la comprensión de sus síntomas, así como la solicitud e interpretación de pruebas de laboratorio costosas, de tecnología sofisticada y en continuo cambio. **Desarrollo.** La identificación del diagnóstico etiológico tiene como objetivos el potencial de informar y ayudar al paciente en su seguimiento y posibles tratamientos, pero tiene además una dimensión familiar y reproductiva singular, que abordamos a través del asesoramiento genético. Todos los elementos del proceso diagnóstico deben tener en cuenta a su conjunto, la evaluación clínica, las pruebas de laboratorio y el asesoramiento genético. Los pacientes y sus familias precisan información exhaustiva y deben consentir que se realicen las pruebas, por lo que deben conocer previamente todas las implicaciones de sus posibles hallazgos. **Conclusiones.** Diagnóstico clínico y dismorfológico, pruebas genéticas y asesoramiento genético son indisociables y se enfrentan actualmente a retos muy importantes para la asistencia óptima a las enfermedades genéticas.

Palabras clave. dismorfología, genética clínica, citogenética, genética molecular, asesoramiento genético, medicina predictiva, preventiva, personalizada, participativa.

Introducción

Estudiar la genética de las personas permite diagnosticar, conocer la base etiológica del trastorno investigado, pero también predecir problemas de salud adicionales, o incluso establecer riesgos cuantificables para la salud. El conocimiento del trastorno genético es importante para el caso índice pero también para sus familiares no implicados inicialmente. El reconocimiento preciso de las enfermedades genéticas neurológicas mediante un diagnóstico clínico, de imagen y electrofisiológico, así como el reconocimiento de síndromes a través de la dismorfología [1,2], han sido las únicas herramientas del diagnóstico genético antes de los avances tecnológicos que han llevado al desarrollo explosivo de las pruebas genéticas. Hoy, la capacidad de estudio del genoma permite acercarnos la medicina genómica, predictiva y preventiva, con el objetivo de ser personalizada, y esto implica que debe también ser participativa (PPPP), las 4 p de la medicina pensamos para el futuro [3]. En todo el proceso del diagnóstico genético, el paciente y la familia implicados deben decidir cuanto quieren saber y para qué.

Pero en el camino del conocimiento, por ahora, los hallazgos de las pruebas genéticas están llenos de imprecisión, de dudas y de inexactitudes en su interpretación y en el establecimiento de sus implicaciones clínicas. Y la medicina clínica tiene el papel fundamental de definir el significado de los hallazgos genéticos. El camino puede ir en la dirección contraria a la previamente conocida, del genotipo al fenotipo, y exige esfuerzo y rigor para la definición de los nuevos trastornos de los cuales conocemos primero la causa. No sabemos, en muchos casos aún, qué es normal y patogénico en el genoma, plagado de variantes de significado incierto, pero ya estamos identificando mediante pruebas a los pacientes su variación genética y comunicándoles los resultados y sus implicaciones y debemos decidir qué revelar al paciente y su familia.

El diagnóstico genético implica, no sólo una mejor capacidad de seguimiento y tratamiento del paciente que consulta, sino decisiones reproductivas e implicaciones para el estudio de familiares de gran importancia. El reto del diagnóstico genético es hoy es grande y cambiante, e implica a la ley, la ética, los valores personales y religiosos, en una sociedad en continua revisión. Lo utilizamos mayoritariamente hoy para el estudio de enfermedades raras/minoritarias, con frecuencia trastornos crónicos, causantes de discapacidad, heredables, sin tratamiento eficaz en muchos casos, que suponen verdaderas tragedias familiares. El genetista clínico se enfrenta cada día al problema en todas sus dimensiones, pero también el resto de especialistas, y el neurólogo/a y el neuropediatra, particularmente. Los/as asesores/as genéticos/as pueden completar la labor de los especialistas médicos tras el diagnóstico, corroborando su certitud antes de comunicar adecuadamente los riesgos y opciones reproductivas, también para poder extender los estudios a la familia con confianza en su validez [4]. La falta de regulación aún de la formación en Genética Clínica y la escasez de profesionales dedicados al diagnóstico dismorfológico y al consejo genético, hacen imprescindible que todos los especialistas médicos tengan el conocimiento de las implicaciones y exigencias principales que tiene llevar a cabo el diagnóstico genético de una enfermedad. A continuación intentamos reflejar los pasos del proceso diagnóstico genético y sus implicaciones para la medicina actual.

La entrevista clínica en genética

Entrevistar a un paciente o sus padres, cuando se trata de un niño, debe permitir identificar los síntomas principales de su trastorno, como dificultades de aprendizaje, o una discapacidad intelectual establecida, un trastorno de conducta o psiquiátrico y los síntomas neurológicos y somáticos que en muchas ocasiones permiten ya establecer un diagnóstico firme. Muchos de estos síntomas habrán sido estudiados previamente y revisaremos los informes. En pacientes con sospecha de enfermedad genética, la investigación de los antecedentes familiares, reproductivos y perinatales tiene un valor singular y necesita aún más del soporte psicológico apropiado. Un árbol familiar de tres generaciones al menos, utilizando la nomenclatura correcta [5], puede identificar el patrón de herencia y, por tanto, determinar si hay otros posibles afectados en la familia por el mismo trastorno o posibles portadores con riesgo de transmitirlo. El conocimiento de los antecedentes de otras enfermedades potencialmente genéticas no relacionados con el motivo de consulta, pero con significado para la salud de familiares deberá también reflejarse en el árbol familiar. Dos casos de discapacidad intelectual alejados en la familia, con dismorfias y malformaciones discordantes, pueden representar una translocación equilibrada familiar, y podemos sospecharlo por la presencia de infertilidad y abortos en otros miembros de la familia, hallazgos quizá no relacionados a primera vista. La cantidad de información requerida es amplia y nos interesan todos los antecedentes, con la implicación de que el proceso permitirá detectar riesgos de salud “incidentales”, como riesgos de cáncer hereditario y de otras enfermedades del niño o del adulto que nada tienen que ver con el motivo de consulta. De una consulta por una discapacidad intelectual podemos concluir que una familia tiene elevado riesgo de cáncer y debe ser remitido a los especialistas en evaluación y asesoramiento genético del cáncer familiar.

La propia entrevista clínica puede cuestionar ideas de la familia sobre causas de muerte o enfermedad. Un ejemplo clásico son los casos de discapacidad intelectual atribuidos hace años al parto que en realidad pueden ser un trastorno hereditario que suponga riesgo para quien nos consulta. Sólo el examen y la revisión exhaustiva de los informes de estos afectados permitirá darles peso en el proceso diagnóstico de nuestro paciente y en el asesoramiento familiar. Debemos insistir en visitar a los afectados, que en la mayoría de ocasiones son los que deben realizarse pruebas genéticas, que no pueden hacerse primero que nos consulta para conocer su riesgo, pues carecerían de valor.

Por otro lado, el carácter multisistémico de muchas enfermedades genéticas, en particular los síndromes polimalformativos, exige aplicar conocimientos de medicina y pediatría más generales para quien va a ocuparse de su diagnóstico y manejo ulterior, o incluso de quien simplemente entrevista a la familia. Dado que la tristeza y la frustración, los miedos y la incompreensión ya afloran en la entrevista genética desde el principio, la empatía y la provisión de soporte debe formar parte del proceso desde su inicio. La anamnesis que incluye el árbol familiar es sin duda el arma con mayor rendimiento en la sospecha del diagnóstico.

El examen físico en genética clínica. significado actual de la dismorfología

El examen médico y pediátrico general son herramientas imprescindibles también para el diagnóstico genético. El conocimiento de la morfología externa del individuo, de su variación no patológica en consonancia con la etnia o la familia, es el primer paso para la identificación de las anomalías físicas estructurales. En caso de identificación de un patrón malformativo concreto, podemos establecer ya diagnóstico de un síndrome con etiología específica. El examen detallado para la identificación de dismorfias (anomalías o defectos menores), y la valoración de los defectos mayores buscándolos en todos los sistemas y órganos del individuo, para sospechar un trastorno genético debe realizarse con rigor [1]. La identificación de anomalías menores debe hacerse ponderando hallazgos cuantificables en curvas validadas, y con objetividad, entendiendo las anomalías como resultado de trastornos del desarrollo a través de un mecanismo patogénico plausible.

Las clasificaciones establecidas en relación a la patogenia de los defectos siguen teniendo indudable valor en cuanto a la búsqueda de la etiología genética. Algunos defectos pueden resultar de una deformación por una fuerza externa (i.e pies zambos, craniosinostosis), bien por septos o miomas uterinos, bien por gestaciones múltiples, encajamientos precoces, oligoamnios. Otros como las amputaciones distales por procesos disruptivos como las bridas amnióticas. Por tanto, la etiología de estos defectos no malformativos no debe buscarse en la genética. Sin embargo, en caso de malformaciones primarias, el desarrollo ha fallado porque las órdenes genéticas pueden no ser las correctas, también en caso de displasias localizadas (malformaciones vasculares) o más generalizadas como las displasias óseas con resultado de talla baja. Una vez identificada una malformación menor o mayor, el examen exhaustivo de las dismorfias del individuo nos aproximará a la etiología con mayor precisión. De hecho, la malformación aislada rara vez es consecuencia de una anomalía cromosómica o de una mutación génica única, sino que representa el resultado de variantes génicas y de posibles efectos ambientales, dentro de la llamada herencia compleja o multifactorial. El número de anomalías menores físicas presentes en un individuo ha servido para predecir la probabilidad de una anomalía cromosómica durante los años en los que el estudio del cariotipo era la herramienta genética principal, y es de hecho el mejor predictor de que existe un síndrome polimalformativo de causa genética. Si éramos capaces de identificar clínicamente un síndrome genético concreto por un patrón dismórfico característico, podíamos proporcionar consejo genético específico incluso sin realizar pruebas genéticas, basados en el modo de herencia inequívoco del síndrome en los casos previamente descritos. O quizá reconocemos el impacto de un teratógeno que da lugar a un fenotipo claro que permite el diagnóstico clínico firme (i.e. Síndrome alcohol fetal). Será siempre importante ir al defecto original ya que este puede ser genético (i.e

agenesia renal bilateral), pero sus consecuencias en el marco de una secuencia son deformativas. O investigar si una trombofilia hereditaria o un trastorno genético del tejido conectivo subyace a un infarto cerebral perinatal. Algunos grupos de defectos, conocidos como asociaciones primero, después como defectos de campo de desarrollo (i.e. VACTERL, microsomía craneofacial) son esporádicos y tienen bajo riesgo de recurrencia, se comportan como malformaciones únicas. Cuando el estudio molecular de las enfermedades de base monogénica y de herencia mendeliana mediante la secuenciación Sanger nos permitió ir a genes concretos para investigar la presencia de mutaciones, la pericia del dismorfólogo representó un impacto indudable en la viabilidad de estos estudios dirigidos, todos ellos laboriosos y caros. Incluso en la era de las pruebas de estudio de todo el genoma como arrays y secuenciación masiva, la sospecha de un trastorno genético concreto (i.e. síndrome de Noonan), o de un grupo de trastornos (rasopatías) es esencial para el análisis exhaustivo de un grupo de genes concretos y la interpretación de los hallazgos de las pruebas. Por otro lado, el conocimiento de la dismorfia asociada a cada entidad, así como del espectro de su historia natural y complicaciones asociadas, sirve para identificar variaciones significativas dentro de un mismo síndrome, que pueden representar una etiología génica diferente, o una mutación con efectos particulares, y, por tanto, una evolución diferente del cuadro. Obviamente, sólo el conocimiento muy preciso del fenotipo permite identificar las correlaciones con el genotipo y acercarse a la medicina personalizada en el seguimiento y el tratamiento eficaces de estos trastornos.

En el marco de los avances en el diagnóstico genético de laboratorio, el papel del clínico es esencial. Hoy, partiendo de hallazgos genotípicos nuevos, tenemos la necesidad de delinear clínicamente cuadros antes no filiados, conocer su variabilidad y sus implicaciones para la salud, planear el seguimiento y plantear tratamientos nuevos. Las guías anticipatorias de seguimiento que existen para enfermedades bien conocidas (i.e. neurofibromatosis, complejo esclerosis tuberosa) deberán también aplicarse a nuevos trastornos genéticos de los que carecemos de información fenotípica adecuada. La concentración de pacientes en consultas especializadas es un paso necesario para generar este conocimiento, e implica una gran responsabilidad para la realización de estudios clínicos exhaustivos.

El uso de bibliografía específica [1], bases de datos de uso libre y restringido (London Dysmorphology Database, POSSUM, Orphanet), son de gran ayuda en el diagnóstico de las dismorfias. Los síndromes dismórficos son muy numerosos, los fenotipos solapantes, y las posibilidades de un clínico de ver muchos casos en su vida profesional son escasas. Sólo la concentración en consultas expertas de referencia [6], permite el conocimiento óptimo del fenotipo, sus correlaciones con el genotipo, y permite la realización de estudios clínicos significativos, la aplicación de tratamientos nuevos y de pautas de seguimiento precisas. El diagnóstico físico sigue siendo en parte una labor de detective, en la que esfuerzo y tiempo, la experiencia y el rigor son todos elementos clave.

Las pruebas genéticas. Diagnóstico, predicción, confusión

Los trastornos genéticos que subyacen a los trastornos malformativos, o a la discapacidad intelectual (DI) y los trastornos del espectro autista (TEA), o a cualquier otro fenotipo de enfermedad genética, son principalmente de dos tipos. La alteración del número de genes, por tanto de su dosis, y su variación en la secuencia, las mutaciones. Cuando hablamos de alteración de dosis genómica, clásicamente estudiados por técnicas de citogénica y ahora de citogenética molecular, lo hacemos de la dosis de genes completos o de varios genes contiguos, deleciones o duplicaciones grandes de genes con efectos fenotípicos en caso de alteración. Para todos los autosomas, la desviación de dosis 2 de estos genes sensibles a dosis, y para el contenido no pseudoautosómico de los cromosomas sexuales, la variación sobre la dosis 1 puede ser patogénica. Analizando el tamaño de los cromosomas y su patrón de bandas de tinción permite detectar pérdidas o ganancias de dosis muy grandes, 5 Mb de tamaño medio en el cariotipo, cientos de genes contiguos. Las trisomías y

monosomías de cromosomas completos o parciales representan las alteraciones de dosis más grandes tolerables por el desarrollo humano y con consecuencias frecuentemente muy graves y multisistémicas. Incluyen alteración del potencial de crecimiento, del neurodesarrollo y la capacidad cognitiva, y la presencia de dismorfia y malformaciones múltiples es prácticamente constante y permite su reconocimiento. La localización de regiones cuya delección era causante de fenotipos específicos identificó a los llamados síndromes de microdelección (i.e Williams por del 7q11.2, fenotipo velocardiofacial de la del 22q11.2), una vez más causantes de afectación global del desarrollo por alteración de dosis de decenas de genes. El diseño sondas de hibridación fluorescente in situ (FISH) específicas permitió su estudio y confirmación en el laboratorio ante una sospecha clínica basada en la dismorfia y la historia clínica sugestivas. La FISH pudo extenderse y multiplicarse a múltiples regiones de las cuales no se conocían fenotipos específicos resultantes, pero por su potencial de reorganización y su riqueza en genes se presentaban como candidatas a ser la causa de trastornos del desarrollo. Es el ejemplo de los estudios de FISH multiteloméricos, capaces de detectar duplicaciones y delecciones en todas las regiones subteloméricas y de localizarlas con precisión, por tratarse de una técnica in situ basada en extensiones cromosómicas. El conocimiento creciente de que la alteración de dosis genómica, incluso de tamaño más pequeño al conocido previamente, se asociaban a los fenotipos de los cuales buscábamos la etiología, llevó al desarrollo de las técnicas de citogenética molecular, los arrays genómicos (de CGH, de oligos, de SNPs), capaces de identificar desviaciones de dosis a lo largo de todo el genoma de unas pocas kb. Asignar patogenicidad a estas duplicaciones y delecciones cada vez más pequeñas se ha convertido en el reto principal resultante de su implantación en la asistencia. Hay que conocer la variación normal, ya que hay duplicaciones y delecciones perfectamente toleradas de múltiples regiones con contenido génico y, en ocasiones, grandes regiones del genoma. Hay que entender el impacto de una delección o duplicación en el contexto de un conocimiento aún escaso de los fenotipos asociados, con frecuencia recientemente descritos y para los cuales los estudios clínicos no permiten aún definir la historia natural y su variabilidad. Hemos alcanzado mediante los estudios de dosis genómica completa de los arrays, cifras de identificación de la base etiológica de los trastornos del desarrollo muy superiores a las previas, pero el coste en cuanto a confusión e imprecisión a la hora de interpretar los hallazgos es aún elevado. En el array podemos identificar que una variación en número de copia (CNV) es la causa del trastorno, el resultado deseado de nuestro estudio; pero también podemos no saber si la alteración identificada es responsable del cuadro, ni es parte de la variación tolerada en controles y quedará como hallazgo de significado incierto. Y cada vez más identificamos CNVs asociadas a fenotipos muy variables dentro del espectro de los trastornos del neurodesarrollo (epilepsia, DI, TEA, enfermedad mental), y con penetrancia incompleta e impredecible. Estamos en realidad identificando sólo una parte de la etiología en estos casos, dentro del modelo de herencia compleja que subyace a la mayoría de los fenotipos de enfermedad humanos. Pero además, el array es predictivo ya que tiene el potencial de identificar CNVs causantes de enfermedad diferente a la que presenta actualmente al paciente, una enfermedad que desarrollará, quizá, con presentación en la edad adulta. O puede detectar estados de portador sano de alteraciones asociadas a trastornos neurogenéticos, o que causan fenotipo sólo en homocigosis, algo que ocurre con mayor frecuencia aún en las variaciones de secuencia o mutaciones. Todos estos hallazgos incidentales, no buscados, pero son significados para la salud de los pacientes y sus familias deben abordarse desde el laboratorio a través de la interpretación rigurosa y la elaboración de informes, y desde la asistencia clínica dada la obligación de transmitir el asesoramiento con confianza. El esfuerzo del laboratorio debe ser máximo para la valoración de las CNVs, e incluye la revisión de bases de datos de controles y casos, la comparación de las delecciones y duplicaciones con casos previos (i.e. Ecaruca, Decipher), la solicitud de estudio a los progenitores para ayudar en la clasificación como variante patogénica con cierta seguridad. Pero el clínico debe además corroborar la valoración de las anomalías encontradas, pues las implicaciones para el consejo genético de toda la familia son de máxima importancia. En cualquier caso, hace ya varios años que el array se considera la técnica principal de estudio de la discapacidad intelectual, del TEA, de las malformaciones únicas y múltiples. A medida que detectamos variaciones en

número de copia más pequeñas, la presencia de dismorfias o de múltiples malformaciones mayores puede ser menor, por lo que el array debe utilizarse también en casos de DI/TEA en pacientes físicamente normales [7] y en pacientes con malformaciones únicas [8].

Hay que recordar que la técnica de array, al igual que la de amplificación de sondas múltiples (MLPA), no permiten localizar las deleciones ni las duplicaciones, ni identificar reordenamientos equilibrados (translocaciones e inversiones). Sólo el cariotipo y la FISH servirán para estudiar a los progenitores de pacientes con deleciones o duplicaciones detectadas mediante array o MLPA y determinar si ellos portan alteraciones equilibradas. La impronta genómica se aborda en el laboratorio con técnicas similares previa amplificación diferencial de los fragmentos de ADN más y menos metilados. El uso de MLPAs de metilación combina averiguar la dosis con el conocimiento del origen parental de una duplicación o una deleción, y se usa para el diagnóstico de síndromes como Angelman y Prader Willi por deleción en la región 15q11.2, así como para las duplicaciones de la misma región de origen materno causantes de TEA y DI. Las técnicas que evalúan metilación del genoma a mayor escala son una herramienta cuya utilidad para filiar la etiología de nuestros fenotipos de interés está por determinar [9].

El desarrollo y la progresiva implantación en la asistencia de las técnicas de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS) está permitiendo un incremento aún más dramático de las tasas de identificación de la etiología, pero complica aún más el análisis y la valoración de los hallazgos, así como sus implicaciones para el paciente y la familia [10]. El estudio de la secuencia de muchos genes a la vez ha sido la solución para rentabilizar los estudios de secuenciación en casos de heterogeneidad genética asociada a un fenotipo único, que no permite sospechar el gen causal preciso. O cuando el fenotipo no permite ser etiquetado con precisión pero forma parte de un grupo de trastornos (i.e lisencefalias, displasias óseas). Para estos casos se utilizan paneles validados de secuenciación NGS de un número limitado de genes, con alta cobertura y fiabilidad de la secuencia. Y un coste mucho más asequible que la secuenciación Sanger de varios genes consecutivos. En otras ocasiones sólo la secuenciación de todo el exoma permite abordar el estudio de fenotipos no clasificables, pero con herencia conocida, o con un grupo de genes candidatos. Y, en ocasiones la comparación de las secuencias de exoma entre progenitores y descendiente afectado permitirá encontrar la base genética de un fenotipo totalmente inespecífico y sin base genética precisa previamente sospechable. Por tanto, la capacidad de conocer la causa ha mejorado mucho, pero información confusa e incidental aumenta mucho. Detectamos más portadores sanos de enfermedad, predecimos más enfermedades de presentación futura, tan distantes en el tiempo pero potencialmente graves como las enfermedades neurodegenerativas del adulto o el cáncer hereditario, y quizá estamos estudiando un niño de la familia, pero podemos identificar adultos con riesgo inminente. Identificamos más portadores y afectados de variantes de susceptibilidad o penetrancia incompleta, pero sobre todo aumenta mucho el número de variaciones de secuencia de significado incierto, para las que no existen datos firmes que permitan su interpretación en estos momentos. Y todo esto con sus evidentes y graves implicaciones para el asesoramiento genético y reproductivo familiar. La clínica cobra importancia en este marco, ya que de las variantes potencialmente patogénicas de un estudio de secuenciación masiva, sólo una será la causa del fenotipo, y el clínico debe colaborar a identificarla mediante la delineación precisa del fenotipo. Y estudiar por qué mecanismo patogénico posible la mutación puede llevar al fenotipo observado, antes de establecer que se trata de la etiología del trastorno.

Es importante saber con concreción para qué sirve cada prueba. Un array normal sólo excluye un alteración de dosis, no una mutación puntual. Un secuenciación Sanger de un gen no detecta la pérdida de una copia completa de éste. Por tanto, para un trastorno concreto, cada prueba tendrá un poder de detección que deberá quedar claro al clínico y al paciente. No tener una mutación o una deleción en el gen candidato puede no excluir tener la enfermedad, para la cual podemos identificar una causa genética nueva o la tecnología no permite hallar la mutación por hallarse, por ejemplo en las profundidades de un intrón. El fenotipo manda en estos casos. La NGS permite sospechar y cada vez más identificar alteraciones de dosis, a la vez que cambios en la secuencia, por lo que el uso de la secuencia de exoma completo [11] y en el futuro genoma completo [12], resolverá esta dificultad

de la dualidad de las técnicas a utilizar. Su estudio garantizará que la base genética está ahí, en los datos generados, pero el análisis bioinformático, el ejercicio de asignación de patogenicidad a las mutaciones, la transmisión de información a la familia y el consejo genético serán cada vez más complejos y exigentes

La necesidad de aunar la observación clínica con los hallazgos genéticos es hoy más importante que nunca, también lo es la de generar conocimiento describiendo los casos singulares, cebando las bases de datos de información fiable, para alcanzar el conocimiento necesario que nos permita en el futuro manejar el estudio de la secuenciación masiva del exoma, incluso del genoma completo, con comodidad y confianza, para dirigirnos de verdad a la medicina personalizada.

Asesoramiento genético y reproductivo. Retos actuales y futuros

El diagnóstico correcto a través del conocimiento de la etiología precisa tiene un valor indudable para la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, para planificar su seguimiento y para plantear tratamientos conocidos y nuevos. Da respuesta a una necesidad clínica inmediata del paciente. Pero el carácter heredable de muchas enfermedades de base genética y las implicaciones de las pruebas genéticas que utilizamos para el diagnóstico, hacen que las repercusiones de éstas para la familia y para la reproducción de sus miembros deban ser abordadas siempre. Un diagnóstico genético sin asesoramiento genético es un proceso incompleto, hoy supone una mala praxis.

El asesoramiento genético es el proceso comunicativo a través del cual el profesional y la familia abordan las implicaciones médicas de la enfermedad, la forma de herencia y los riesgos de recurrencia para diferentes miembros de la familia, las opciones de diagnóstico genético de portadores, diagnóstico prenatal y preimplantacional y la toma de decisiones en relación a las opciones reproductivas futuras. Todo ello de forma no directiva, atendiendo a las dificultades para la comprensión de los conceptos que se analizan, considerando las particularidades éticas, religiosas, de experiencia vital de cada familia, respetando la confidencialidad, mostrando empatía, entendiendo y debatiendo la dimensión familiar de los riesgos. La Genética Clínica comparte con otras especialidades pediátricas y adultas el diagnóstico genético, por lo que todos debemos conocer y aplicar con profesionalidad las bases del asesoramiento genético reglado (cita ESHG). La expansión de la profesión del asesor/a genético/a, es de indudable valor para los departamentos de Genética, pero aún más para completar el círculo de la atención a las enfermedades genéticas, después del diagnóstico, en el marco de otras especialidades médicas. El genetista clínico y también el asesor genético, éste último con frecuencia no es médico, deben poder creerse y corroborar el diagnóstico, y desde ahí analizar con la familia en todas sus dimensiones las implicaciones para el consejo genético.

El carácter crónico y causante de discapacidad de muchas de las enfermedades genéticas hacen que la atención a estos pacientes requiera abordar la dinámica familiar, las dificultades sociales, las necesidades educativas y de dependencia de muchos de nuestros pacientes. El diagnóstico con frecuencia implica desolación y frustración, y precisa de un soporte emocional psicosocial que el asesoramiento genético debe proporcionar.

La comunicación de los riesgos es un proceso muy complejo: ayudar a ponderar los riesgos a la familia de forma que les permita decidir cómo proceder requiere tiempo y paciencia, material de apoyo, sesiones repetidas de asesoramiento y buenas técnicas de comunicación. Las decisiones respecto a opciones reproductivas, como el diagnóstico prenatal con opción a interrupción de la gestación en caso de afectación, o el recurso a la reproducción asistida para diagnóstico preimplantacional o donación de gametos son procesos difíciles, llenos de vivencias personales previas y miedos al futuro. En las selección de las opciones reproductivas cuentan la ley, la religión, la ética, la experiencia personal y familiar y la mirada de cada uno a la vida. Hay que asegurar que las decisiones tomadas son bien informadas, que convencen a la familia implicada, ya que el

proceso puede ser duro para conseguir un descendiente sano o comunicar a toda una familia sus riesgos.

Finalmente, los estados de portador sano sólo tienen consecuencias para la reproducción en la vida adulta, y tampoco interesa a un niño conocer su estado presintomático ni la predicción de sus riesgos de salud a menos que pueda ejercerse la prevención. Por tanto, cuidado con las pruebas genéticas a menores de edad que no van encaminadas al diagnóstico o a la prevención, simplemente no deben realizarse [13].

Todos estos requisitos del asesoramiento genético derivados del diagnóstico de un paciente se han complicado con la capacidad creciente de diagnóstico genético mediante pruebas cada vez menos dirigidas y más centradas en el estudio de múltiples genes e incluso de todos ellos, en la era genómica [14]. La limitación de las tasas de detección, la posibilidad de hallazgos de significado incierto, el elevado riesgo de hallazgos incidentales no buscados, que quizá representen riesgos para otros niños o adultos de la familia, la necesidad de comprobaciones en familiares para ponderar la patogenicidad de los cambios detectados, la posibilidad de variantes de penetrancia reducida e incluso de detectar falsas paternidades, deben discutirse antes de la realización de las pruebas en el marco del asesoramiento genético pretest. La información debe ser exhaustiva, y el consentimiento debe desglosar todos estos aspectos y debe permitir consentir ser informado de algunos hallazgos al a vez que rechazar conocer otros hallazgos no relacionados con el motivo de consulta, por ejemplo. Evidentemente, cuando los hallazgos incidentales suponen riesgos para la salud de los implicados que pueden prevenirse o tratarse con eficacia, es una exigencia médica comunicarlos y ofrecer las medidas apropiadas.

En el asesoramiento genético post-test, con los resultados en la mano, es fundamental asegurar el carácter patogénico causal de los cambios detectados, antes de proceder a la discusión de los riesgos y las opciones reproductivas resultantes, o a extender los estudios a la familia. Imaginemos el impacto de un error a la hora de interpretar una variante como patogénica que en realidad no lo es: podemos ofrecer un diagnóstico prenatal “falso” y proceder a medidas como la interrupción de un embarazo “por error”, o podemos estudiar a familiares para una variante con el fin de planear un seguimiento y tratamiento que en realidad no predice la afectación. El estudio de múltiples genes por NGS y por array conduce con frecuencia al hallazgo de mutaciones y CNVs múltiples potencialmente patogénicas. El error en la asignación de patogenicidad de una de ellas, por ejemplo para establecer riesgos de miocardiopatía familiar o trastornos causantes de muerte súbita, puede conducir a errores de gran importancia médica. El hallazgo, finalmente, de trastornos de penetrancia incompleta o de susceptibilidad a trastornos neurogenéticos [15], debe siempre ser comunicado con cautela, ya que el riesgo de TEA o discapacidad resultante no es una cifra equiparable a los riesgos mendelianos, a veces es tan baja como 10%, y no predice qué fenotipo neurológico concreto puede aparecer en un futuro afectado. Las decisiones sobre el uso de estas variantes para el diagnóstico prenatal son sin duda difíciles. Debe comunicarse claramente que estamos detectando un factor más en el puzzle causal, y su uso para diagnóstico prenatal o selección reproductiva debe analizarse y evaluarse con cautela en cada caso, y en cada momento, ya que la información disponible cambia con rapidez. Los riesgos empíricos siguen teniendo un valor indudable, ya que la mayoría de enfermedades comunes (i.e. diabetes, HTA, Alzheimer) tienen de hecho base genética poligénica y multifactorial. Llegar a la medicina predictiva y preventiva desglosando el puzzle genómico y ambiental es una tarea aún difícil. Por ello, debe procederse con la máxima cautela a la hora de ofrecer paneles de estudios predictivos y establecer recomendaciones de salud (i.e. pautas nutricionales, suplementación con oligoelementos...) basados en éstos. Cautela también con los tests directos al consumidor (DTC), en los que no intermedia el asesor genético y cuyas implicaciones médicas, psicológicas y familiares pueden ser dramáticas, sin el soporte profesional debido [16]. A la hora de informar del valor de cualquier hallazgo genético, en particular de aquellos derivados de las nuevas tecnologías de análisis masivo, es imprescindible revisar cada día los datos generados en la literatura y bases de datos, no unificadas ni exhaustivas en cuanto a los datos fenotípicos asociados a las alteraciones genéticas, y cuestionarlos por su frecuente contradicción.

Finalmente, no debemos olvidar que el laboratorio y el clínico somos custodios de los datos genéticos de los pacientes, y que su interpretación cambiante exige responsabilidad para con los pacientes y sus familias. Datos no analizados adecuadamente, o para los que no existía suficiente información para darles valor, pueden suponer mañana riesgos de salud significativos que deberán ser comunicados a aquellos que tienen riesgo.

Conclusiones

Diagnóstico clínico, estudios genéticos de laboratorio, y asesoramiento genético son elementos indisolubles de la atención al paciente con trastornos del desarrollo de base genética. Lo son para la actividad del genetista clínico, pero también para la del neuropediatra y del neurólogo, y para otros especialistas. La búsqueda de apoyo en el asesoramiento genético profesional debe extenderse a todas nuestras especialidades si queremos cumplir con dignidad los retos de la medicina genómica moderna. Poder diagnosticar con mayor frecuencia y precisión la causa de las enfermedades es algo muy positivo, y abre las puertas a nuevos tratamientos y al cuidado óptimo de los pacientes basados en sus riesgos específicos. Pero tiene efectos colaterales muy importantes que deben abordarse en todas sus dimensiones, que afectan al paciente y a su familia, y a la sociedad en general. La discusión ética sobre la aplicación del diagnóstico prenatal o preimplantacional a determinados hallazgos genéticos debe ser continua y flexible [17]. El conocimiento genético predictivo puede ser fuente de discriminación, de marginación, de desolación. Y debemos transformarlo en la herramienta fundamental de la atención médica personalizada del futuro.

Bibliografía

1. Smith DW. An approach to clinical dysmorphology. *J Pediatr* 1977;91:690-2.
2. Jones KL, Jones MC, Del Campo M. Smith's recognizable patterns of human malformation. 7 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2013.
3. Lazaridis KN, McAllister TM, Babovic-Vuksanovic D, Beck SA, Borad MJ, Bryce AH, et al. Implementing individualized medicine into the medical practice. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C:15-23.
4. Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing genetic counseling as psychotherapy in the era of genomic medicine. *J Genet Couns*. 2014 May 21. [Epub ahead of print].
5. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008;17:424-33.
6. Nabarette H, Oziel D, Urbero B, Maxime N, Aymé S. Use of a directory of specialized services and guidance in the healthcare system: the example of the Orphanet database for rare diseases. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2006;54:41-53.
7. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17:589-99.
8. Bachman KK, Deward SJ, Chrysostomou C, Munoz R, Madan-Khetarpal S. Array CGH as a first-tier test for neonates with congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2013; 6:1-8.
9. Lee JT, Bartolomei MS. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease. *Cell*. 2013;152:1308-23.
10. Foo JN, Liu J, Tan EK. Next-generation sequencing diagnostics for neurological diseases/disorders: from a clinical perspective. *Hum Genet*. 2013;132:721-34.
11. Van Zelst-Stams WA, Scheffer H, Veltman JA. Clinical exome sequencing in daily practice: 1,000 patients and beyond. *Genome Med*. 2014; 24:6:2.

12. Johansen Taber KA, Dickinson BD, Wilson M. The promise and challenges of next-generation genome sequencing for clinical care. *JAMA Intern Med.* 2014. [Epub ahead of print]
13. Borry P, Evers-Kiebooms G, Cornel MC, Clarke A, Dierickx K; Public and Professional Policy Committee (PPPC) of the European Society of Human Genetics (ESHG). Genetic testing in asymptomatic minors: background considerations towards ESHG recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:711-9.
14. Hooker GW, Ormond KE, Sweet K, Biesecker BB. Teaching genomic counseling: preparing the genetic counseling workforce for the genomic era. *J Genet Couns.* 2014 Feb 8. [Epub ahead of print].
15. Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, Cuckle H, Shaffer LG. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet Med.* 2013;15:478-81.
16. Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:1271-3.
17. Harper JC, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp W, Gianaroli L, et al; ESHG; ESHRE; EuroGentest2. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. European Society of Human Genetics and European Society of Human Reproduction and Embryology. *Eur J Hum Genet.* 2013;21 Suppl 2:S1-21.

Diagnóstico genético de las malformaciones y displasias cerebrales

Susana Boronat Guerrero

Área de Neuropediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dra. Susana Boronat Guerrero. Área de Neuropediatría. Hospital Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

E-mail:

sboronat@vhebron.net

Introducción. El área de las malformaciones cerebrales ha experimentado un cambio importante en los últimos años debido al mayor conocimiento de sus bases genéticas y al avance en el desarrollo de las técnicas de diagnóstico molecular. **Desarrollo.** En los casos en que clínica y neuroimagen son específicos de una enfermedad monogénica, se realizará el estudio de dicho gen (por ejemplo: doble córtex en niña con epilepsia indicará el estudio de *DCX*). En la práctica clínica, sin embargo, la situación más habitual es la de heterogeneidad genética, es decir, un mismo fenotipo malformativo puede ser causado por 2 o más genes distintos, que frecuentemente forman parte de la misma vía molecular. Debido a ello, los paneles que estudian todos los posibles genes implicados en una determinada malformación, mediante técnicas de secuenciación masiva, son ya la técnica de elección en el estudio de muchos de los casos. El array-CGH, utilizado ampliamente en la valoración de la discapacidad intelectual, es una prueba muy útil en la valoración de ciertas malformaciones, como la agenesia de cuerpo calloso. La secuenciación de exoma o genoma puede aportar información adicional en los casos en los que no se llegue al diagnóstico mediante las técnicas anteriores. **Conclusiones.** El uso adecuado del arsenal de pruebas moleculares permitirá determinar el gen afectado y poder proporcionar un adecuado consejo genético. Además, en algunos casos, como en los genes de la vía mTOR, el uso de fármacos reguladores de la vía pueden mejorar ciertas manifestaciones clínicas como la epilepsia o el deterioro cognitivo.

Palabras clave. Malformación cerebral. Displasia cortical. Genética. Molecular.

Introducción

El creciente avance en las técnicas de diagnóstico molecular ha supuesto un cambio sustancial en el diagnóstico y el conocimiento las malformaciones cerebrales. Aunque en muchos casos el pronóstico y cuidado del paciente no variarán por el hecho de conocer la mutación causante, sí nos aportará la información necesaria para dar un consejo genético adecuado.

El descubrimiento del origen genético de una determinada malformación conlleva el conocimiento de la base fisiopatológica que da lugar a dicha alteración y es el primer paso necesario para proponer un futuro tratamiento. Por ejemplo, saber que la hiperactivación de la vía mTOR está relacionada con varias malformaciones cerebrales permite la administración de inhibidores de la vía mTOR, como el sirolimus o everolimus, que aunque no puedan variar los cambios estructurales, sí pueden modificar hasta cierto punto la disfunción global de la vía afectada [1]. Ello podría cambiar hasta cierto punto la historia natural de la enfermedad, mejorando el desarrollo cognitivo y/o evitando la aparición de epilepsia [2].

En esta ponencia trataremos de los últimos avances en el conocimiento las bases genéticas de las malformaciones cerebrales más habituales y su aplicación a la práctica clínica. Debido a la

complejidad y gran extensión del tema, no se hablará de malformaciones de tronco encefálico y cerebelo en esta ocasión, y remito al lector a una excelente revisión reciente del tema [3].

Varios autores, entre los que cabe destacar a los doctores Barkovich, Dobyns y Walsh, han promovido en los últimos años un avance espectacular en el conocimiento de la base genética de un gran número de malformaciones cerebrales y en consecuencia un salto adelante en el conocimiento de los mecanismos básicos de desarrollo y funcionamiento del cerebro. El artículo publicado en *Brain* en 2012 titulado ‘A developmental and genetic classification for malformations of cortical development’ [4] es un ejemplo paradigmático de lo necesario y extremadamente complejo que es clasificar adecuadamente las malformaciones según su base genética. Remito al lector a dicho artículo si desea conocer el tema en mayor profundidad, siempre teniendo en cuenta que fue publicado hace 2 años y que, debido a la vorágine de nueva literatura genética, puede ya ser revisado a la luz de nueva información.

No es posible hacer aquí una revisión exhaustiva de la genética de todas las malformaciones cerebrales. El propósito de esta charla es revisar brevemente los estudios genéticos que pueden realizarse en cada una de las malformaciones cerebrales más habituales y revisar los últimos avances en el conocimiento de la base genética de algunas de ellas.

Malformaciones del desarrollo cortical

A) Malformaciones secundarias a proliferación anormal

Microcefalias congénitas [5]

Los genes cuya mutación provoca microcefalia congénita suelen estar relacionados con el déficit en el proceso de división mitótica de los progenitores neuronales. Dicha mutación provocará una menor neurogénesis y/o aumento de la apoptosis en fases iniciales del neurodesarrollo. Algunos de estos cuadros se acompañarán de un importante retraso de crecimiento intrauterino (enanismos microcefálicos primordiales). Entre los genes afectados encontramos:

- Genes relacionados con el complejo de mitosis (centrosoma, microtúbulos del huso mitótico). Se conocen unos 22 genes que den este fenotipo (*ASPM*, *MCPHI*, *CDKRAP5*, *STIL*, *CENPJ*, *CEP152*, *WDR62*, *NDE1*...).
- Genes que forman parte del complejo de reconocimiento de origen (*ORC1*...) y otros componentes importantes para la replicación del ADN (al menos 5 genes descritos).
- Genes del complejo de reparación de ADN. Se conocen unos 20 hasta el momento (entre ellos, los causantes de los síndromes de Seckel, Nijmegen o Bloom).

El gran número de genes que pueden causar este fenotipo hace del panel génico la herramienta más útil en su valoración. Una entidad claramente reconocible por fenotipo y por tanto, con posibilidad de estudio mutacional dirigido es la recientemente descrita microcefalia-malformación capilar por mutación en *STAMBP*, un componente de la vía mTOR [6]. Estas entidades son de herencia autosómico recesiva, por tanto, aunque no se pueda determinar la etiología molecular, debe proporcionarse un adecuado consejo genético.

Megalencefalias

Es importante conocer el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel porque ambos genes causantes se encuentran en el cromosoma X (*GPC3*, *OFD1*) y por tanto tiene importantes implicaciones para consejo genético y también porque puede predisponer a tumores [7]. *GPC3* es de la familia de los glipicanos, implicados en la vía de Sonic hedgehog (*SHH*) y *OFD1* es importante para la función del cilio primordial [8]. Mutaciones más graves en *OFD1* son letales en varones y se han descrito en niñas con síndrome de Joubert.

La alteración de genes que provocan hiperactivación de la vía mTOR produce megalencefalia: entre ellos encontramos el síndrome PTEN-hamartoma (*PTEN*)[9], la megalencefalia –malformación

capilar (MCAP)(*PI3KCA*), la megalencefalia, polimicrogria, polidactilia e hidrocefalia (MPPH) (*PIK3R2*, *AKT3*, *CCND2*) [10,11], el síndrome de polihidramnios, megalencefalia y epilepsia sintomática (o PMSE) (*STRADA*) [12] y megalencefalia-discapacidad intelectual por mutación de *TBC1D7* [13]. Algunas de estas entidades pueden presentar no sólo megalencefalia, sino otras alteraciones morfológicas añadidas, como una disgenesia cortical difusa en el PMSE o polimicrogria en la MPPH o la MCAP.

Un concepto importante en genética de malformaciones (y que es especialmente llamativo en la clínica de genes de la vía mTOR es la importancia de diferenciar entre mosaicismo somático versus malformaciones en línea germinal [14,15]. En caso de mosaicismo somático algunas de estas entidades se clasificarán en el siguiente apartado como disgenesia cortical.

Disgenesias corticales con proliferación celular anormal

Disgenesia cortical difusa. Síndrome de polihidramnios, megalencefalia y epilepsia sintomática (*STRADA*)[12].

Disgenesia cortical focal o multifocal. Entre ellas cabe destacar:

- Hemimegalencefalia, por mutación somática en *AKT3* [16].
- Displasia cortical focal tipo IIa con neuronas dismórficas. Se considera un mosaicismo somático, de etiología molecular todavía desconocida. Las displasias corticales se han considerado clásicamente esporádicas y por tanto con un riesgo muy bajo de recurrencia. No obstante, reciente evidencia apunta a una susceptibilidad genética en ciertas familias, que presentan varios miembros afectados de displasia cortical pero también de otras lesiones relacionadas como hemimegalencefalia, ganglioglioma y tumor neuroepitelial disembrionárico [17]. Clásicamente la displasia cortical focal tipo IIb (con neuronas dismórficas y células balón) se había incluido en este apartado, con un supuesto mecanismo genético de mosaicismo somático. Esta displasia es histológicamente casi idéntica a los tubers del complejo esclerosis tuberosa (CET) y también muestra una hiperactivación de la vía mTOR, aunque con diferencias sutiles en los intermediarios activados. Recientes estudios sugieren un papel principal del virus del papiloma HPV16 E6 (que provocaría una activación secundaria de la vía mTOR) en el origen de esta malformación [18].
- Tubers del Complejo esclerosis tuberosa (CET)(*TSC1* y *TSC2*): tras años de controversia, parece que la hipótesis más aceptada de formación de los tubers es una mutación en el segundo alelo (segundo hit) en las células gigantes del tuber que provocaría una alteración secundaria en la organización de las neuronas de alrededor (que mostrarían la mutación en sólo uno de los alelos)[19]. Reciente evidencia en la literatura sugiere que los pacientes sin tubers ni nódulos subependimarios y con estudios mutacionales negativos para *TSC1/TSC2* presentan un mosaicismo con una primera mutación postzigótica restringida a tejidos cuyo origen en la cresta neural. Aunque no presenten las típicos tubers y nódulos subependimarios, dichos pacientes pueden presentar, sin embargo, afectación de derivados intracraneales de la cresta neural, como vasos y leptomeninges [15].

Malformaciones debidas a migración anormal

Alteraciones neuroependimarias: heterotopia periventricular

Se han descrito en varias delecciones/duplicaciones [4] por lo que el array-CGH es útil en la valoración de esta malformación. En estos casos suele acompañarse de otras alteraciones morfológicas en cerebelo, cuerpo calloso o morfología de los ventrículos. En el caso de la delección 6qterminal, el gen *C6orf70* se considera el responsable de la heterotopia, ya que se ha descrito en un paciente con una mutación de dicho gen, el cual no presentaba las malformaciones en otras áreas como cuerpo calloso o cerebelo, las cuales podrían atribuirse a un síndrome de genes contiguos en este caso [20].

Una entidad que debemos conocer es la heterotopia periventricular por mutación en *FLNA* (filamina A), que presenta un patrón de herencia dominante ligado a X. Las mutaciones con pérdida de

función afectan a mujeres que suelen tener inteligencia normal y epilepsia. Suele ser letal en varones, por lo que es importante hacer el diagnóstico para un adecuado consejo genético. Una causa muy rara es la mutación de *ARFGEF2*, una entidad recesiva que cursa con microcefalia [4].

Alteraciones de migración transmanto generalizada

Agiria-paquigiria. La clínica y el fenotipo morfológico en la resonancia magnética determinará en gran medida el gen que determinaremos.

En caso de lisencefalia clásica se ha de descartar el síndrome de Miller-Dieker, por delección recurrente en la región 17p13.3, que puede detectarse por técnicas como MLPA o arrayCGH. Esta microdelección se considera un síndrome de genes contiguos, ya que el fenotipo lisencefálico es más grave que la mutación aislada de *LIS1*. El gen *YWHAE*, comprendido en el intervalo delecionado, contribuye a la severidad del fenotipo.

En los otros casos de agiria-paquigiria, podrá realizarse una secuenciación dirigida de un gen si tenemos una sospecha clara por historia clínica y hallazgos de neuroimagen. No obstante, debido a la implicación de muchos genes que dan fenotipos clínicos solapantes, la técnica de elección serán los paneles de secuenciación masiva. La mayoría de los genes implicados en los trastornos de migración neuronal están relacionados con la función de los microtúbulos y la actina [21].

Algunas características de los genes implicados pueden orientar la causa genética, por ejemplo, mutaciones en *PAFAH1B1*, el gen que codifica *LIS1* presenta un predominio posterior, *DCX* en varones presenta predominio anterior y *ARX* (ligado a X) puede acompañarse de agenesia de cuerpo caloso y ambigüedad genital. A veces las portadoras de la mutación de *ARX* pueden presentar una agenesia de cuerpo caloso aislada con inteligencia normal.

Genes más recientemente implicados en el origen de las agirias-paquigirias son:

- *RELN* y *VLDLR*, que pertenecen a la misma vía de señalización Reelin-Dab1, muy importante en migración neuronal [21]: se caracterizan por una afectación muy importante del cerebelo, con hipoplasia marcada.
- Genes que codifican algunas actinas (*ACTB* y *ACTG1*): se han implicado recientemente como causa del síndrome de Baraitser-Winter y que puede reconocerse por la presencia de ptosis y colobomas en un paciente con paquigiria [22].
- Genes codificantes de varias alfa y beta-tubulinas (*TUBA1A*, *TUBB*, *TUBB2A*, *TUBB2B*, *TUBB4A*) [23], cuya imagen puede ser indistinguible de la de *LIS1*, aunque pueden presentar otros fenotipos como aspecto de polimicrogiria o patrón giral simplificado y frecuentemente presentan dismorfias extracorticales en cuerpo caloso, ganglios basales y/o cerebelo.

Doble córtex. Esta malformación aparece por mutación en *DCX* en mujeres [4]. Debido a la inactivación al azar del cromosoma X, la expresión de uno u otro cromosoma hará que una población neuronal migre normalmente mientras que la población que expresa el X afectado se quede a medio camino, formando un córtex adicional. Debido a que el fenotipo morfológico es muy claro se solicitará el estudio de secuenciación de *DCX* para consejo genético.

Alteración de la migración terminal y defectos en la lámina pial limitante: paquigiria en empedrado (cobblestone)

Los defectos del complejo distroglicano-laminina provocan cuadros de herencia recesiva caracterizados por distrofia muscular congénita y un trastorno de migración con una neuroimagen bastante típica. Algunos fenotipos pueden presentar alteraciones oculares y/o hipoplasia de tronco y cerebelo, el cual puede presentar quistes, lo que ayudará al diagnóstico de presunción de una enfermedad de este grupo. No obstante, dada la existencia de varios genes implicados y solapamiento de fenotipos (*POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *FKTN*, *FKRP*, *LARGE*, *GTDC2*, *G3GALNT2*, *GMPPB*, *B3GNT1*, *TMEM5*, *COL4A1*, *ISPD*, *LAMA1A*, *LAMB1*, *LAMC3*) lo más efectivo es el estudio mediante panel génico [4,24,25].

Malformaciones debidas a un trastorno del desarrollo posmigracional [4]

Polimicrogria

La causa más frecuente es la infección por CMV congénito y por tanto la primera que ha de intentar descartarse. Las causas genéticas relacionadas con la polimicrogria son muy variadas. Entre ellas encontramos varias variantes de número de copia, como la delección 22q11.2 o la 1p terminal, por lo que, a no ser que se sospeche fuertemente una entidad monogénica, el array-CGH será la prueba de elección.

Existe un gran número de entidades que pueden causar polimicrogria, tanto recesivas (Adams-Oliver, Warburg Micro, aciduria fumárica, CDG1Q, ciliopatías, mutaciones en genes *OCN*, *TBR2*, *TUBA8*, *KIAA1279*), como dominantes (Adams-Oliver, *COL18A1*, *PAX6*, tubulinas...), por lo que el estudio mediante panel génico es la técnica de elección. También se han descrito casos ligados a X, como la mutación en *SRPX2* y un locus en Xq27.2-q28.

Es importante remarcar el claro fenotipo asimétrico que pueden presentar algunas polimicrogrias de causa genética, como mutaciones en *TUBB2B* o la asociada a delección 22q11.2 [26], lo que demuestra que algunas causas genéticas puedan mostrar fenotipos claramente asimétricos o unilaterales.

Esquisencefalia

Hasta muy recientemente, a la esquisencefalia se le habían atribuido causas adquiridas predominantemente. El único gen que se había implicado en su etiopatogenia, *EMX2*, no ha podido ser replicado posteriormente en otros grupos de investigación. Se ha descrito de forma muy rara esquisencefalia asociada a mutaciones en genes que suelen causar holoprosencefalia (*SHH* y *SIX3*) [27]. Una novedad importante es que mutaciones en *COL4A1* se han relacionado recientemente con este fenotipo, así como con casos de porencefalia familiar, y podría explicar hasta un 50% de los casos [28].

Disgenesia cortical secundaria a errores innatos del metabolismo

Es importante el estudio metabólico para descartar errores congénitos del metabolismo que cursan con malformaciones cerebrales. Entre ellas cabe destacar las enfermedades peroxisomales y mitocondriales [4].

Displasias corticales sin neuronas dismórficas

Tal como se ha comentado en el caso de la displasia cortical focal tipo IIa, las displasias tipo I y III se creen debidas también a mosaicismo, aunque afectando a una fase más tardía del desarrollo. Su base genética todavía no es clara y se deberá esperar al estudio genético en tejido neural afecto.

Microcefalia posmigracional

Este tipo de malformación se ha descrito en mutaciones de genes ligados al X como *MECP2*, *SLC9A6*, *JARID1C* y *CASK* (éste último presenta también hipoplasia pontocerebelosa), genes dominantes como *TCF4* (Pitt-Hopkins), *FOXP1*, *UBE3A* y de herencia recesiva como *NRXN1*, *CNTNAP2* y los genes causantes de hipoplasia pontocerebelosa *TSEN54*, *TSEN2*, *TSEN34* y *RARS2*. Si el cuadro clínico es sugestivo de una entidad concreta se secuenciará el gen sospechado. Si no hay una sospecha clínica clara, en algunos casos el array-CGH puede ser útil y en caso de ser negativo, lo más efectivo será un panel de genes.

Displasia septoóptica

Se han identificado dos genes causantes, *HESX1* y *SOX2*. *HESX1* puede causar fenotipo en homo o heterocigosis, con penetrancia incompleta en este último caso. Mutaciones en este gen también causan déficits múltiples de hormonas pituitarias. Mutaciones en *SOX2* suelen presentar anomalías

oculares bilaterales graves (anofthalmía, microftalmía), y defectos del cuerpo calloso con hipoplasia de pituitaria anterior [29].

Las alteraciones genéticas son muy raras en esta malformación (<1%). Esto, junto al hecho que es más frecuente en madres jóvenes y con en casos de abuso de alcohol y drogas, ha llevado a sugerir que se trata en general de una secuencia de disrupción vascular.

Holoprosencefalia

Se trata de una malformación genéticamente muy heterogénea. El cariotipo es útil para detectar trastornos cromosómicos, como las trisomías 13 y 18. También es importante descartar síndromes que pueden presentar esta malformación, como el síndrome de Pallister-Hall o el de Smith-Lemli-Opitz. En holoprosencefalia aislada se han descrito mutaciones causantes en varios genes (*SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF*, y mucho menos frecuentes: *GLI2*, *PTCH1*, *CDON*, *DISP1*, *FOXH1*, *NODAL*). Tienen una penetrancia y expresividad variables, principalmente *SHH*. Por todo ello, lo óptimo es estudio mediante panel génico. El array-CGH también puede ser útil ya que puede ser patológico en un 20% aproximadamente, siendo más frecuente la delección 6q terminal [30].

Malformaciones del cuerpo calloso

Según los hallazgos de neuroimagen, suele distinguirse la agenesia completa de cuerpo calloso, la agenesia parcial y la hipoplasia. En malformaciones de cuerpo calloso es frecuente la situación en que una misma causa genética puede presentar varios de estos fenotipos o incluso un cuerpo calloso normal [31]. La heterogeneidad genética y fenotípica de esta malformación hace que los estudios orientados a determinar la base genética vengan definidos de la presencia de otras malformaciones asociadas. En caso de alteraciones de cuerpo calloso asociadas a discapacidad cognitiva y/o autismo el estudio de elección es el array-CGH, ya que se han descrito variantes de número de copia que se asocian frecuentemente a agenesia de cuerpo calloso (entre ellas destaca la delección 1qterminal) [32]. La cantidad de alteraciones patogénicas que podemos detectar mediante array-CGH es mucho mayor en agenesia de cuerpo calloso que en otras malformaciones como la polimicrogiria o la hipoplasia cerebelosa [33], lo que ha hecho de esta técnica el primer paso en la evaluación etiológica de las malformaciones de cuerpo calloso.

En cuanto a posibilidad de recurrencia para el consejo genético es importante conocer que existen varios genes ligados a X, como *MED12*, *L1CAM*, *ARX* o *IGBP1* y algunas entidades recesivas, como el síndrome de Chudley-McCullough (*GPSM2*) o el síndrome acrocallosal (*GLI3*, *KIF7*) [31]. En la mayoría de ellos, el fenotipo facial y/u otras malformaciones asociadas orientarán a la entidad clínica. No obstante, dado el gran número de síndromes con discapacidad intelectual y agenesia de cuerpo calloso, el estudio molecular mediante panel de varios genes parece la técnica más efectiva en el momento actual, cuando el array-CGH sea negativo o cuando la historia familiar sugiera fuertemente un trastorno ligado a X.

Malformaciones del hipocampo

Las alteraciones en el desarrollo del hipocampo son de las peor definidas en la literatura y a diferencia de otro tipo de malformaciones [3,4,31], existe muy poca información de la base genética de esta malformación. Suele referirse a ella como malrotación hipocampal (HIMAL) o inversión hipocampal incompleta, que se define como la falta de rotación normal de dicha estructura durante el desarrollo, lo que le da un aspecto globular en lugar del típico ovoideo con eje mayor horizontal en los estudios coronales de resonancia magnética [34]. Se ha descrito asociado frecuentemente a otras malformaciones cerebrales como la agenesia de cuerpo calloso o los trastornos de giración y

en enfermedades como la esclerosis tuberosa o las ciliopatías [35]. A no ser que las malformaciones asociadas orienten a otra causa genética, debería realizarse un array-CGH, ya que alteraciones hipocampales se han descrito en algunas variantes de número de copia, como por ejemplo el cromosoma isodicéntrico 15 [36].

Malformaciones de derivados de la cresta neural (leptomeninges y vasos de circulación anterior)

La cresta neural, que deriva del neuroectodermo, es el origen de un gran número de derivados en todo el cuerpo y que persisten en la edad adulta en forma de células madre. Entre dichos derivados destacan leptomeninges, células musculares lisas de la circulación anterior intracraneal, huesos y tejido conectivo de la cara, sistema nervioso periférico y autónomo [37]. Debido a que la cresta neural craneal tiene una importante función en el correcto desarrollo del neuroectodermo de alrededor [38], en algunas ocasiones las malformaciones vasculares o meníngeas se acompañarán de zonas de displasia cortical del tejido subyacente. Además, en algunas ocasiones las malformaciones vasculares presentan un componente dinámico de fracaso de aporte vascular al tejido neural, con lo que se añade un daño adquirido a la zona, lo que puede empeorar el fenotipo clínico. Un ejemplo de ello sería el angioma leptomeníngeo del síndrome de Sturge-Weber, cuya base molecular se ha descrito recientemente, debida a una mutación somática del gen *GNAQ* [39]. Otros genes importantes para el desarrollo de la vascularización embrionaria, como los *COL4A1* y *COL4A2*, pueden dar lugar a fenotipos de lesiones típicamente consideradas adquiridas por disrupción, como las porencefalia y/o la esquisencefalia [28]. Es importante el diagnóstico genético de estos casos, ya que, debido a la penetrancia y expresividad variables, puede dar lugar a un consejo genético erróneo de baja recurrencia, cuando en realidad la herencia puede llegar a ser del 50% si uno de los padres presenta la mutación.

Bibliografía

1. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2013 Jun 24.
2. Wong M. A critical review of mTOR inhibitors and epilepsy: from basic science to clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jun;13(6):657–69.
3. Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol*. 2013 Apr;12(4):381–93.
4. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain J Neurol*. 2012 May;135(Pt 5):1348–69.
5. Alcantara D, O'Driscoll M. Congenital microcephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 May 9.
6. McDonell LM, Mirzaa GM, Alcantara D, Schwartzenuber J, Carter MT, Lee LJ, et al. Mutations in STAMBP, encoding a deubiquitinating enzyme, cause microcephaly-capillary malformation syndrome. *Nat Genet*. 2013 May;45(5):556–62.
7. Cottureau E, Mortemousque I, Moizard MP, Bürglen L, Lacombe D, Gilbert-Dussardier B, et al. Phenotypic spectrum of Simpson-Golabi-Behmel syndrome in a series of 42 cases with a mutation in GPC3 and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 May;163C(2):92–105.
8. Budny B, Chen W, Omran H, Fliegauf M, Tzschach A, Wisniewska M, et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet*. 2006 Sep;120(2):171–8.

9. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet*. 2007 Sep;44(9):579–85.
10. Rivière JB, Mirzaa GM, O’Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet*. 2012 Jun 24;44(8):934–40.
11. Mirzaa GM, Parry DA, Fry AE, Giamanco KA, Schwartzentruber J, Vanstone M, et al. De novo CCND2 mutations leading to stabilization of cyclin D2 cause megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome. *Nat Genet*. 2014 May;46(5):510–5.
12. Puffenberger EG, Strauss KA, Ramsey KE, Craig DW, Stephan DA, Robinson DL, et al. Polyhydramnios, megalencephaly and symptomatic epilepsy caused by a homozygous 7-kilobase deletion in LYK5. *Brain J Neurol*. 2007 Jul;130(Pt 7):1929–41.
13. Capo-Chichi J-M, Tcherkezian J, Hamdan FF, Décarie JC, Dobrzeniecka S, Patry L, et al. Disruption of TBC1D7, a subunit of the TSC1-TSC2 protein complex, in intellectual disability and megalencephaly. *J Med Genet*. 2013 May 17.
14. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science*. 2013 Jul 5;341(6141):1237758.
15. Boronat S, Shaaya E, Doherty C, Caruso P, Thiele E. Tuberous sclerosis complex without tubers and subependymal nodules: a phenotype-genotype study. *Clin Genet*. 2013 Jul 31.
16. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Elhosary PC, Beroukhir R, Lehtinen MK, et al. Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations. *Neuron*. 2012 Apr 12;74(1):41–8.
17. Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A, Mohamed I, Sarnat HB, et al. Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia*. 2014 Mar;55(3):e22–26.
18. Chen J, Tsai V, Parker WE, Aronica E, Baybis M, Crino PB. Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type IIB. *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):881–92.
19. Crino PB, Aronica E, Baltuch G, Nathanson KL. Biallelic TSC gene inactivation in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2010 May 25;74(21):1716–23.
20. Conti V, Carabalona A, Pallesi-Pocachard E, Parrini E, Leventer RJ, Buhler E, et al. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. *Brain J Neurol*. 2013 Nov;136(Pt 11):3378–94.
21. Moon HM, Wynshaw-Boris A. Cytoskeleton in action: lissencephaly, a neuronal migration disorder. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013 Apr;2(2):229–45.
22. Rivière JB, van Bon BWM, Hoischen A, Kholmanskikh SS, O’Roak BJ, Gilissen C, et al. De novo mutations in the actin genes ACTB and ACTG1 cause Baraitser-Winter syndrome. *Nat Genet*. 2012 Apr;44(4):440–444, S1–2.
23. Cushion TD, Paciorkowski AR, Pilz DT, Mullins JGL, Seltzer LE, Marion RW, et al. De novo mutations in the beta-tubulin gene TUBB2A cause simplified gyral patterning and infantile-onset epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2014 Apr 3;94(4):634–41.
24. Radmanesh F, Caglayan AO, Silhavy JL, Yilmaz C, Cantagrel V, Omar T, et al. Mutations in LAMB1 cause cobblestone brain malformation without muscular or ocular abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):468–74.
25. Czeschik JC, Hehr U, Hartmann B, Lüdecke HJ, Rosenbaum T, Schweiger B, et al. 160 kb deletion in ISPD unmasking a recessive mutation in a patient with Walker-Warburg syndrome. *Eur J Med Genet*. 2013 Dec;56(12):689–94.
26. Robin NH, Taylor CJ, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Bingham P, Collins KJ, et al. Polymicrogyria and deletion 22q11.2 syndrome: window to the etiology of a common cortical malformation. *Am J Med Genet A*. 2006 Nov 15;140A(22):2416–25.
27. Hehr U, Pineda-Alvarez DE, Uyanik G, Hu P, Zhou N, Hehr A, et al. Heterozygous mutations in SIX3 and SHH are associated with schizencephaly and further expand the clinical spectrum of holoprosencephaly. *Hum Genet*. 2010 Mar;127(5):555–61.

28. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, Osaka H, Yokochi K, Arai H, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol*. 2013 Jan;73(1):48–57.
29. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2010 Apr;18(4):393–7.
30. Mercier S, Dubourg C, Garcelon N, Campillo-Gimenez B, Gicquel I, Belleguic M, et al. New findings for phenotype-genotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet*. 2011 Nov;48(11):752–60.
31. Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich AJ, Richards LJ. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain J Neurol*. 2014 Jan 28;
32. O'Driscoll MC, Black GCM, Clayton-Smith J, Sherr EH, Dobyns WB. Identification of genomic loci contributing to agenesis of the corpus callosum. *Am J Med Genet A*. 2010 Sep;152A(9):2145–59.
33. Sajan SA, Fernandez L, Nieh SE, Rider E, Bukshpun P, Wakahiro M, et al. Both rare and de novo copy number variants are prevalent in agenesis of the corpus callosum but not in cerebellar hypoplasia or polymicrogyria. *PLoS Genet*. 2013;9(10):e1003823.
34. Duvernoy HM. The human hippocampus. 3rd edition. New York: Springer; 2005.
35. Sato N, Hatakeyama S, Shimizu N, Hikima A, Aoki J, Endo K. MR evaluation of the hippocampus in patients with congenital malformations of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Feb;22(2):389–93.
36. Boronat S, Mehan WA, Shaaya EA, Thibert RL, Caruso P. Hippocampal abnormalities in magnetic resonance imaging of 15q duplication syndromes. *J Child Neurol*. 2014 [in press]
37. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's human embryology. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.
38. Creuzet SE, Martinez S, Le Douarin NM. The cephalic neural crest exerts a critical effect on forebrain and midbrain development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 19;103(38):14033–8.
39. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):1971–9.

Actualización del TDAH: el *Sluggish Cognitive Tempo*. Datos del Proyecto de Investigación PSI2011-23254

Mateu Servera^a, Esther Cardo^b, George Leonard Burns^c

^a Universidad de las Islas Baleares (UIB). Instituto Universitario de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IUNICS). ^b Hospital Son Llàtzer. Instituto Universitario de Investigaciones en Ciencias de la Salud (IUNICS). ^c Washington State University (WSU).

Correspondencia:

Dr. Mateu Servera. Universitat de les Illes Balears (UIB). Ctra. Valldemossa, km 7,5. E-07071 Palma de Mallorca.

E-mail:

mservera@gmail.com

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno común en la niñez, con consecuencias negativas para los propios niños, las familias, las escuelas y la sociedad. La tasa de prevalencia en la infancia parece estar alrededor del 5% (Cardo y Servera, 2005; Cardo, Servera, y Llobera, 2007; Nigg y Nikolas, 2008). El TDAH cuesta al gobierno y a la sociedad de los Estados Unidos de 30 a 50 millones de dólares anuales (Pelham, Foster, y Robb, 2007). Dado el impacto negativo del TDAH en niños, las familias, las escuelas y la sociedad en general, es importante para mejorar nuestra comprensión de este trastorno, y especialmente afinar más en su diagnóstico.

En el presente trabajo presentaremos las características del proyecto de investigación 'El estudio del *Sluggish Cognitive Tempo* (SCT) en un diseño longitudinal para mejorar la conceptualización del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)' (PSI2011-23254, Ministerio de Economía y Competitividad, Gobierno de España) y los principales resultados obtenidos hasta el momento, dado que su finalización está prevista para finales de 2014, con intenciones de darle continuidad.

Los niños con un diagnóstico de TDAH muestran una gran variabilidad en los síntomas del trastorno, en sus problemas comórbidos (por ejemplo, ansiedad, depresión, trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta, de aprendizaje, etc.), en las dificultades académicas y en su rendimiento (por ejemplo, Nigg y Nikolas, 2008). Con el objetivo de reducir esta heterogeneidad y para desarrollar tratamientos más específicos, el DSM-IV reafirmó un sistema diagnóstico basado en tres subtipos: el combinado (TDAH-C), el inatento (TDAH-IN) y el hiperactivo/impulsivo (TDAH-HI). Este sistema se basa en un conjunto de 18 síntomas o conductas (9 para inatención y 9 para hiperactividad/impulsividad) que se combinan entre sí para dar el resultado final. Así, el subtipo TDAH-IN requiere un mínimo de seis síntomas de inatención (IN) y menos de seis síntomas de hiperactividad/impulsividad (HI). Por su parte, el subtipo TDAH-C requiere seis o más tanto de los síntomas de IN como de los síntomas de HI, y el de TDAH-HI seis o más de HI y menos de seis de IN. Varios estudios han examinado la validez factorial de estos subtipos (p.e., Servera, Lorenzo-Seva, Cardo, Rodríguez-Fornells y Burns, 2010), y se han desarrollado diferentes escalas para evaluar los síntomas, algunas de ellas adaptadas en nuestro país (p.e., Servera y Cardo, 2007). El DSM-V no ha supuesto cambios importantes en esta estructura diagnóstica.

Sin embargo, a pesar de la solidez factorial de las escalas, una gran controversia continúa rodeando la validez de los subtipos de TDAH (Diamond, 2005; Hinshaw, 2001; Lahey, 2001; Milch, Balentine, y Lyman, 2001; Penny et al, 2009). Hay datos que indican que a menudo los subtipos muestran una pobre estabilidad en estudios longitudinales (es decir, los niños cambian de un subtipo a otro a través del tiempo, Lahey y Willicut, 2010). Además, los estudios genéticos no han

conseguido distinguir claramente a los subtipos (Stawicki et al., 2006). Y, quizás lo más grave, la asignación de los niños a uno u otro subtipo varía en función del número de evaluadores utilizado y de los tipos de medidas (Valo y Tannock, 2010), y la validez predictiva clínica de cada uno de los ítems IN y de HI no parece exactamente la misma para todos (Cardo, Bustillo, Servera, 2007). Es decir, aunque dos casos presenten el mismo número de ítems alterados, parece ser que no es lo mismo que sean unos u otros.

En realidad, pues, la conceptualización y el diagnóstico del TDAH se enfrenta a tres problemas: la falta de estabilidad de los subtipos, la falta de especificidad de los ítems y las cuestiones metodológicas. Pero de modo aplicado tal vez la principal controversia está alrededor del subtipo TDAH-IN (Diamond, 2005; Milich et al, 2001; Penny et al, 2009). La controversia está en si este subtipo representa un trastorno único o una mezcla de dos trastornos (Barkley, 2001). Tanto el DSM-IV como el DSM-V han optado por la primera posibilidad: por tanto, el TDAH-IN es un trastorno único. Sin embargo, para muchos había una segunda posibilidad: diferenciar entre un TDAH inatento puro formado por seis o más de los ítems de IN pero por menos de dos de los ítems HI y un trastorno TDAH inatento relacionado con el combinado (incluso podría definirse como un combinado ‘por debajo del umbral’) formado por seis o más de los ítems de IN y por entre tres y cinco de los ítems de HI.

Durante bastante tiempo parecía que el DSM-V adoptaría esta posibilidad, defendida largamente por muchos investigadores, pero finalmente el TDAH ha seguido siendo un trastorno único. El problema es que incluso esta opción, que en su momento parecía avanzada, no está del todo contrastada por los datos ni satisfacía a los autores defensores de un auténtico trastorno ‘atencional puro’. ¿Cuál es el problema? Pues que en realidad en el sistema diagnóstico DSM-IV/V lo único que diferencia a los subtipos TDAH-IN y TDAH-C es la presencia mayor o menor de síntomas de HI. Tanto en TDAH-C como en TDAH-IN los síntomas de ‘inatención’ son los mismos, pero, ¿son en realidad trastornos de igual naturaleza? ¿Qué diferencia puede suponer el presentar sólo síntomas de inatención, sin sintomatología hiperactiva/impulsiva? ¿Puede que lo que mejor defina a estos niños sean síntomas y conductas relacionadas pero diferentes de las actualmente empleadas en las escalas de IN? Para muchos autores las respuestas a estas preguntas derivan del estudio profundo de la dimensión SCT.

La dimensión SCT se propone a finales de los setenta pero emerge como constructo en los trabajos de Lahey y colaboradores a mediados de los años ochenta (Lahey, Schaughency, Frame, & Strauss, 1985; Lahey, Schaughency, Hyndt, Carlson, & Nieves, 1987) para definir un niño con un estado de alerta muy bajo, irregular y con una pobre orientación hacia el contexto. Las conductas descriptoras del problema incluyen términos como ‘lentitud’, ‘ser olvidadizo’, ‘ensoñación’, ‘apatía’, ‘estar perdido en los propios pensamientos’, ‘desmotivación’, ‘parecer confuso’, etc. Sin embargo, el posible trastorno no encontró acomodo claro en ninguna nosología psiquiátrica y estuvo envuelto siempre en cierta polémica. Probablemente ello se ha a un problema que se ha venido arrastrando desde siempre: no hay una medida suficientemente fiable, válida y aceptada para medir el SCT.

Como señalan Lee, Burns, Snell, & McBurnett (2013) en su tabla resumen, de 1988 a 2012 al menos ha habido doce formas distintas de medir SCT, con un número de ítems distinto y, por supuesto, con distintos ítems. Penny y cols. (2009) fueron los primeros en revisar toda la literatura existente para identificar los ítems potencialmente útiles para mediar una supuesta dimensión SCT. La escala final resultante está formada por 14 ítems y se considera la base de otras escalas más actuales. Sin embargo, Lee y cols. (2013) consideran que la escala puede tener un problema dado que una parte de sus ítems son muy similares con los ítems habitualmente utilizados para evaluar estados depresivos y otra parte son muy similares a los utilizados para evaluar problemas del sueño. Los sucesivos trabajos factoriales con esta escala han permitido definir escalas factorialmente y psicométricamente más potentes (Bernad, Servera, Grases, Collado, & Burns, 2014; Burns, Servera, Bernad, Carrillo & Cardo, 2013; Lee y cols, 2009), sin embargo hay que tener presente que la mayoría de datos disponibles sobre SCT provienen de escalas anteriores dispares, y además no todos los trabajos son coincidentes a la hora de aceptar la existencia de una dimensión SCT.

El principal problema está en la elevada relación y solapamiento entre las conductas y síntomas utilizados para medir el TDAH y los ítems de la dimensión SCT. Por una parte, hay bastantes evidencias de la existencia de dicha relación, pero para la mayoría de autores está circunscrita al TDAH-IN. Para McBurnett Pfiffner, & Frick (2001), los síntomas SCT son mucho más propios del subtipo inatento que de los subtipos combinados o hiperactivo-impulsivo y, en general un 30-59% de pacientes diagnosticados de TDAH-IN presentan síntomas característicos de SCT (Barkley, 2011, 2012, 2013; Carlson y Mann, 2002; Garner et al., 2010; McBurnett et al., 2001; Penny et al., 2009). Pero, por otra parte, otros autores han obtenido resultados diferentes. Es el caso de Harrington y Waldman (2010) que encuentran que la dimensión SCT no identifica grupos más homogéneos de TDAH-IN. Skierberkk et al. (2011) y Wåhlstedt y Bohlin (2010), tampoco encontraron diferencias significativas entre los subtipos de TDAH en relación a la presencia de síntomas SCT. En la revisión de Camprodon et al. (2013) se concluye que aunque es verdad que los resultados sobre las diferencias en tareas neurocognitivas entre niños con altas puntuaciones en SCT y niños con TDAH son controvertidos, y de que hay una elevada relación entre SCT y especialmente el TDAH-IN, desde el punto de vista clínico existen bastantes posibilidades de que SCT pueda ser una entidad independiente, pero se requieren más estudios al respecto.

De esta manera, encontramos dos posturas opuestas en cuanto a la utilidad clínica del SCT, ya que mientras unos autores concluyen que los síntomas de esta posible dimensión no resultan discriminativos entre subtipos de TDAH, otros apoyan su utilidad en dos direcciones. Por una parte, podría ser que como mínimo los síntomas de SCT fueran moduladores dentro del TDAH, identificando unas características conductuales, psicopatológicas e incluso neuropsicológicas (aunque esto es más dudoso aún) propias de algún subgrupo. O, por otra parte, hay autores que postulan que el SCT podría construir una entidad clínica separada del TDAH (Adams et al., 2010; Barkley, 2012; Capdevila-Borphy et al., 2012; Carlson y Mann, 2002; Diamond, 2005; Len et al., 2013). En cualquier caso, al menos desde el punto de vista psicopatológico, parece que la clave está en analizar conjuntamente las implicaciones del SCT y el TDAH-IN para comprobar si su alta relación supone realmente un solapamiento que inhibe una influencia clínica diferenciada o no.

Por tanto, los objetivos principales de nuestro proyecto de investigación han sido, a lo largo de estos años, han sido dos: por un parte definir una medida específica de SCT con validez factorial suficiente para poderse diferenciar de las dimensiones típicas del TDAH, especialmente de la medida de IN. Y, por otra parte, estudiar de manera comparada la capacidad predictiva de las dimensiones SCT e IN (controlando el efecto de una sobre otra) tanto transversal como longitudinalmente sobre otras medidas psicopatológicas típicas del TDAH, desde las conductas externalizadas que definen la HI o el negativismo desafiante hasta las internalizadas que se relacionan con conductas de ansiedad/depresión, dificultades de relación social, o problemas de rendimiento escolar. La hipótesis de partida es que los análisis de regresión estructural, basados en los análisis factoriales confirmatorios que habrán definido el rasgo latente de SCT, esta dimensión, aun manteniendo una elevada correlación con IN, será capaz por sí sola (es decir, controlando el efecto de IN) de mantener relaciones positivas con las medidas internalizadas y negativas con las medidas externalizadas. Es decir, que al igual que IN será capaz de predecir un porcentaje propio de variabilidad de ansiedad/depresión, problemas de relación social o de rendimiento académico en el mismo sentido: a más SCT o a más IN, más problemas. Pero de modo contrario a IN predecirá de modo inverso la variabilidad en las medidas externalizadas: a más SCT menos hiperactividad/impulsividad o conductas negativistas desafiantes.

Hasta ahora hemos publicado dos trabajos para poder analizar estos objetivos. En el trabajo de Burns, Servera, Bernad, Carrillo, & Cardo (2013) se evaluó la validez de una nueva escala de evaluación del SCT para padres y madres derivada de la propuesta original de Lee et al. (2013). En nuestro caso 802 niños de primer curso de primaria de escuelas de Mallorca y de Madrid fueron evaluados por sus padres en esta escala que contienen 10 dominios (ítems con algún ejemplo desarrollado): (1) soñador despierto, (2) atención fluctuante, (3) despistado, (4) pierde el hilo de sus pensamientos, (5) fácilmente confundido, (6) con apariencia somnolienta, (7) pensamiento lento, (8) movimientos lentos, (9) baja iniciativa y (10) aburrido, necesita estimulación. En el estudio

norteamericano de Lee y colaboradores la medida estuvo compuesta factorialmente por los ocho primeros dominios. En nuestro caso, además de los dominios 9 y 10, tampoco presentaron suficiente validez los tres primeros: por tanto, la medida de SCT se definió a partir de cinco dominios: del (4) al (8). Estos cinco ítems presentaron adecuada validez convergente (saturaciones adecuadas sobre SCT) y discriminante (cargas sustancialmente más elevadas en SCT que en IN). Además, una puntuación elevada sobre SCT predijo puntuaciones elevadas de dificultades académicas y sociales, incluso tras controlar los efectos de IN, HI o depresión. Por otra parte, elevadas puntuaciones en SCT también predijeron puntuaciones elevadas en las conductas de depresión, aun controlando IN y HI. Por el contrario, puntuaciones elevadas en SCT no se relacionaron de forma exclusiva (o si lo hicieron fue de modo *negativo*) con HI y con conductas negativistas desafiantes. Mientras tanto, HI y depresión se relacionaron de forma exclusiva pero de modo *positivo* con HI y con negativismo desafiante. Por tanto, en términos generales los resultados por una parte son favorables a la existencia de una dimensión SCT independiente de IN, aunque sea sólo en cinco dominios, por otra parte muy claros. Y, además, en gran parte se cumple la hipótesis prevista puesto que SCT no sólo sigue relacionándose y prediciendo puntuaciones en otras medidas relacionadas con el TDAH, aun controlando IN y otras medidas, sino que lo hace en la dirección esperada: de forma única y positiva con medidas más internalizadas y de forma conjunta o única negativa con medidas más externalizadas.

En el trabajo de Bernad, Servera, Grases, Collado, & Burns (2014) el objetivo fue determinar si los correlatos externos de las dimensiones SCT e IN fueron los mismos en un estudio con datos transversales y longitudinales. En este caso la misma medida de SCT utilizada anteriormente con padres se aplica a los tutores y a otro maestro de los niños. Los dos educadores evalúan a 758 niños en SCT, IN, HI, negativismo desafiante (ND), depresión (DEP) y problemas académicos (PA) en tres ocasiones: la primera vez cuando los niños cursaban primero de educación primaria, la segunda vez a las seis semanas y la tercera vez al año de la primera evaluación. En esta ocasión el análisis factorial confirmatorio de la misma medida de SCT antes explicada para los padres sólo permitió seleccionar tres ítems de los 10: (6) con apariencia somnolienta, (7) pensamiento lento y (8) movimientos lentos. Los análisis transversales y longitudinales produjeron resultados similares para SCT e IN: en ambos casos se observaron relaciones únicas y diferentes con los correlatos externos. Las puntuaciones elevadas en SCT predijeron puntuaciones bajas en HI y ND, mientras las puntuaciones elevadas en IN predijeron puntuaciones elevadas en HI y ND. Tanto SCT como IN, aun controlando su influencia mutua, fueron capaces de predecir una parte de la variabilidad de DEP y PA en la misma dirección: a más puntuación en ambas dimensiones más problemas.

El proyecto tiene todavía un año pendiente de recogida de datos, el 2014, y además tiene previstos más análisis para profundizar en los objetivos y las hipótesis previstas. Por ejemplo, es conveniente, a pesar de las diferencias, el análisis conjunto, tanto transversal como longitudinal, de los datos de los dos padres y los dos educadores para determinar los correlatos externos de SCT y de IN. Por otra parte, nuestro diseño permite aplicar procedimientos más complejos de análisis de datos, como los derivados del enfoque multimétodo ampliado del estado-rasgo latente o evaluar los efectos de interacción 'persona', 'situación' y 'persona × situación'. Todo ello nos debe llevar no sólo a una definición de una medida más precisa, fiable y válida de SCT (adaptada a padres y educadores) sino también a la comprensión de las relaciones que puede mantener con IN y con las medidas relacionadas con el TDAH en general. Tras estos datos estaremos en disposición de iniciar, si los resultados así lo aconsejan, los estudios clínicos sobre la dimensión SCT.

Bibliografía

1. Adams, Z. W., Milich, R., Fillmore, M. T. A case for the return of attention-deficit disorder in DSM-5. *ADHD Report* 2010; 18(3), 1–6.
2. Barkley, R. A. The inattentive type of ADHD as a distinct disorder: what remains to be done. *Clin Psychol* 2001; 8, 489–493.

3. Barkley, R. A. Distinguishing sluggish cognitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment, and comorbidity. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2012; 42, 161–173
4. Barkley, R.A. Distinguishing sluggish cognitive tempo from attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Abnorm Child Psychology* 2011; May 23. [Epub ahead of print].
5. Bernad, M., Servera, M., Grases, G., Collado, S., Burns, G. L. A Cross-sectional and longitudinal investigation of the external correlates of sluggish cognitive tempo and ADHD-inattention symptoms dimensions. *J Abnorm Child Psychol* 2014 [advance online publication].
6. Burns, G. L., Servera, M., Bernad, M. M., Carrillo, J., Cardo, E. Distinctions between Sluggish Cognitive Tempo, ADHD-IN and depression symptom dimensions in Spanish first-grade children. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2013 , 42, 796-808.
7. Capdevila-Brophy, C., Artigas-Pallarés, J., Navarro-Pastor, J. B., García-Nonell, K., Rigau-Ratera, E., Obiols, J. E. ADHD predominantly inattentive subtype with high sluggish cognitive tempo: a new clinical entity? *J Attent Disord* 2012; doi: 10.1177/1087054712445483.
8. Cardo, E., Servera, M. Prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad: revisión metodológica. *Rev Neurol* 2005; 40 (supl 1): S11-S15.
9. Cardo, E., Bustillo, M, Servera, M. Valor predictivo de los criterios del DSM-IV en el diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad y sus diferencias culturales. *Rev Neurol* 2007; 44: 819-22.
10. Cardo, E., Servera, M., Llobera, J. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la Isla de Mallorca. *Rev Neurol* 2007; 44: 10-14.
11. Carlson, C. L., Mann, M. Sluggish Cognitive Tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *J Clin Child Psychol* 2012; 31: 123-129.
12. Diamond, A. Attention-deficit disorder (attention-deficit/hyperactivity disorder without hyperactivity): a neurobiologically and behaviorally distinct disorder from attention-deficit/hyperactivity disorder (with hyperactivity). *Dev Psychopathol* 2005; 17: 807-825.
13. Garner, A. A., Mrug, S., Hodgins, B, Patterson, C. Do symptoms of sluggish cognitive tempo in children with ADHD symptoms represent comorbid internalizing difficulties? *J Attent Disord* 2012; doi: 10.1177/1087054711431456.
14. Harrington, K.M., Waldman, I.D. Evaluating the utility of sluggish cognitive tempo in discriminating among DSM-IV ADHD subtypes. *J Abnorm Child Psychol* 2010; 38: 173-84.
15. Hinshaw, S. P. Is the inattentive type of ADHD a separate disorder? *Clin Psychol* 2001; 8: 498-501.
16. Lahey, B. B. Should the combined and predominantly inattentive types of ADHD be considered distinct and unrelated disorders? Not now, at least. *Clin Psychol* 2001; 8: 494-497.
17. Lahey, B. B., Willcutt, E. G. Predictive validity of a continuous alternative to nominal subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder for DSM-V. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2010; 39: 761-775.
18. Lahey, B. B., Schaughency, E. A., Frame, C. L., Strauss, C. C. Teacher ratings of attention problems in children experimentally classified as exhibiting attention deficit disorder with and without hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24, 613–616.
19. Lahey, B. B., Schaughency, E. A., Hynd, G. W., Carlson, C. L., Nieves, N. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: comparison of behavioral characteristics of clinic-referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26, 718–723.
20. Lee, S-Y., Burns, G. L., Snell, J., McBurnett, K. Validity of the sluggish cognitive tempo symptom dimension in children: Sluggish cognitive tempo and ADHD-Inattention as distinct symptom symptoms. *J Abnorm Child Psychol* 2013 [advance online publication+].
21. McBurnett, K., Pfiffner, L. J., Frick, P. J. Symptom properties as a function of ADHD type: an argument for continued study of Sluggish Cognitive Tempo. *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29, 207-213.

22. Milich, R., Balentine, A. C., Lynam, D. R. ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders. *Clin Psychol* 2001; 8: 463-488.
23. Nigg, J., Nikolas, M. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In Beauchaine TP, Hinshaw SP, eds. *Child and adolescent psychopathology*. Hoboken, NJ: Wiley; 2008. p. 301-334.
24. Pelham, W. E., Foster, E. M., Robb, J. A. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Pediatr Psychol* 2007; 32: 711-727.
25. Penny, A. M., Waschbusch, D. A., Klein, R. M., Corkum, P., Eskes, G. Developing a measure of sluggish cognitive tempo for children: content validity, factor structure, and reliability. *Psychol Assess* 2009; 21: 380-389.
26. Servera, M., Lorenzo-Seva, U., Cardo, E., Rodriguez-Fornells, A., Burns G. L. Understanding trait and sources effects in attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder rating scales: mothers', fathers', and teachers' ratings of children from the Balearic Islands. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2010; 39 (1), 1-11.
27. Skirbekk, B., Hansen, B. H., Oerbeck, B., Kristensen, H. The relationship between sluggish cognitive tempo, subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder, and anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39: 513-525.
28. Stawicki, J. A., Nigg, J. T., Von Eye, A. Family psychiatric history evidence on the nosological relations of DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes: new data and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 935-945.
29. Valo, S., Tannock, R. Diagnostic instability of DSM-IV ADHD subtypes: effects of informant source, instrumentation, and methods of combining symptom reports. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 43: 749-760.
30. Wåhlstedt, C., Bohlin, G. DSM-IV defined inattention and sluggish cognitive tempo: Independent and interactive relations to neuropsychological factors and comorbidity. *Child Neuropsychol* 2010; 16: 250-365.

Movimientos anormales en enfermedades metabólicas

Roser Pons

Neuróloga infantil. Hospital Agia Sofia. Universidad de Atenas, Grecia.

E-mail:

roserpons@med.uoa.gr

Resumen. Las enfermedades neurometabólicas constituyen un conjunto de trastornos congénitos del metabolismo en las que existe afectación neurológica prominente. En aproximadamente un tercio de los pacientes se detecta algún tipo de movimiento anormal. En algunos casos los trastornos del movimiento son predominantes y pueden ser la clave para el diagnóstico. Disonía es el movimiento anormal que más frecuentemente se describe en este grupo de enfermedades, seguido de mioclonías, estereotipias; atetosis, corea y temblor; y finalmente parkinsonismo. En este artículo se describirán en detalle 2 grupos de enfermedades metabólicas en las que los movimientos anormales son característicos: Defectos del metabolismo de la dopamina y déficit del transporte cerebral de glucosa.

Summary. Neurometabolic disorders are a group of inborn errors of metabolism with prominent neurological involvement. Approximately one third of patients show some type of movement disorder. In some cases the movement disorder is so prominent that becomes the clue for the diagnosis. Dystonia is the movement disorder most frequently described in this group of diseases, followed by myoclonus, stereotypies; athetosis, chorea and tremor; and finally parkinsonism. In this article, 2 type of congenital disorders of metabolism with characteristic movement disorders will be described: The disorders of dopamine metabolism and the defect of glucose transport into the brain.

Introducción

Las enfermedades neurometabólicas constituyen un conjunto de trastornos congénitos del metabolismo en las que existe afectación neurológica prominente. La sintomatología neurológica de este grupo de enfermedades es muy amplia y algunas de ellas pueden manifestarse con movimientos anormales. En algunos casos los trastornos del movimiento son predominantes y puede ser la clave para su sospecha diagnóstica (1).

En las enfermedades neurometabólicas existe disfunción de poblaciones neuronales específicas en función del tipo de defecto metabólico. Los ganglios de la base y sus conexiones, que están involucrados en la generación de los trastornos del movimiento, están afectados a menudo en este tipo de enfermedades. Los ganglios de la base son ricos en mitocondria, en suministro vascular y en contenido de neurotransmisores en comparación con otras áreas del sistema nervioso. Su alta actividad metabólica y utilización de oxígeno y glucosa los hace vulnerables a alteraciones metabólicas y a numerosos procesos sistémicos. Asimismo, parece ser que dicha vulnerabilidad está influenciada por la fase del desarrollo en que se encuentra el cerebro en el momento del daño metabólico (1, 2).

El mecanismo fisiopatológico de disfunción de los ganglios de la base depende del tipo de trastorno metabólico. En los defectos de la síntesis de dopamina el déficit de dicho neurotransmisor es la causa principal del parkinsonismo infantil y la disonía que presentan estos pacientes. En los defectos del metabolismo energético pueden existir desde disfunción de los ganglios de la base

causando movimientos anormales paroxísticos, hasta lesiones necróticas que se extienden desde los ganglios de la base al tronco cerebral causando un número muy variable de movimientos anormales. En las acidurias orgánicas las lesiones de los ganglios de la base se considera que son debidas, al menos en parte, a daño excitotóxico neuronal, mientras que en los trastornos del metabolismo mineral se considera que son debidas a neurodegeneración y stress oxidativo (1)

Además de los ganglios de la base, existen otras áreas del sistema nervioso central que pueden originar trastornos del movimiento en las enfermedades metabólicas como son las mioclonias y el temblor (1).

Movimientos anormales en las enfermedades neurometabólicas

Aproximadamente un tercio de las enfermedades neurometabólicas (3) presentan algún tipo de movimiento anormal. Pueden manifestarse desde el inicio de la enfermedad o durante su evolución. Su presentación clínica puede ser aguda o insidiosa y en algunos casos paroxística. El patrón del movimiento puede evolucionar con la edad y con el progreso de la enfermedad. En general el movimiento anormal formar parte de una clínica neurológica compleja que refleja la frecuente participación de más de un sistema neuronal en las enfermedades neurometabólicas. En algunos casos el trastorno del movimiento es la manifestación neurológica principal (1, 3-5).

En la evaluación de pacientes con trastornos del movimiento y sospecha de enfermedad metabólica es de vital importancia conocer y considerar las enfermedades tratables como son la enfermedad de Wilson, los trastornos del metabolismo de las aminas biogénicas, la enfermedad de los ganglios de la base sensible a la biotina, el déficit de la piruvato deshidrogenasa, el déficit del transportador de la glucosa I, la aciduria glutárica tipo I y otras acidurias orgánicas, y ciertas enfermedades lisosomales como la enfermedad de Gaucher y Niemann-Pick tipo C (4, 5).

Distonía es el movimiento anormal que más frecuentemente se describe en las enfermedades neurometabólicas (1, 3, 4). En una serie publicada recientemente se encontró que alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades metabólicas y trastornos del movimiento presentaban distonía, seguido de mioclono, de estereotipias; de atetosis, corea y temblor; y finalmente parkinsonismo (3).

La distonía en las enfermedades del metabolismo puede presentarse de forma aguda, progresiva, crónica con episodios de descompensación o de forma paroxística. Como es característico en las distonias secundarias, el curso clínico puede ser rápidamente progresivo, con tendencia a la generalización y a la afectación bulbar temprana. Distonía de curso lento y progresivo es también característica de algunas enfermedades neurometabólicas (1).

Como ya mencionamos previamente, la distonía en las enfermedades neurometabólicas suele presentarse en combinación con otros signos neurológicos, o bien puede ser el signo clínico predominante en algunas enfermedades como en la aciduria glutárica tipo I, el síndrome Leigh, los trastornos de la síntesis de dopamina, las enfermedades con depósito anormal de minerales en los ganglios de la base y algunas enfermedades lisosomales como son la enfermedad Niemann-Pick tipo C y las gangliosidosis de presentación tardía (1, 4).

El mioclono es característico de algunas enfermedades lisosomales, como es el caso de las lipofuscinosis ceroides neuronales, la silaidosis y la enfermedad de Gaucher. Pueden ser estímulo-sensible y a menudo se asocian a ataxia. Las mioclonias son también características de algunas enfermedades mitocondriales como es el caso del síndrome de MERFF ("myoclonus epilepsy with ragged red fibers") (1,4,6)

La corea podemos verla en algunas enfermedades mitocondriales y acidurias orgánicas, mientras que la estereotipias son características de las enfermedades metabólicas que cursan con síndromes autísticos. Finalmente, el temblor es característico de la enfermedad de Wilson y lo podemos ver en las enfermedades metabólicas asociadas a síndrome cerebeloso o parkinsonismo (1,3,5).

El parkinsonismo es característico de los de los trastornos del metabolismo de la dopamina y también lo podemos observar en algunos trastornos del metabolismo energético, en trastornos que cursan con depósito anormal de metales

como son la enfermedad de Wilson y las enfermedades neurodegenerativas por acumulación cerebral de hierro, y en el curso de enfermedades lisosomales de inicio tardío (lipofuscinosis, gangliosidosis, enfermedad de Gaucher) (1,4,5).

A continuación se describirá en detalle el fenotipo de movimientos anormales de dos trastornos congénitos del metabolismo: defectos del metabolismo de la dopamina (aminas biogénicas) y defectos del transporte cerebral de glucosa.

Defectos del metabolismo de la dopamina

Los defectos de la síntesis de dopamina pertenecen al grupo de los trastornos hereditarios del metabolismo de los neurotransmisores. La dopamina es una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central. Junto con la serotonina, epinefrina y norepinefrina constituye el grupo de neurotransmisores llamado aminas biogénicas. Las aminas biogénicas participan en la regulación de múltiples funciones como la conducta motora, la emotividad, el aprendizaje, así como la comunicación neuroendócrina, mecanismos del sueño, de temperatura corporal y de dolor. Los trastornos de su metabolismo producen un amplio espectro de manifestaciones, siendo a menudo la disfunción motora la característica clínica más prominente. La manifestaciones clínicas varían en grado de severidad, que van de leve a muy severas. El diagnóstico de estas enfermedades se basa en el análisis de los metabolitos de las aminas biogénicas en líquido cefalorraquídeo, ya que su concentración es representativa de su "turnover" cerebral (7).

La vía metabólica de las aminas biogénicas está representada en la figura 1.

En breve, la catecolaminas dopamina, norepinefrina y epinefrina, derivan del amino ácido tirosina, mientras que la serotonina deriva del amino ácido triptófano. La tirosina hidroxilasa (TH) convierte la tirosina en L-dopa, mientras que la triptófano hidroxilasa convierte el triptófano en 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Ambas hidroxilasas necesitan tetrahidrobiopterina (BH4) como cofactor. L-dopa y 5-HTP se descarboxilan a través de la acción de la descarboxilasa de amino ácidos aromáticos (AADC) que conduce a la formación de dopamina y serotonina, respectivamente. Dentro de las neuronas noradrenérgicas, la dopamina se convierte en norepinefrina a través de la dopamina β -hidroxilasa y dentro de la médula suprarrenal la norepinefrina se metila para formar epinefrina. Una vez son liberadas la dopamina y la serotonina, se catabolizan rápidamente a través de la acción de las oxidasas de monoamina (MAO) y de la catecol-O- metiltransferasa (COMT) (Figura 1) (7).

BH4, el cofactor de las hidroxilasas mencionadas anteriormente es también el cofactor de la fenilalanina hidroxilasa que convierte la fenilalanina en tirosina. La BH4 es sintetizada a través de una vía metabólica de 3 pasos enzimáticos. Una vez la BH4 es oxidada durante las reacciones de hidroxilación, se reciclada de nuevo a su forma activa (Figura 1) (7).

Actualmente se han descrito deficiencias enzimáticas tanto de la síntesis como del catabolismo de las aminas biogénicas, trastornos de la síntesis y del reciclaje del cofactor BH4, y finalmente trastornos del transporte de dopamina (7).

La mayoría de los trastornos de la biosíntesis de aminas biogénicas y del metabolismo de BH4 siguen herencia autosómica recesiva, excepto la deficiencia de la ciclohidroxilasa de GTP (GTPCH) (Figura 1), que también puede seguir herencia autosómica dominante. En trastornos del catabolismo debido a déficit de MAO A y MAO B, la herencia es ligada al cromosoma X. Todos estos trastornos se han caracterizado a nivel molecular y son causados por una amplia gama de mutaciones (7).

El diagnóstico de estas enfermedades se basa en: 1) la determinación de la concentración de los metabolitos de las aminas biogénicas y del cofactor BH4 en líquido cefalorraquídeo, 2) la evaluación de la actividad enzimática residual en los casos que es posible, y finalmente, 3) la confirmación genética molecular (7). Puesto que la BH4 es también el cofactor de la fenilalanina

hidroxilasa, algunos de los trastornos de su metabolismo pueden cursar con hiperfenilalaninemia. En los casos que no cursen con hiperfenilalaninemia, la disfunción de fenilalanina hidroxilasa debido a trastornos del metabolismo de BH4 puede detectarse después de una carga oral de fenilalanina (7).

Los hallazgos bioquímicos principales en líquido cefalorraquídeo y en sangre en los trastornos del metabolismo de las aminas biogénicas está representado en la Tabla 1.

Manifestaciones clínicas

Los trastornos metabólicos de la biosíntesis de aminas biogénicas conducen a la disminución de la producción de dichos neurotransmisores y sus manifestaciones clínicas derivan de la deficiencia de estos neurotransmisores en el cerebro y en el sistema nervioso periférico.

Trastornos motores

Las manifestaciones clínicas más prominentes en estos pacientes son de origen motor, se atribuyen en gran parte a la deficiencia de dopamina, e incluyen grados variables de retraso motor, parkinsonismo, distonía e hipotonía axial. La severidad del fenotipo es variable y va desde leve a muy severa (Tabla 2). En los casos más severos el desarrollo psicomotor es nulo. Las manifestaciones derivadas de la disfunción autonómica, los trastornos del sueño, y la disfunción endocrina son a menudo considerados en un segundo plano (8).

El parkinsonismo puede ser evidente desde la infancia temprana. Los pacientes presentan bradicinesia que puede ser tan grave que no logren ningún desarrollo motor. La implicación de la musculatura facial con prominente falta de expresión (hipomimia) junto con ptosis debido al déficit simpático provoca una apariencia facial de miopatía. También se puede detectar rigidez muscular, aunque a menudo el tono de las extremidades fluctúa entre hipotonía y rigidez. Los pacientes pueden presentar temblor de las extremidades y en ocasiones de la lengua, que a veces es muy prominente. En casos con fenotipo de severidad intermedia, el parkinsonismo puede ocurrir también después de la infancia. En contraste con la enfermedad de Parkinson, y a pesar de que hay pocos estudios anatomopatológicos y neurofuncionales, no se ha detectado ninguna evidencia de degeneración nigroestriatal en estos pacientes (8).

La distonía, especialmente en los casos severos, puede ser muy prominente. Generalmente afecta a las extremidades y/o el tronco. Las crisis oculógiras, una forma de dystonia ocular, son muy características. La desviación ocular durante las crisis oculógiras puede ser breve e intermitente, o prolongada y asociada a distonía axial y/o apendicular. La duración de las crisis prolongadas oscila entre 15 minutos y varias horas. Las crisis oculógiras pueden ser interpretadas como crisis epilépticas, sin embargo, el análisis de dichas crisis con Video-EEG no muestran cambios epilépticos (8).

Distonía focal y segmental, distonía estímulo-sensible, distonía paroxística, paraparesia espástica y retraso motor moderado también se han observado en los fenotipos de gravedad intermedia (8).

El déficit de GTPCH con herencia autosómica dominante, también llamada enfermedad de Segawa o distonía sensible a la L-dopa, se caracteriza por clínica de severidad intermedia. Los pacientes se presentan alrededor de los 6 años de edad con distonía que suele afectar una extremidad que por lo general es la inferior. Con el tiempo la distonía empeora y se extiende a otras zonas del cuerpo. Alrededor de los 10 años presentan temblor postural. Los pacientes muestran una respuesta favorable y sostenida a dosis bajas de L-dopa (9).

Un rasgo característico de los trastornos hereditarios de la síntesis de dopamina, aunque no siempre presente, es el agravamiento de los síntomas motores a lo largo del día y/o la mejora con el sueño (8). Esta característica probablemente está relacionada con las fluctuaciones circadianas de la dopamina y su recuperación durante los periodos de inactividad (9).

El tratamiento con L-dopa o agonistas dopaminérgicos puede provocar discinesias que se consideran debidas a hipersensibilidad de los receptores de dopamina. Estas discinesias se observan principalmente en casos con fenotipo severo, aunque también pueden ocurrir en casos de fenotipo

intermedio. Se pueden observar al inicio del tratamiento o con el aumento progresivo de las dosis de L-dopa y en algunos casos, especialmente de fenotipo severo, pueden ser prominentes y limitar el tratamiento dopaminérgico. Por lo demás, Las fluctuaciones motoras características de la clásica enfermedad de Parkinson no se observan en estos pacientes (10).

Otros trastornos del movimiento observados en los defectos de aminas biogénicas incluyen corea, coreoatetosis, mioclonías, sobresalto prominente y espasmos flexores (8).

Otros trastornos neurológicos y no neurológicos

En general la función cognitiva en estos pacientes se afecta menos severamente que la función motora. Se considera que la deficiencia de aminas biogénicas durante el desarrollo cerebral afecta el desarrollo cognitivo en estos pacientes. En el caso de fenotipos graves, la discapacidad motora es tan severa que hace difícil determinar la capacidad cognitiva. Cuando los trastornos motores responden favorablemente al tratamiento, y la capacidad cognitiva de los pacientes se puede valorar, generalmente presentan un grado de leve a moderado retraso mental. En el caso de la distonía sensible a la dopamina la cognición está intacta, mientras que pacientes con otros fenotipos de severidad intermedia pueden presentar cognición normal o retraso mental leve (7, 11).

Irritabilidad y labilidad emocional es frecuente, mientras que trastornos del comportamiento y rasgos autistas se han descrito en varios pacientes y se han relacionado con deficiencia de serotonina. En las formas severas de los trastornos de la BH4 los pacientes pueden presentar convulsiones tónicas y mioclónicas, mientras que en los defectos AADC y de TH manifestaciones epilépticas se describen de forma esporádica. A menudo estos pacientes presenta trastornos del sueño en forma de sueño diurno excesivo o interrupciones frecuentes del sueño nocturno. Algunos pacientes presentan signos piramidales, ataxia, disartria o apraxia ocular. Microcefalia adquirida ocurre en las formas severas de trastornos de BH4 y en algunos casos de deficiencia de AADC. En general el estudio neuroradiológico en estos pacientes suele ser normal o puede mostrar un cierto grado de atrofia. Anomalías no específicas en la sustancia blanca periventricular se han descrito en la deficiencia de AADC. En la deficiencia de dihidropteridina reductasa, se pueden detectar cambios desmielinizantes y calcificaciones de los ganglios basales debidos a defectos secundarios del metabolismo del folato (8).

Las manifestaciones de disfunción autonómica debido al déficit de catecolaminas incluyen miosis, ptosis, sudoración excesiva, inestabilidad de la temperatura corporal, congestión nasal, alteración de la motilidad gastrointestinal, hipotensión, bradicardia o tendencia a sufrir episodios recurrentes de paro cardiorespiratorio con estímulos dolorosos. En el caso de la deficiencia de dopamina β -hidroxilasa hay un fracaso simpático puro. Las manifestaciones hormonales debidas a deficiencia de catecolaminas incluyen hiperprolactinemia, episodios recurrentes de hipoglucemia, respuesta al estrés inadecuada, retraso del crecimiento y la edad ósea retrasada (8).

En los párrafos anteriores las manifestaciones clínicas que se han descrito corresponden a los defectos de la síntesis de aminas biogénicas. Respecto a los defectos de degradación, la deficiencia de MAO A se caracteriza por retraso mental leve y comportamiento violento que se atribuye a los niveles elevados de serotonina. La deficiencia combinada de MAO A y MAO B se asocia a la enfermedad de Norrie y se caracteriza por ceguera congénita, sordera, retraso mental, autismo, disfunción autonómica y convulsiones atónicas (8).

El recientemente descrito déficit de transportador de dopamina se caracteriza principalmente por un trastorno hipercinético del movimiento desde la edad infantil que puede asociarse también a parkinsonismo, distonía generalizada, hipotonía axial, signos piramidales y trastornos del movimiento ocular (12).

Tratamiento

Los casos graves de trastornos del metabolismo del cofactor BH4 son tratados con la administración de suplementos de BH4, L-dopa y 5-HTP. En algunos casos los pacientes siguen una dieta baja en fenilalanina. Pacientes con déficit de DHPR reciben suplementación con ácido folínico. En casos

leves, el tratamiento puede ser sólo con la administración de BH₄, mientras que en la forma dominante de deficiencia de GTPCH los pacientes responden a dosis bajas de L-dopa (8). En la deficiencia de TH, L-dopa es la base del tratamiento. Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente se puede añadir un inhibidor de la MAO. En la deficiencia de la AADC los pacientes reciben tratamiento con agonistas dopaminérgicos y con inhibidores de la MAO (8).

En la deficiencia de dopamina β-hidroxilasa, el precursor sintético de la noradrenalina L-treo-3,4 - dihidroxifenilserina es el tratamiento de elección. En el déficit de los inhibidores de la MAO el tratamiento se basa en evitar los alimentos ricos en aminas (8).

La respuesta al tratamiento es variable. Pacientes con fenotipo grave pueden mostrar respuesta pobre o favorable, mientras que pacientes con fenotipo de severidad leve e intermedio presentan una respuesta favorable, especialmente en el caso de la forma dominante del déficit de GTPCH (8, 11).

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT-1)

La glucosa es el principal sustrato energético del cerebro, y el transportador GLUT- 1 es el responsable de su transporte a través de la barrera hematoencefálica. Es por ello que el déficit del transportador GLUT-1 tiene como consecuencia un trastorno del metabolismo energético cerebral que se asocia a un amplio espectro de alteraciones neurológicas de inicio durante la edad infantil (13).

El fenotipo clásico de la enfermedad, que se observa en aproximadamente el 80% de los casos, se caracteriza por epilepsia infantil, retraso psicomotor, microcefalia adquirida, diversos grados de espasticidad, ataxia y movimientos anormales. Las resonancia magnética cerebral es normal o puede mostrar una leve atrofia cerebral, y en raras ocasiones, se pueden observar alteraciones en la sustancia blanca subcortical. El EEG puede mostrar descargas epilépticas generalizadas, enlentecimiento difuso o puede ser normal (13).

El 20% de los pacientes con déficit de transportador GLUT- 1 se presentan con un fenotipo "no clásico". Hasta el momento se han descrito tres fenotipos "no clásicos": 1) Encefalopatía con trastornos del movimiento no asociada a epilepsia, 2) Diskinesias paroxísticas precipitadas por el ejercicio, y 3) Epilepsia idiopática con ausencias de inicio variable. Estos fenotipos presentan características que se superponen entre ellos y con el fenotipo clásico (13-19).

El diagnóstico se basa en la detección de concentración baja glucosa en el LCR, con glucosa normal en sangre y con una relación de glucosa en LCR/sangre generalmente menor de 0,4 . El defecto de GLUT- 1 se puede confirmar en eritrocitos mediante el análisis bioquímico de captación glucosa, y con el análisis molecular del gen *SLC2A1* que codifica el transportador GLUT1 . La mayoría de pacientes presentan mutaciones *de novo* heterocigotas. Hasta el momento se ha identificado una gran variedad de mutaciones (13).

El tratamiento de esta enfermedad metabólica se basa en el suministro de cuerpos cetónicos como combustible cerebral alternativo para el metabolismo energético cerebral. La dieta cetogénica es eficaz en el control de las convulsiones y episodios paroxísticos en la mayoría de los pacientes, pero tiene menos efecto sobre la alteración cognitiva y las anomalías motoras (13).

Trastornos del movimiento

Los pacientes con el fenotipo clásico presentan en la mayoría de los casos algún tipo de movimiento anormal (20). Los trastornos de la marcha son los más frecuentes y se observan en casi el 90% de los casos. El trastorno de la marcha más frecuente es la ataxia asociada o no a signos de espasticidad. Distonía de acción es también muy frecuente, y se manifiesta generalmente en la parte distal de las extremidades. Le sigue en frecuencia corea que también afecta las extremidades distalmente y que en general es leve. También se puede observar temblor que a menudo es de

origen cerebeloso, pero también puede ser distónico (21). Los pacientes pueden presentar mioclonias que frecuentemente son de origen epiléptico. Finalmente, en casi el 30% de los pacientes se describe algún tipo de paroxismo no epiléptico (20).

Los movimientos anormales en el déficit del transportador GLUT-1 son generalmente leves o moderados. Lo que los hace característicos de esta enfermedad es que pueden fluctuar en relación con el estado alimentario del paciente, de manera que en situaciones de ayuno los movimientos suelen ser más evidentes, mientras que después de las comidas mejoran, a veces de forma espectacular (20).

En el fenotipo "no clásico" caracterizado por "Encefalopatía con trastornos del movimientos no asociada a epilepsia", los movimientos anormales son prominentes y se caracterizan principalmente por ataxia, distonía y coreoatetosis crónica, además de episodios paroxísticos que en ocasiones puede ser reminiscentes de Hemiplegia alternante de la infancia (14, 17, 18, 21).

Episodios paroxísticos

Las manifestaciones clínicas de los episodios paroxísticos no epilépticos pueden ser simples o complejas y no se asocian a pérdida de consciencia. En los paroxismos simples el paciente presenta un síntoma predominante, mientras que en los complejos el paciente presenta varios síntomas que aparecen de forma simultánea o secuencialmente. Los trastornos de la marcha son el síntoma más frecuente, siendo la ataxia el más común, seguido de hemiparesia, debilidad generalizada e incluso parálisis con afectación de las extremidades inferiores principalmente. Ocasionalmente se ha descrito parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, temblor y reflejos posturales anormales). En los paroxismos complejos, al trastorno de la marcha se le pueden asociar otras discinesias, cefalea, confusión, disartría, e incluso disforia en forma de irritabilidad, llanto inconsolable o incluso gritos (20).

Otro tipo de episodios paroxísticos son las disquinesias paroxísticas no-kinésicas. Las disquinesias pueden ser en forma de coreoatetosis, de distonía o una combinación de ambos trastornos del movimiento. Generalmente afectan a las extremidades pero en ocasiones se puede observar afectación axial u oral. Las disquinesias paroxísticas también pueden ser complejas e ir acompañadas de otros síntomas como los descritos anteriormente (20).

El inicio de estos paroxismos puede ser agudo o progresivo. Su duración oscila entre minutos y horas. Ocasionalmente se han descrito paroxismos de varios días de duración. Su frecuencia es variable y oscila entre diarios, semanales, mensuales e incluso cada varios meses. Como factores precipitantes se incluyen actividad física, fatiga, ayuno, enfermedades intercurrentes, excitación, ansiedad, privación de sueño y concentraciones bajas de cetonas en los casos que siguen dieta cetogénica (20).

El fenotipo "no clásico" "Paroxismos precipitados por el ejercicio" se caracteriza por disquinesias inducidas por ejercicio de 15 a 60 minutos de duración. La edad de inicio es variable aunque generalmente empiezan después en la edad preescolar. Las disquinesias afectan a las extremidades que han ejercitado actividad física y puede ser en forma de distonía, corea, atetosis o ballismo. Los diferentes tipos de disquinesias pueden ocurrir en un mismo ataque en combinaciones variables. Algunos pacientes reportan síntomas de disfunción autonómica (sudoración, hiperventilación, molestias epigástricas), ansiedad, o parestesias unos minutos antes del inicio de las disquinesias. La duración de los ataques oscila entre varios minutos y 3 horas. Además del ejercicio, ayuno y privación de sueño también pueden actuar como factores precipitantes. Los episodios se pueden aliviar con el reposo o bien con la ingesta de glucosa o azúcar. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan epilepsia de diferentes tipos, siendo las ausencias el tipo más frecuente. En la mayoría de los pacientes tanto los paroxismos como la epilepsia tiende a mejorar con la edad (15-17, 22).

Conclusiones

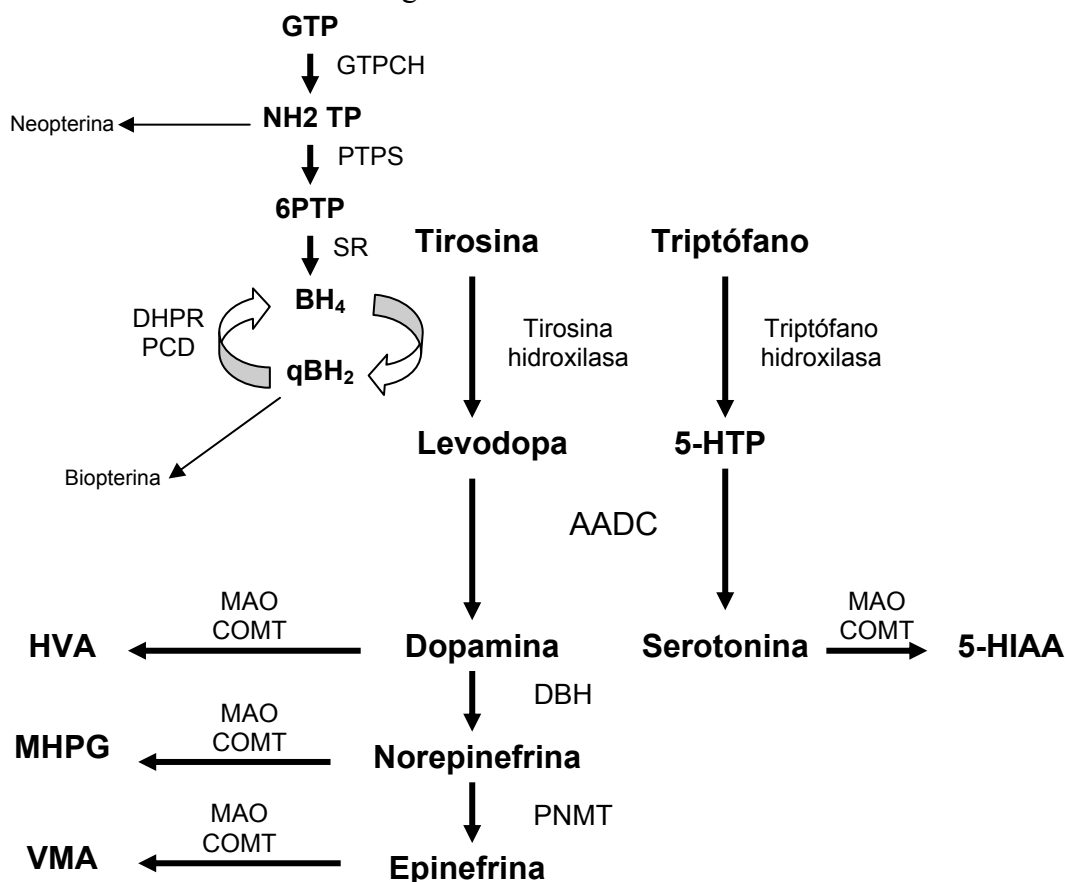
Los movimientos anormales en las enfermedades neurometabólicas pueden ser distintivos. Es importante considerar los trastornos tratables como por ejemplo los defectos del metabolismo de la dopamina y el déficit del transporte cerebral de glucosa. Mientras que en los defectos del metabolismo de la dopamina el parkinsonismo infantil, las crisis oculogiras y la mejora con el sueño son claves diagnósticas; en el déficit del transporte cerebral de glucosa, los movimientos normales que fluctúan en relación con la alimentación y los movimientos paroxísticos precipitados por el ejercicio o el ayuno nos harán sospechar el diagnóstico

Bibliografía

1. Singer HS, Jankovik J, Mink JW, Gilbert DL. Movement Disorders in Childhood. In: Saunders Elsevier. Philadelphia 2010.
2. Dreiem A, Gertz CC, Seegal RF. The effects of methylmercury on mitochondrial function and reactive oxygen species formation in rat striatal synaptosomes are age-dependent. *Toxicol Sci.* 2005 ;87(1):156-62.
3. Gouider-Khouja N, Kraoua I, Benrhouma H, Fraj N, Rouissi A. Movement disorders in neuro-metabolic diseases. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010; 14(4):304-7.
4. Grabli D, Auré K, Roze E. Movement disorders and neurometabolic diseases]. *Rev Neurol .* 2011;167(2):123-34.
5. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):308-18
6. Moustiris A, Edwards MJ, Bhatia KP. Movement disorders and mitochondrial disease. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:173-92
7. Kurian MA, Gissen P, Smith M, Heales S Jr, Clayton PT. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):721-33.
8. Pons R. The phenotypic spectrum of paediatric neurotransmitter diseases and infantile parkinsonism. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:321–332.
9. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54(suppl 6):S32–S45.
10. Pons R, Syrengelas D, Youroukos S, Orfanou I, Dinopoulos A, Cormand B, et al. L-dopa-induced dyskinesias in tyrosine hydroxylase deficiency. *Mov Disord* 2013; 28(8) : 1058-63.
11. Willemssen MA, Verbeek MM, Kamsteeg EJ, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis. *Brain* 2010;133(pt 6):1810–1822.
12. Kurian MA, Li Y, Zhen J, Meyer E, Hai N, Christen HJ, et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study. *Lancet Neurol.* 2011;10(1):54-62
13. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, Jung S, Sun RP, et al. Glut-1 deficient syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann neurol* 2005; 57:111-118
14. Friedman JR, Thiele EA, Wang D, Levine KB, Cloherty EK, Pfeifer HH, et al. Atypical glut1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. *Mov disord.* 2006; 21:241-245.
15. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, Brockmann K, Kempfle J et al. Glut1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. *J clin invest.* 2008; 118:2157-68
16. Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in *slc2a1*, encoding the glucose transporter glut1. *Brain.* 2008; 131:1831-1844
17. Zorzi G, Castellotti B, Zibordi F, Gellera C, Nardocci N. Paroxysmal movement disorders in GLUT1 deficiency syndrome. *Neurology* 2008;71:146–148.
18. Rotstein M, Doran J, Yang H, Ullner PM, Engelstad K, De Vivo DC. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology.* 2009;73(23):2042-4.

19. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010;75(5):432-40.
20. Pons R, Collins A, Rotstein M, Engelstad K, De Vivo DC. The spectrum of movement disorders in glut-1 deficiency. *Mov Disord* 2010; 25(3):275-81.
21. Roubergue A, Apartis E, Mesnage V, Doummar D, Trocetto JM, Roze E, et al. Dystonic tremor caused by mutation of the glucose transporter gene GLUT1. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(2):483-8.
22. Urbizu A, Cuenca-León E, Raspall-Chaure M, Gratacòs M, Conill J, Redecillas S, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, writer's cramp, migraine with aura and absence epilepsy in twin brothers with a novel SLC2A1 missense mutation. *J Neurol Sci*. 2010;295(1-2):110-3.

Figura 1. Metabolismo de las aminas biogénicas.



GTPCH: ciclohidrolasa. NH2 TP: dihidroneopterina trifosfato. PTPS: sintetasa 6-piruviltetrahydropterina. 6PTP: 6-piruviltetrahydropterina. SR: sepiapterina reductasa. BH4: tetrahydrobiopterina. qBH2: quinonoid dihydrobiopterina. PCD: pterina 4 α -carbinolamina deshidratasa. DHPR: dihydropteridina reductasa. 5-HTP: 5-hidroxitriptofano. AADC: descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. DBH: dopamina β -hidroxilasa. PNMT: feniletanolamina-N-metiltransferasa. MAO: oxidasas de monoamina. COMT: catecol-O-metiltransferasa. HVA: ácido homovalínico. 5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético. MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol. VMA: ácido vanilmandelico

Tabla I. Patrón de metabolitos en LCR en los defectos del metabolismo de las aminas biogénicas.

	Déficit GTPCH (recesivo)	Déficit GTPCH (dominante)	Défici t PTPS	Défici t SR	Défici t PCD	Défici t DHP R	Défici t TH	Défici t AAD C	Défici t DBH	Défici t MAO	Déficit transportado r DA
Metabolitos de dopamina											
HVA	↓	↓	↓	↓	N	↓	↓	↓	↑	↓	↑
3-O-metildopa ^a	N	N	N	N	N	N	N	↑	N	N	
Metabolitos de serotonina											
5-HIAA	↓	±↓	↓	↓	N	↓	N	↓	N	↓	N
Metabolitos de norepinefrina y epinefrina											
MHPG	↓	N	↓	↓	N	↓	↓	↓	↓	↓	
Metabolitos de BH4											
Neopterina	↓	↓	↑	↑	N	N/↑	N	N			
Biopterina	↓	↓	↓	↑	N	↑	N	N			

^a 3-O-metildopa es el producto de la metilación de L-Dopa.

GTPCH: ciclohidrolasa. PTPS: sintetasa 6-piruviltetrahidropterina. SR: sepiapterina reductasa. PCD: deshidratasa pterina 4 α -carbinolamina. DHPR: dihidropteridina reductasa. TH: tirosina hidroxilasa. AADC: descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. DBH: dopamina β -hidroxilasa. MAO: oxidasas de monoamina. HVA: ácido homovalínico. 5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético. MHPG: 3-metoxi-4-hidrofénilglicol. N: Normal.

Tabla II. Fenotipos clínicos de los defectos de síntesis de la aminas biogénicas.

	SEVERO	INTERMEDIO			LEVE
Inicio	Infancia	Infancia, niñez, adultez	Niñez (enfermedad de Segawa)	Infancia a adultez	Infancia a niñez
Manifestaciones clínicas	Retraso psicomotor Parkinsonismo Crisis Oculógiras Distonía Retraso Mental ± Convulsiones ± Fluctuación diurna ± Disforia ± Disfunción autonómica ± Trastorno del sueño ± Trastorno endocrino	± Retraso psicomotor ± Parkinsonismo ± Crisis Oculógiras ± Distonía ± Paraparesia spástica ± Retraso Mental ± Convulsiones ± Fluctuación diurna ± Disforia ± Disfunción autonómica ± Trastorno del sueño ± Trastorno endocrino	Distonía sensible a la Dopa Fluctuación diurna IQ normal ± Parkinsonismo ± Trastorno endocrino	Disfunción autonómica Trastorno endocrino	± Retraso psicomotor ± Anormalidades del tono ± Disfunción autonómica ± Trastorno del sueño
Déficit enzimático	GTPCH (recesiva) PTPTS DHPR TH AADC	GTPCH (recesiva) PTPTS DHPR SR TH AADC	GTPCH (dominante) TH	DBH	PTPS DHPR PCD

GTPCH: ciclohidrolasa GTP. PTPTS: sintetasa 6-piruviltetrahidropterina. DHPR: dihidropteridina reductasa. TH: tirosina hidroxilasa. AADC: descarboxilasa de aminoácidos aromáticos. SR: sepiapterina reductasa. DBH: dopamine β -hidroxilasa. PCD: deshidratasa pterina 4 α -carbinolamina.

Trastornos del movimiento episódicos

Jesús Eirís

Neuropediatra. Hospital de Santiago de Compostela.

E-mail:

eirisjm@yahoo.es

Resumen. Los trastornos del movimiento episódicos representan un grupo amplio y heterogéneo de procesos que tienen en común la presentación de manifestaciones paroxísticas que no obedecen a una naturaleza epileptógena y que incluyen una combinación particular de distonía, corea, balismo o atetosis. Las discinesias paroxísticas representan las entidades más características y mejor conocidas pero las etiologías posibles incluyen otros procesos patológicos con características clínicas, curso evolutivo y consideración muy diferentes. Los avances de la genética molecular en los últimos años han contribuido en gran medida a una mayor comprensión de estos procesos, al esclarecimiento del espectro clínico asociado a mutaciones en genes específicos y al establecimiento de relaciones etiológicas entre entidades aparentemente no relacionadas. El número de entidades que podrían presentar manifestaciones episódicas es muy elevado y una descripción pormenorizada de las mismas excede a los objetivos de esta presentación. Se analizan las discinesias paroxísticas, con énfasis en las formas ligadas a mutaciones en SLC2A1, PPRT2 y PNKD, el espectro fenotípico asociado a mutaciones ATP1A3, la distonía transitoria de la infancia y el tortícolis paroxístico benigno de la infancia. Algunas de las entidades a considerar se presentan como procesos con normalidad intercrítica mientras que otras exhiben un compromiso neurológico basal variable.

Palabras clave. Trastornos del movimiento episódicos. Discinesia paroxística cinesigénica. Discinesia paroxística no cinesigénica. Discinesia inducida por ejercicio. Tortícolis paroxístico benigno de la infancia. Distonía transitoria de la infancia. Hemiplejía alternante. Transportador cerebral de glucosa.

Introducción

Los trastornos del movimiento en la edad pediátrica constituyen un amplio y heterogéneo grupo de procesos en los que existe una alteración central en el control de la postura y el movimiento. Representan un reto para el neuropediatra en la medida en que tanto la patología subyacente como su consideración en términos de relevancia y actitud médica a seguir son muy diferentes.

Muchos procesos médicos pueden modificar el control postural y el movimiento a diferentes edades y globalmente podrían incluirse en 3 categorías diferentes: 1) trastornos paroxísticos epilepticos, 2) trastornos paroxísticos no epilepticos y 3) trastornos del movimiento. Aunque esta clasificación puede resultar útil desde una aproximación académica, en la práctica nos encontramos que algunos movimientos anormales pueden exhibir características clínicas distintivas y ser incluidas en cualquiera de las categorías expuestas. Tomando las mioclonías como ejemplo, podemos considerar el mioclonus benigno del sueño o el mioclonus fisiológico como procesos benignos dentro de trastornos paroxísticos no epilepticos frente a las mioclonías como expresión de descargas paroxísticas epileptógenas en diferentes síndromes epilepticos primarios o secundarios o constitutivos de un trastorno de movimiento en sí mismo como la distonía mioclónica o el mioclonus esencial.

Frente a trastornos de movimiento que cursan con una disfunción neurológica mantenida y objetivable en cualquier momento por el examinador, otros se caracterizan por su presentación como episodios recurrentes aislados o combinados de distonía, corea, balismo o atetosis, con normalidad clínica intercrítica. Este hecho apoya la obligatoriedad de una anamnesis detallada que permita establecer una sospecha diagnóstica inicial y debe incitar al clínico a la obtención de un registro en vídeo por la familia, constituyendo éste en muchas ocasiones el elemento clave para una adecuada aproximación diagnóstica.

Aunque los procesos que pueden cursar con manifestaciones paroxísticas son numerosos (Tabla I) (1), expondremos los más representativos con presentación paroxística, tanto aquellos que ocurren en pacientes con normalidad completa intercrisis como en portadores de un trastorno crónico sobre el que se imponen los episodios en cuestión. Aunque no se han considerado en este artículo, las estereotipias y los tics constituyen ejemplos de trastornos con presentación paroxística y dada su enorme variabilidad clínica han de contemplarse en el diagnóstico diferencial de cualquier trastorno del movimiento.

Discinesias paroxísticas

Engloba a procesos primarios con bases genéticas identificadas, con presentación familiar o esporádica y a otros secundarios a diversas patologías en los que se asocian combinaciones de manifestaciones coreicas, balísticas o atetósicas de duración variable y susceptibles de desencadenamiento por ciertos precipitantes específicos. Para los casos primarios, las denominaciones clásicas bajo las que tradicionalmente se han descrito son coreoatetosis paroxística distónica de Mount y Reback, coreoatetosis paroxística cinesigénica de Kertesz y discinesia paroxística inducida por ejercicio. Inicialmente se ha prestado un énfasis especial en la duración, considerándose mayor en la forma de Mount y Reback pero tanto este parámetro con la aparente especificidad del trastorno del movimiento especificado en cada una de las denominaciones se han mostrado inconsistentes y sujetas a un importante solapamiento. Por ello, aunque las denominaciones clásicas siguen vigentes, se prefiere una clasificación en torno a la denominación genérica de discinesias paroxísticas y a su tipado en función de los factores precipitantes (2). Así, la realización de un determinado movimiento previo acontece para la discinesia paroxística cinesigénica, el ejercicio físico más o menos prolongado para la discinesia paroxística inducida por ejercicio mientras que la ausencia de dichos precipitantes y su posible asociación con ciertos estimulantes o estrés caracterizan a la discinesia paroxística no cinesigénica (forma clásica de Mount y Reback). De la clasificación original se ha omitido la Discinesia paroxística hipnogénica debido a la identificación de su naturaleza epileptógena (tabla II).

Se han descrito mutaciones en el gen PNKD (2q35) como responsables de discinesia paroxística no cinesigénica. Respecto a fenotipos clínicos compatibles pero sin mutación PNKD demostrada, en los casos positivos el debut es más precoz -en la lactancia o infancia temprana-, los episodios se precipitan por alcohol o cafeína y la respuesta al sueño y a las benzodiacepinas es más consistente (3). Se han referido otros fenotipos similares asociados a epilepsia generalizada en relación con mutaciones en el gen KCNMA1 (10q22) (4) y una forma familiar con afectación de manos y pies en los que se demostró ligamiento a la región 2q31 (5).

Para la discinesia paroxística cinesigénica se han demostrado mutaciones en *PRRT2*, tanto en algunos casos familiares como esporádicos, pero se acepta la existencia de heterogenidad genética. Por otro lado, se ha visto que mutaciones en este gen se asocian a un amplio espectro fenotípico entre el que se incluye el síndrome de convulsiones infantiles familiares benignas y coreoatetosis, ataxias episódicas, migraña hemipléjica, torticolis paroxístico o convulsiones febriles con diferentes posibilidades de asociación (6).

La discinesia paroxística inducida por ejercicio se ha relacionado en los últimos años con mutaciones en el gen *SLC2A1* y forma parte del espectro del síndrome de deficiencia de GLUT1, conformando una de sus presentaciones más específicas. Se conocen múltiples fenotipos asociados a

defectos del transporte cerebral de glucosa con un rango que va desde la normalidad clínica a encefalopatías epilépticas en posible asociación a microcefalia y grave afectación cognitiva y motriz. Dentro de las alteraciones motoras pueden presentarse trastornos complejos del movimiento que pueden incluir ataxia, discinesias, espasticidad o incluso manifestaciones Parkinsonianas y que pueden tener un curso paroxístico o crónico. La coreaotetosis paroxística con espasticidad, previamente denominada DYT9 y la discinesia paroxística inducida por ejercicio, previamente conocida como DYT18, forman parte de este espectro y han de elicitar su sospecha clínica, al igual que otras manifestaciones episódicas del tipo debilidad, letargia, somnolencia, trastornos del sueño, espasmos del escribiente, migrañas o dispraxia verbal (7). El estado intercrítico variará en función del fenotipo clínico. Además del ejercicio físico algunos pacientes presentan manifestaciones en relación con estrés, ayuno o privación de sueño y pueden aliviar o prevenir los síntomas tomando alimentos ricos en carbohidratos. La hipoglicorraquia es un marcador diagnóstico valioso pero los puntos de corte inferiores sobre los que asentar la sospecha no están por el momento definidos y, en especial en las formas de discinesia paroxística, pueden estar muy cercanos a la normalidad o incluso ser normales. Por dicho motivo, el índice de sospecha clínica ha de ser elevado y un estudio diagnóstico adicional y/o el tratamiento empírico con dieta cetógena parecen recomendables en casos clínicamente compatibles. La normalidad del estudio genético no descarta una deficiencia en el transporte cerebral de glucosa y se han propuesto diferentes mecanismos alternativos a mutaciones en SLC2A1 (8).

Con independencia de las forma señaladas, las discinesias paroxísticas pueden presentarse como entidades secundarias y deben de sospecharse ante manifestaciones atípicas incluyendo edad de presentación no habitual, duración muy prolongada de los episodios o estados intercríticos anormales. Se han descrito en una amplia variedad de procesos como traumatismos e infecciones del SNC, esclerosis múltiple, encefalopatía hipóxico-isquémica, hipoparatiroidismo, tirotoxicosis, hiperglicinemia no cetósica o en relación con tratamiento con metilfenidato (6).

Tortícolis paroxístico benigno de la infancia

Cursa con episodios recurrentes de distonía cervical que se presentan en los primeros meses de vida. La inclinación paroxística de la cabeza tiene lugar hacia uno u otro lado y puede acompañarse de vómitos, irritabilidad, palidez, ataxia y distonía axial o de miembros y puede durar entre pocos minutos a varios días o incluso hasta 2 semanas. Persiste durante el sueño; su frecuencia es de 1-2/mes al principio para ir distanciándose progresivamente hasta su resolución completa, habitualmente a los 2-3 años y siempre antes de los 5 años. Es frecuente una historia familiar de migraña. Se ha postulado una posible implicación genética con mutaciones en CACNA1A (9). La asociación de tortícolis paroxístico y desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba en un caso personal asociado al hecho de que en esta última entidad se han descrito mutaciones en CACNA1A en un familia apoya una posible relación del tortícolis paroxístico benigno con mutaciones en este gen. Se ha referido un caso asociado a mutaciones en PRRT2 (6).

Distonía transitoria idiopática de la infancia

También denominada distonía paroxística transitoria de la infancia. Alude a la presentación de episodios recurrentes de discinesias, habitualmente posturas de hiperpronación o hipersupinación y flexión de muñecas, uni o bilateral, con posible involucración axial y de extremidades inferiores. Suele presentarse en los primeros meses de la vida y su curso es autolimitado con resolución en general en el primer año de vida. No interfiere los movimientos voluntarios, el examen neurológico es normal y su causa es desconocida (10).

Hemiplejía alternante de la infancia

Es un trastorno en el que coexisten manifestaciones no paroxísticas y no paroxísticas. Las primeras se van instaurando con el paso de los años y consisten en una combinación variable de retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual, trastornos de aprendizaje, ataxia, disartria, distonía, coreoatetosis y posible afectación piramidal que para algunos pacientes puede ocurrir con un patrón de afectación progresiva. Las manifestaciones paroxísticas son las que confieren la verdadera identidad clínica a este proceso y consisten en episodios de de hemiplejía alternante o tetraplejía flácida y crisis tónicas o distónicas de presentación en los primeros 18 meses de la vida. Otras manifestaciones asociadas pueden ser episodios de nistagmo, disfagia, hipersalivación y crisis epilépticas (11). Recurren con una frecuencia variable, varias veces al día o con intervalos libres de varios días o semanas y su duración es de pocos minutos a varios días. Típicamente desaparecen con el sueño y se precipitan por situaciones de cansancio, actividad física, excitación, estrés, hipo o hipertermia o estímulos luminosos. Recientemente se han identificado mutaciones *de novo* en el gen ATP1A3 causantes de la esta enfermedad (12, 13). Curiosamente, mutaciones en el mismo gen son causantes de la distonía de comienzo rápido y aunque en apariencia ambos procesos son clínicamente diferentes se han descrito fenotipos intermedios que sugieren la existencia de un amplio espectro fenotípico de trastornos asociados a mutaciones en ATP1A3.

Hemiplejía alternante nocturna benigna

Aunque no cursa con manifestaciones discinéticas se incluye porque el signo guía que la caracteriza puede prestarse a confusión con la hemiplejía alternante de la infancia. Se caracteriza por episodios de hemiparesia flácida que se instauran durante el sueño o inmediatamente tras un despertar. Aparece entre los 3 meses y los 3 años y medio y su duración habitual es de 5-20 minutos, si bien se comunicó una duración de hasta 7 horas en 1 caso. La frecuencia referida oscila entre 3 episodios semanales a varios anuales y van disminuyendo con la edad (14). A diferencia de la hemiplejía alternante de la infancia clásica, su pronóstico es excelente, no se ha visto asociado a alteraciones neurológicas ni en el neurodesarrollo y los episodios se presentan durante el sueño. Se ha referido exclusivamente en varones por lo que aunque no se excluye un patrón autosómico dominante se sugiere una herencia ligada al cromosoma X. Con frecuencia coexiste una historia familiar de migraña y este hecho asociado a la objetivación de su carácter paroxístico y su posible precipitación por estrés, excitación o privación de sueño ha sugerido la posibilidad de una canalopatía. El despistaje de mutaciones en los genes *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A* y ADN mitocondrial realizado en algunos casos ha sido negativo (15).

Bibliografía

1. Fernández Álvarez E. Movement disorders in children: recent advances in management. Indian J Pediatr 2009; 76: 531-536
2. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. Ann Neurol 1995;38:571-9.
3. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, Friedman A, Nielsen JE, Lang AE et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology 2007;68:1782-9.
4. Du W, Bautista JF, Yang H, Diez-Sampedro A, You SA, Wang L et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. Nat Genet 2005; 37:733-8
5. Spacey SD, Adams PJ, Lam PC, Materek LA, Stoessl AJ, Snutch TP, et al. Genetic heterogeneity in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology 2006; 66: 1588-90.

6. Brockmann K. Episodic movement disorders: From phenotype to genotype and back. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 379-387.
7. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure* 2013; 22: 803-811.
8. Klepper J. Absence of SLC2A1 mutations does not exclude Glut1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics* 2013; 44:235–236.
9. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: 4 new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med. Child Neurol.* 2002; 44:490-3.
10. Willemse J. Benign idiopathic dystonia with onset in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28:355-60.
11. Fons C, Campistol J, Narbona J, Velázquez R, Eirís J, García-Peñas J. Hemiplejía alternante de la infancia en la población española. Estudio de una serie de 17 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2008;130:577-9.
12. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrieri F, Nicole S, De Vries B, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet* 2012; 44:1030–1034.
13. Rosewich H, Thiele H, Ohlenbusch A, Maschke U, Altmüller J, Frommolt P, et al. Heterozygous de-novo mutations in ATP1A3 in patients with alternating hemiplegia of childhood: a whole-exome sequencing gene identification study. *Lancet Neurol* 2012; 11:764–773.
14. Andermann E, Andermann F, Silver K, Levin S, Arnold D. Benign familial nocturnal alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 1994; 44: 1812-1814.
15. Villéga F, Picard F, Espil-Taris C, Husson M, Michel V, Pedespan JM. Benign nocturnal hemiplegia of childhood: two cases with positive evolution. *Brain Dev* 2011; 33: 525-529.

Tabla I. Trastornos del movimiento episódicos en la edad pediátrica. Modificado de (1).

Mioclonus benigno de la infancia
Mioclonus neonatal benigno
Opsoclonus benigno
Temblor/mioclonus benigno del paladar
Desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba
Desviación tónica paroxística de la mirada hacia abajo
Tortícolis paroxístico benigno del lactante
Distonía inducida por fiebre
Discinesias paroxísticas
Jitteriness
Head nodding
Shuddering
Spasmus nutans
Convulsiones tónicas reflejas de la infancia temprana
Distonía transitoria idiopática de la infancia
Tics
Estereotipias

Tabla II. Características clínicas de las discinesias paroxísticas.

	DP cinesigénica	DP no cinesigénica	DP inducida por ejercicio
Tipo de movimiento	Corea, balismo, distonía, mixto	Corea, atetosis, balismo, mixto	Coreatetosis, rigidez, calambres
Localización	Miembros superiores-inferiores-cara-tronco. Uni o bilateral.	Miembros superiores-inferiores-cara-tronco. Uni o bilateral.	Predominio en extremidades inferiores
Síntomas premonitorios	En algunos casos: Hormigueos o sensación de entumecimiento en las localizaciones implicadas	En algún caso: parestesia focal en un miembro	-
Duración	En general < 1 minuto	Minutos-horas	5-30 minutos
Edad de inicio	6-15 años	Infancia temprana	3-20 años
Masc/fem	4/1	2/1	1/4
Frecuencia	1/mes-100/día. Disminución a partir de 20 años	2/año -3/día	1/día-2/mes
Precipitantes	Inicio de algún movimiento (ej, levantarse, empezar andar o a correr)	Espontáneos o reducción del umbral por cafeína, alcohol, excitación, estrés, privación sueño	Ejercicio prolongado Ocasionalmente: ayuno, estrés, privación sueño
Tratamiento	1º línea: CBZ 2º línea: PHT, LVT Otros: acetazolamida	1º línea: benzodiacepinas 2º línea: PB, GBP, AVP Otros: acetazolamida, trihexifenidilo, L-Dopa	Dieta cetógena Algún caso aislado: acetazolamida

DP: Distonía paroxística; CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína; LVT: levetiracetam; PB: fenobarbital; GBP: gabapentina; AVP: ácido valproico.

Trastornos del movimiento sensibles a vitaminas

Belén Pérez-Dueñas

Servicio de Neurología Infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras (CIBER-ER). Instituto de Salud Carlos III. Barcelona.

Correspondencia:

Dra. Belén Pérez Dueñas. Servicio de Neurología Infantil. Hospital Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

Fax:

+34 932 803 626.

E-mail:

bperez@hsjdbcn.org

Resumen. En la última década se han identificado diversas enfermedades neurológicas de inicio en la edad pediátrica causadas por defectos en genes responsables del transporte, síntesis y procesamiento de los vitámeros activos en tejidos. Algunos de estos defectos genéticos causan trastornos del movimiento, producidos por lesiones en vías corticoespinales, ganglios basales y cerebelo, siendo sensibles a la terapia con vitaminas. El ejemplo paradigmático es el déficit del transportador de tiamina tipo 2, codificado por el gen SLC19A3. Este trastorno produce un cuadro de encefalopatía aguda y/o recurrente que asocia distonía generalizada, en ocasiones status dystonicus, paresia de pares craneales, crisis epilépticas y depresión del sensorio. En lactantes y niños pequeños el déficit de tiamina provoca crisis metabólicas con hiperlactacidemia y encefalopatía tipo Leigh, debido a que la tiamina es un cofactor esencial de varios complejos enzimáticos mitocondriales. Varios trabajos han demostrado que la administración precoz de tiamina a altas dosis puede revertir completamente los síntomas y prevenir la aparición de futuros brotes de la enfermedad en algunos de estos fenotipos. Actualmente el diagnóstico está basado en la sospecha clínica y la confirmación genética mediante el análisis molecular del gen SLC19A3. Sin embargo, nuestro laboratorio ha diseñado un método mediante HPLC que permite identificar a pacientes con defectos en el transportador de tiamina tipo 2 mediante el análisis de tiamina y sus vitámeros en líquido cefalorraquídeo. El objetivo de esta charla es ayudar a la identificación de los fenotipos clínicos asociados a los defectos del transportador de tiamina tipo 2, analizar los biomarcadores que pueden ayudar al diagnóstico precoz de este defecto, y exponer un protocolo de actuación y suplementación con vitaminas capaz de resolver los síntomas clínicos y las anomalías radiológicas.

Key words. thiamine transporter 2 deficiency; biotin responsive basal ganglia disease; dystonia; striatal necrosis; SLC19A3 gene.

Introducción

La tiamina es una vitamina hidrosoluble que nuestro organismo no puede sintetizar y por lo tanto obtiene exclusivamente de una dieta adecuada. La absorción intestinal de tiamina y su transporte a través de las membranas celulares está regulada por dos proteínas: el transportador de tiamina tipo 1 o hTHTR1 que es un transportador de alta afinidad y baja capacidad (gen *SLC19A2*) y el

transportador de tiamina tipo 2 o hTHTR2 que es un transportador de baja afinidad y alta capacidad (gen *SLC19A3*) (Gerards et al 2013, Zaho et al 2012).

La expresión de estas isoformas en los diferentes tejidos celulares probablemente explica la diferente repercusión clínica relacionada con la deficiencia de cada una de ellas. Los defectos en el transportador SCL19A2 causan un cuadro de anemia megaloblástica, trombocitopenia, diabetes mellitus y sordera neurosensorial denominado síndrome de Rogers (Labay, 1999). En cambio, los defectos en el transportador SLC19A3 afectan exclusivamente el SNC, habiéndose descrito 4 fenotipos neurológicos: 1) Síndrome de Leigh (Gerards, 2013, Kevelam, 2013, Pérez-Dueñas, 2013, Fassone 2013); 2) Enfermedad de los ganglios basales con respuesta a biotina (denominada con el acrónimo BBGD del inglés *biotin-responsive basal ganglia disease*) (Ozand 1998; Debs 2010; Serrano 2012; Tabarki 2013, Alfadhel 2013); 3) Encefalopatía tipo Wernicke con episodios subagudos de oftalmoplegia, ataxia y *status epilepticus* (Kono 2009); y 4) Espasmos atípicos del lactante asociados con atrofia cerebral progresiva y lesiones en ganglios basales y tálamo (Yamada 2010).

Aunque los defectos del transportador SLC19A3 tengan una baja prevalencia, su identificación en niños y adultos jóvenes con episodios de encefalopatía aguda y trastornos del movimiento es fundamental ya que pueden mejorar espectacularmente tras la administración de altas dosis de biotina (Ozand 1998) y/o tiamina (Debs 2010; Serrano 2012).

Revisión de fenotipos clínicos asociados a defectos en el transportador SLC19A3

Existen aproximadamente 70 pacientes con defectos en el transportador SLC19A3 de diversos orígenes en la literatura médica, lo cual sugiere que se trate de una enfermedad pan-étnica muy posiblemente infradiagnosticada en nuestro medio. En todos los casos la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo, con varios hermanos afectados y en ocasiones antecedentes de consanguinidad entre padres.

La tabla muestra un resumen de los síntomas y signos clínicos presentes al debut de la enfermedad, las secuelas neurológicas y el pronóstico, así como los hallazgos en la neuroimagen de los 69 pacientes publicados en la literatura médica hasta Abril del 2014 (Ortigoza-Escobar, 2014).

La mayoría de estos pacientes presentaron síntomas antes de los 12 años de edad (edad media 3.5 años, rango un mes a 20 años). Los pacientes presentaron los siguientes fenotipos: biotin responsive basal ganglia disease (N= 46), encefalopatía Leigh-like (N=23) y encefalopatía Wernicke-like (N=2) (Figura). A continuación realizamos una breve descripción de los fenotipos neurológicos:

Síndrome de Leigh

El cuadro clínico es indistinguible de otras causas de síndrome de Leigh debidas a defectos genéticos en la cadena respiratoria mitocondrial. Los lactantes manifiestan acidosis láctica, movimientos oculares anormales, jitteriness, opistótonus, y apneas centrales. Existen dos series publicadas de pacientes con síndrome de Leigh y defectos en el gen SLC19A3 (Kevelam 2013, Gerards 2013). En ambos casos el diagnóstico fue retrospectivo, el inicio del tratamiento con tiamina tardío y la evolución grave falleciendo la mayoría de pacientes. En nuestro hospital atendimos un recién nacido de 30 días de vida con hiperlactacidemia y una clínica al debut comparable al resto de casos en quien la administración de tiamina en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas condicionó una rápida recuperación de los síntomas (Pérez-Dueñas 2013). Actualmente el niño tiene 2 años y medio de edad y presenta un retraso motor discreto con una distonía de acción que interfiere parcialmente en la marcha y la manipulación.

Enfermedad de los ganglios basales con respuesta a biotina o BBGD

Descrito inicialmente en 10 pacientes de Oriente Medio (Ozand, 1998). Los autores describieron pacientes que sufrían episodios subagudos y recurrentes de encefalopatía, en ocasiones desencadenados por cuadros infecciosos. Los pacientes presentaban letargia, vómitos, crisis epilépticas, parálisis de pares craneales, distonía focal o generalizada y parkinsonismo. Los pacientes evolucionaban hacia un estado comatoso, incluso fallecían si no recibían dosis elevadas de biotina (5-10mg/kg/día). La RM cerebral mostraba una necrosis central en cabeza de caudado y global a nivel de núcleo putamen, en ocasiones asociadas con lesiones en el núcleo medial del tálamo y lesiones parcheadas en unión cortico-subcortical de hemisferios cerebrales. Una década más tarde han sido reportados un total de 46 pacientes con esta patología de diferentes países europeos y en oriente medio.

Encefalopatía tipo Wernicke

Descrita en dos hermanos japoneses con episodios subagudos y recurrentes de oftalmoplegia, ataxia y status epilepticus. Las lesiones cerebrales se localizaban en núcleo medial del tálamo y sustancia gris periacueductal. El tratamiento con tiamina consiguió revertir y prevenir la aparición de nuevos brotes.

Espasmos atípicos del lactante

Descritos en cuatro niños japoneses con retraso psicomotor y microcefalia (Yamada, 2010). La RM mostraba una atrofia cerebral progresiva acompañada de lesiones en ganglios basales y tálamo. El tratamiento con biotina durante 1 año no consiguió mejorar los síntomas.

Fisiopatología de los defectos del transporte y metabolismo de tiamina

La tiamina es un sustrato esencial para el correcto funcionamiento del SNC. En áreas cerebrales con un alto requerimiento energético y un elevado recambio de tiamina, el déficit de este cofactor, bien por falta de aporte exógeno o por un defecto genético en su transporte y metabolismo, puede potencialmente producir un daño cerebral por inhibición del metabolismo energético (Jhala, 2011). El déficit secundario de tiamina por un cuadro malabsortivo o bien por una falta de aporte nutricional produce la encefalopatía de Wernicke (EW) (MIM 277730) caracterizada por alteración del nivel de conciencia, ataxia y oftalmoplegia. Bioquímicamente, se produce una disminución en la capacidad de consumo cerebral de glucosa, acumulación de ácido pirúvico, aumento de la síntesis de ácido láctico, reducción del metabolismo oxidativo y de la producción de ATP (Jhala, 2011). La acumulación de ácido láctico se produce en las mismas estructuras donde se localizan las lesiones cerebrales: tálamo dorso-medial, sustancia gris peri-acueductal, cuerpos mamilares, estriado y córtex frontal. Mientras que la mayoría de estas estructuras se afectan en todos los grupos de edad, la lesión del putamen y caudado son más frecuentes en pacientes pediátricos (40% de las series), lo cual podría ser debido a una mayor actividad metabólica dependiente de tiamina en el núcleo estriado durante el desarrollo cerebral. Los pacientes con EW pueden evolucionar hacia una acidosis láctica refractaria y fallecer si no se administran altas dosis de tiamina endovenosa precozmente. Este modelo de enfermedad podría ser muy útil para interpretar los hallazgos observados en pacientes con defectos genéticos en el transporte de tiamina, en quienes la clínica y los hallazgos radiológicos son en ocasiones superponibles.

Las mutaciones en el gen SLC19A3 que codifican para el transportador de tiamina tipo 2 causan una pérdida de función de dicha proteína (Debs, 2010). Experimentos in vitro han demostrado que las mutaciones identificadas en el gen SLC19A3 disminuyen la tasa de captación celular de tiamina (Kono 2009, Yamada 2010, Subramanian 2006) pudiendo causar una deficiencia celular de dicha vitamina. La excelente respuesta a dosis elevadas de tiamina en los pacientes apoya la hipótesis de que la base de esta enfermedad es una deficiencia en el transporte celular de tiamina. Se desconoce

por qué mecanismo la biotina mejora los síntomas en pacientes con BBGD puesto que los estudios in vitro han demostrado que el transportador SLC19A3 no es capaz de transportar biotina (Subramanian 2006).

Biomarcadores en los defectos del transportador SLC19A3

En nuestro laboratorio, hemos implementado un procedimiento por HPLC para la determinación de tiamina y sus vitámeros activos (tiamina monofosfato, TMP, y tiamina difosfato, TDP), y hemos establecido valores de referencia en sangre total y en líquido cefalorraquídeo en nuestra población infantil (datos pendientes de publicación).

Según nuestros resultados, la determinación de tiamina en sangre no es un método sensible para la identificación de pacientes con defectos SLC19A3. El transporte intestinal alternativo mediante el transportador SLC19A2 puede explicar que las concentraciones de tiamina en estos pacientes sean similares a las del grupo control.

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) en nuestra población control ha detectado que las concentraciones de tiamina y su isoforma TMP son más elevadas en LCR que en plasma, sugiriendo que el LCR actúa como un reservorio de tiamina para el sistema nervioso central (Spector and Johanson 2010). En este sentido, los tres pacientes con SLC19A3 diagnosticados en nuestro centro mostraron una disminución severa de tiamina en LCR, sugiriendo que la cuantificación de tiamina en LCR es un potencial biomarcador para los defectos de SLC19A3.

El transporte celular de tiamina en humanos está altamente regulado por los dos transportadores SLC19A2 y SLC19A3 (Mayr et al 2011). Su distribución tisular es muy diferente y en algunos tejidos es posible que el transportador SLC19A2 no pueda suplir la ausencia de SLC19A3 (Gerard et al 2013). Los factores que condicionan la expresión de SLC19A3 son la disponibilidad intracelular de tiamina, el estrés (Schänzer et al 2013), los requerimientos energéticos (Kevelam et al 2013), y las concentraciones extracelulares de biotina (Subramanian et al 2006) y de glucosa (Larkin et al 2012). Además, la captación de tiamina se ha relacionado con la temperatura, el pH y la diferenciación celular (Zaho et al 2012, Subramanian et al 2006, Reidiling et al 2010). Nuestros hallazgos demuestran que el transportador de tiamina tipo 2 codificado por el gen SLC19A3 es esencial para mantener la homeostasis de la tiamina en LCR y que, probablemente, el daño cerebral en estos pacientes está inducido por la deficiencia de tiamina cerebral.

En conclusión, la determinación de tiamina y sus vitámeros en LCR es un nuevo biomarcador para los defectos SLC19A3, puesto que permite identificar a los pacientes con déficit del transportador de tiamina tipo 2. La deficiencia de tiamina cerebral en estos pacientes sugiere que el transportador de tiamina tipo 2 es esencial para mantener la homeostasis de tiamina en LCR.

Tratamiento y pronóstico

Un aspecto relevante del defecto de transportador SLC19A3 es su potencial curación con la suplementación de tiamina. Diversos autores han utilizado biotina (N=2),^{6, 9, 10} tiamina (N= 3),^{8, 13} y una combinación de biotina y tiamina (N=5).^{10, 11, 14, 16, 18, 19} Las dosis administradas en fase aguda de biotina varían entre 5-10mg/kg/día y de tiamina entre 300-900 mg/día (Tabarki, 2013).

Las escasas experiencias previas reportan en algunos pacientes una mejoría espectacular de los síntomas pocas horas tras el inicio de las vitaminas y un pronóstico favorable en pacientes con buena cumplimentación terapéutica (Ozand 1998, Debs 2010, Serrano 2012, Pérez-Dueñas 2013, Tabarki 2013, Fassone 2013). Sin embargo, la revisión exhaustiva de la literatura médica muestra que el 60% de pacientes con fenotipos BBGD o Leigh-like presentaron algún tipo de secuela a largo plazo, siendo la afectación piramidal y la distonía los déficits motores más frecuentemente reportados (Tabla I).

Los dos extremos están representados por los pacientes con fenotipos Leigh-like y Wernicke-like. Mientras que la mayoría de lactantes con fenotipo Leigh-like fallecen pocos días o meses tras el debut de la encefalopatía, los pacientes con fenotipo Wernicke-like la recuperación puede ser *ad integrum* y las lesiones cerebrales totalmente reversibles. Entre los factores pronósticos que puedan considerarse en los defectos SLC19A3, el inicio precoz del tratamiento posiblemente tenga un valor muy relevante.

Nosotros hemos tratado a 3 pacientes con defectos en SLC19A3 durante un tiempo medio de 57 meses (rango 22 – 99 meses). En la última visita, estos niños están recibiendo una combinación de tiamina (10 – 40 mg/kg/día) y biotina (1 – 2 mg/kg/día) y han permanecido estables sin presentar ninguna descompensación metabólica. Una niña de 8 años se encuentra completamente asintomática, mientras que dos pacientes de 2 y 22 años muestran como secuelas disartria y distonía de acción.

Conclusiones

En resumen, esta conferencia pretende poner en relevancia la necesidad de incluir los defectos en el transportador SLC19A3 de tiamina en el diagnóstico diferencial de pacientes con episodios agudos de distonía y lesiones en ganglios basales, especialmente si el cuadro clínico es sugestivo de encefalopatía mitocondrial tipo Leigh. La presencia de lesiones bilaterales y simétricas a nivel del estriado y núcleo medial del tálamo apoyan el diagnóstico, especialmente si existen lesiones corticales asociadas. El diagnóstico se sustenta en una acertada sospecha clínica, así como en la determinación de tiamina en líquido cefalorraquídeo. El estudio molecular del gen SLC19A3 confirma el diagnóstico y permite realizar un consejo genético en la familia. La administración de altas dosis de tiamina puede mejorar radicalmente las distonías y el resto de manifestaciones neurológicas asociadas y disminuir la posibilidad de futuros episodios.

Bibliografía

1. Labay V, Raz T, Baron D, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet.* 1999 Jul;22(3):300-4.
2. Ozand PT, Gascon GG, Al Essa M, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain* 1998; 121: 1267-1279.
3. Debs R, Depienne C, Rastetter A, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease in ethnic Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol* 2010; 67: 126-130.
4. Serrano M, Rebollo M, Depienne C, et al. Reversible generalized dystonia and encephalopathy from thiamine transporter 2 deficiency. *Mov Disord* [in press].
5. Kono S, Miyajima H, Yoshida K, et al. Mutations in a thiamine-transporter gene and Wernicke's-like encephalopathy. *N Engl J Med* 2009; 360: 1792-1794.
6. Yamada K, Miura K, Hara K, et al. A wide spectrum of clinical and brain MRI findings in patients with SLC19A3 mutations. *BMC Med Genet* 2010; 11: 171.
7. Subramanian VS, Marchant JS, Said HM. Biotin-responsive basal ganglia disease linked mutations inhibit thiamine transport via hTHTR2: biotin is not a substrate for hTHTR2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291: 851-859.
8. Jhala SS, Hazell AS. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochem Int* 2011; 58: 248-60.
9. Pérez-Dueñas B, Serrano M, Rebollo M, et al. Reversible lactic acidosis in a newborn with thiamine transporter-2 deficiency. *Pediatrics* 2013, 131:e1670-5.
10. Kevelam S, Bugiani M, Salomons G, et al. Exome sequencing reveals mutated SLC19A3 in patients with an early-infantile, lethal encephalopathy. *Brain* 2013, 136:1534-43.

11. Gerards M, Kamps R, Van Oevelen J, et al. Exome sequencing reveals a novel Moroccan founder mutation in SLC19A3 as a new cause of early childhood fatal Leigh syndrome. *Brain* 2013, 136:882–90.
12. Tabarki B, Al-Hashem A, Alfadhel M. Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2013. p. 1993-2013.
13. Tabarki B, Al-Shafi S, Al-Shahwan S, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: Clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology* 2013, 80:261–267.
14. Alfadhel M, Almontashri M, Jadah R, et al. Biotin-responsive basal ganglia disease should be renamed biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease: a retrospective review of the clinical, radiological and molecular findings of 18 new cases. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8:83.
15. Fassone E, Wedatilake Y, Devile CJ, et al. Treatable Leigh-like encephalopathy presenting in adolescence. *BMJ Case Rep*; Oct 7. [Epub ahead of print].
16. Mayr JA, Freisinger P, Schlachter K, et al. Thiamine pyrophosphokinase deficiency in encephalopathic children with defects in the pyruvate oxidation pathway. *Am J Hum Genet* 2011, 89:806-812.
17. Ortigoza-Escobar D, Serrano M, Molero M, et al. Thiamine transporter-2 deficiency: outcome and treatment monitoring. *Orphanet J Rare Dis* 2014 [in press].
18. Zhao R, Gao F, Goldman ID. Reduce folate carrier transports thiamine monophosphate: an alternative route for thiamine delivery into mammalian cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C1512-1517.
19. Spector R, Johanson CE. Vectorial ligand transport through mammalian choroid plexus. *Pharm Res* 2010; 27: 2054-2062.
20. Schänzer A, Döring B, Ondrouschek M, et al. Stress-induced upregulation of SLC19A3 is Impaired in biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease. *Brain Pathol* 2013; Dec 23. [Epub ahead of print].
21. Reidling JC, Lambrecht N, Kassir M, et al. Impaired intestinal vitamin B1 (thiamin) uptake in thiamin transporter-2-deficient mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 1802-1809.
22. Larkin JR, Zhang F, Godfrey L, et al. Glucose-induced down regulation of thiamine transporters in the kidney proximal tubular epithelium produces thiamine insufficiency in diabetes. *PLoS One* 2012; 7(12):e53175.

Figura. Espectro de fenotipos clínicos asociados con defectos en el transportador de tiamina SLC19A3 (Pérez-Dueñas, 2013).

Déficit del Transportador de Tiamina tipo 2 Espectro Fenotípico

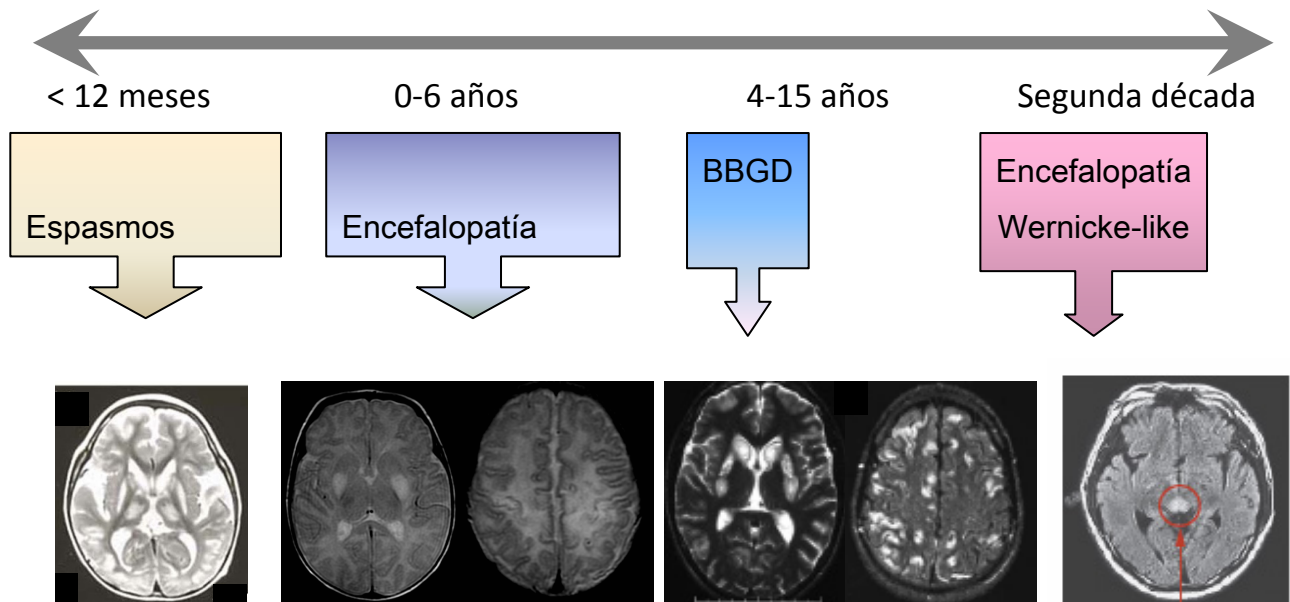


Tabla. Características clínicas y radiológicas en pacientes con defecto en el transportador de tiamina tipo 2 reportadas en la literatura (Ortigoza-Escobar, 2014).

	Número de pacientes		Número de pacientes
Pacientes	69	Pacientes fallecidos	23
Edad (años $\pm$ DE)	3,5 $\pm$ 4,3	Secuelas y pronóstico	
Hombre/Mujer	36 / 33	Tetraparesia / Distonía	32
Desencadenantes	40	Alteración cognitiva	23
Síntomas al debut		Disfagia	13
Encefalopatía/Letargia	57	Epilepsia	11
Crisis epilépticas	47	Disartria	10
Distonía focal y generalizada	38	Soporte Respiratorio	4
Disartria/Anartria	28	Ataxia	3
Ataxia	25	MRI	
Disfagia	21	Caudado	55
Signos piramidales	19	Putamen	55
Movimientos oculares anormales	17	Tálamo	31
Retraso psicomotor	12	Cerebelo	22
Opistótonos	11	Tronco cerebral	19
Rigidez/Síndrome rígido acinético	11	Sustancia blanca subcortical	16
Temblor	4	Córtex cerebral	13
Corea	2	Pálido	8
<i>Jitteriness</i>	2	Médula	3
<i>Status dystonicus</i>	2	Lactato en espectroscopía	6
Disautonomía	2		
Ptoxis	2		

Movimientos anormales en los trastornos del sueño: diagnóstico diferencial de las parasomnias

Óscar Sans-Capdevila

Unidad de Trastornos del Sueño. Sección de Neurofisiología. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Correspondencia:

Dr. Óscar Sans Capdevila. Unidad de Trastornos del Sueño. Sección de Neurofisiología. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona).

E-mail:

osans@hsjdbcn.org

Introducción

El sueño es un estado fisiológico, reversible y cíclico, que aparece en oposición al estado de vigilia y que presenta unas manifestaciones conductuales características, tales como una relativa ausencia de motilidad y un incremento del umbral de respuesta a la estimulación externa. A nivel orgánico se producen modificaciones funcionales y cambios de actividad en el sistema nervioso, acompañadas de una modificación de la actividad intelectual que constituyen las ensoñaciones. Antiguamente se consideraba que el sueño era un estado pasivo, pero actualmente se sabe que el sueño es un estado activo en el que intervienen varios sistemas neurales que se influyen mutuamente: el diencefalo, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral.

El ser humano invierte, aproximadamente, un tercio de su vida en dormir. Se ha demostrado que dormir es una actividad absolutamente necesaria ya que, durante la misma, se llevan a cabo funciones fisiológicas imprescindibles para el equilibrio psíquico y físico de los individuos: restaurar la homeostasis del sistema nervioso central y del resto de los tejidos, restablecer almacenes de energía celular y consolidar la memoria [1-2]. La duración del sueño nocturno varía en función de la edad, estado de salud, estado emocional y otros factores y su duración ideal es la que nos permite realizar las actividades diarias con normalidad.

Se ha considerado siempre que el sueño es un estado relacionado con la conducta. Sin embargo, las características de la función eléctrica cerebral, que se registra a través de la electroencefalografía (EEG), confirman que existe una relación entre la actividad cerebral y el estado del sueño. Por este motivo, se ha desarrollado la polisomnografía o PSG, que consiste en el registro, de forma estandarizada y simultánea, de múltiples señales biológicas durante los estados de vigilia y de sueño, y permite su identificación. En la actualidad el procesamiento de estas señales bioeléctricas se realiza mediante sistemas digitales.

Existen dos tipos de sueño bien diferenciados: el sueño con movimientos oculares rápidos, conocido como sueño REM (Rapid Eye Movement) y el sueño sin movimientos oculares rápidos o NREM (Non Rapid Eye Movement). El sueño REM se asocia a una elevada actividad neuronal y con las ensoñaciones. El sueño NREM se subdivide en tres estadios, según la nueva terminología recomendada por la Academia Americana de Medicina del Sueño: la fase N1, es la más corta y corresponde con la fase de sueño superficial, la fase N2 supone el 50% del tiempo total de sueño y la fase N3 corresponde al sueño más profundo y reparador. Durante el período de sueño nocturno se alternan de manera cíclica (4 a 6 veces) el sueño REM y NREM.

Al inicio de la noche predomina el sueño profundo, mientras que la duración de los períodos de sueño REM aumenta en los sucesivos ciclos [2].

Parasomnias no REM

Las parasomnias son trastornos del sueño que no implican una alteración de los procesos responsables de los estados de vigilia y sueño en sí mismos, sino la aparición de fenómenos físicos o conductas no deseables o molestas que ocurren predominante o exclusivamente durante el sueño.

Los trastornos paroxísticos del sueño NREM incluyen el sonambulismo, los terrores del sueño o terrores nocturnos y los despertares confusionales. Estos trastornos aparecen durante la fase N3 del sueño NREM, en la primera mitad de la noche, y ocurren cuando la persona es incapaz de despertarse completamente de la fase NREM, conduciendo a un despertar parcial o comportamiento de vigilia sin conciencia plena. De manera genérica a este grupo de parasomnias del sueño NREM se les llama también *Trastornos del despertar*.

Sonambulismo

El sonambulismo es una parasomnia común en los niños, generalmente benigna y autolimitada. Durante los episodios de sonambulismo el niño se levanta de la cama y camina, sin ser completamente consciente de lo que le rodea. Las acciones que los niños pueden llegar a realizar varían desde sentarse dormido en la cama, hasta caminar y correr muy agitado. El niño sonámbulo también puede realizar tareas complejas como abrir puertas cerradas con llave, sacar alimentos de la nevera y comer, bajar las escaleras, e incluso salir de casa al balcón o al tejado. Durante los episodios suelen mantener los ojos abiertos y pueden murmurar o dar respuestas ininteligibles o carentes de significado. Es difícil despertarle y raramente el niño recuerda lo sucedido al día siguiente.

Terrores nocturnos

Los terrores del sueño o terrores nocturnos se caracterizan por un despertar brusco desde la fase N3 (sueño profundo), durante el primer tercio de la noche, acompañados de una respuesta autonómica y conductual de intenso miedo. El niño se muestra muy agitado, asustado y confuso, gritando o llorando, con síntomas autonómicos (hiperventilación, taquicardia, sudoración y midriasis), y puede existir un trastorno del comportamiento y deambulación e incluso puede llegar a lesionarse. El episodio dura unos minutos y termina de manera espontánea con el niño volviendo a dormir. Al igual que en el sonambulismo, el niño no responde a estímulos externos y no suele recordar el episodio.

Despertar confusional

El despertar confusional es un trastorno frecuente en menores de cinco años. El niño se despierta de la fase N3 del sueño, durante el primer tercio de la noche, y se muestra confuso. Presenta además desorientación témporo-espacial, lentitud en la ideación y el habla y, en ocasiones, alteración de la memoria retrograda y anterógrada. El comportamiento puede ser inapropiado, sobre todo cuando se produce a causa de un despertar forzado. El niño puede chillar o llorar y a menudo el episodio es descrito por los padres como una rabieta, en ocasiones incluso mostrando un comportamiento agresivo. Sin embargo, al intentar consolarlo empeoran los síntomas y se prolonga el episodio. Al contrario del sonambulismo y los terrores del sueño, que suelen tener un inicio y final repentinos, los despertares confusionales se inician y finalizan de una forma más progresiva. Los episodios pueden durar entre unos minutos y varias horas, aunque lo más frecuente es que duren entre cinco y quince minutos. El fenómeno suele ser autolimitado.

Puntos clave para identificarlos

Los episodios suelen ser benignos y autolimitados. Aparecen en el primer tercio de la noche. El paciente aparece confuso, desorientado y no recuerda el episodio al día siguiente.

Factores favorecedores o que pueden provocar el trastorno

La privación de sueño, la fiebre, la ansiedad, así como algunos fármacos hipnóticos (zolpidem), antibióticos (ciprofloxacino), psicofármacos (quetiapina, litio) o antiepilépticos (levetiracetam), son factores favorecedores que pueden desencadenar el trastorno[4-8].

Fisiopatogenia

Se ha hipotetizado que el origen de estos trastornos es debido a que existe una disociación entre la actividad de los centros del cerebro y de la médula espinal responsables del movimiento y de los centros que regulan el sueño y la vigilia, lo que provoca una pérdida de inhibición de la actividad motora durante el sueño.

Herencia, genes relacionados

Existe una probabilidad 10 veces superior de padecer sonambulismo si hay historia familiar de primer grado. Hasta el 80% de aquellos individuos con sonambulismo y el 96% de aquéllos con terrores del sueño podrían tener uno o más familiares afectados de sonambulismo y/o terrores del sueño. Otros estudios indican que genes DQB1 específicos están implicados en la aparición de sonambulismo [2-3].

Valor de los exámenes complementarios

Según la American Academy of Sleep Medicine (AASM), la evaluación clínica es suficiente para diagnosticar parasomnias comunes, no complicadas y que no han causado lesiones. La video polisomnografía nocturna se considera el patrón oro para diagnosticar episodios motores o conductuales durante el sueño, aunque no suele ser necesaria para establecer el diagnóstico de los trastornos del arousal. Según la American Academy of Sleep Medicine (AASM), la polisomnografía está indicada en aquellos casos en los que el paciente presenta síntomas sugestivos de parasomnias pero que son inusuales o atípicos bien por la edad de inicio de los episodios, el momento del sueño en el que ocurren, la duración, frecuencia, o bien por las características propias del patrón motor (estereotípico, repetitivo o focal). También puede estar indicada en casos que requieran consideraciones forenses (por ejemplo, cuando se asocia a lesiones), cuando no responden a tratamiento convencional o para evaluar comportamientos relacionados con el sueño violentos o potencialmente peligrosos para el paciente u otros. En los casos en los que se sospeche un trastorno del sueño relacionado con crisis epilépticas, la polisomnografía, junto con derivaciones EEG adicionales, estaría indicada si la evaluación con un EEG convencional es insuficiente para establecer el diagnóstico.

Cuando se sospeche un trastorno intrínseco del sueño (SAHS, MPE) como desencadenante del trastorno, está también indicado un estudio polisomnográfico.

Diagnóstico diferencial

Hay distintos episodios que pueden confundirse con los trastornos del despertar y deben tenerse en cuenta a la hora de hacer un diagnóstico diferencial:

Trastorno del comportamiento durante el sueño REM

Se caracteriza por comportamientos violentos o vigorosos durante el sueño REM. Afecta principalmente a adultos mayores de 50 años aunque también se ha descrito en niños con narcolepsia, en el síndrome de Gilles de la Tourette y en los trastornos del espectro autista. Puede coexistir con el sonambulismo.

Ataques de pánico nocturnos

Típicamente el paciente tiene episodios similares también durante el día y es capaz de recordar el episodio al día siguiente.

Pesadillas

Los terrores del sueño y las pesadillas son a menudo confundidos. Las pesadillas, a diferencia de los terrores del sueño, suelen ocurrir en la última mitad del sueño (segunda parte de la noche), durante la fase REM, no suelen presentar antecedentes familiares de trastornos del arousal, se despiertan fácilmente del episodio y recuerdan lo sucedido, lo que a su vez implica que sea difícil volver a dormir.

Trastorno disociativo asociado al sueño

Es una variante de los trastornos disociativos. Los pacientes sufren de trastorno de personalidad múltiple y fuga disociativa, y experimentan el recuerdo de traumas físicos o emocionales como si hubiese sido una ensoñación.

Síndrome de estrés postraumático o trastorno por estrés agudo

Es esperable que aquellos sujetos que padecen trastorno de estrés postraumático o trastorno por estrés agudo sufran pesadillas de manera intermitente, como parte del curso habitual de la patología [9].

Epilepsia nocturna del lóbulo frontal (ENLF)

De inicio abrupto, que despierta al paciente y se acompaña de posturas tónicas y distónicas asimétricas, comportamientos violentos hipermotores y movimientos agitados de las extremidades. Puede llegar a ser muy difícil diferenciarla de los trastornos del arousal, incluso para aquellos clínicos más experimentados. La ENLF puede aparecer en cualquier momento de la noche (a diferencia de las parasomnias que aparecen en el primer tercio de la misma); se puede ver más de un episodio en una misma noche de ENLF; los episodios epilépticos suelen ser estereotipados y de duración relativamente corta (hasta 2 minutos).

Opciones terapéuticas

Tanto el sonambulismo como los terrores del sueño y despertares confusionales suelen ser fenómenos habitualmente benignos y autolimitados que tienden a desaparecer con el tiempo y no requieren tratamiento específico.

No obstante, se pueden adoptar una serie de medidas que pueden disminuir su frecuencia:

Higiene del sueño / seguridad del niño

Es importante que el niño duerma las horas suficientes, no se supriman las siestas (si lo hacen habitualmente), mantenga un horario regular de sueño y evite aquellos posibles desencadenantes que se hayan identificado durante la entrevista clínica. Durante los episodios los padres deben conducir de vuelta a la cama al niño, evitando despertarlo e interferir, ya que con ello se puede aumentar la agitación y prolongar el episodio. Es recomendable que permanezcan a su lado, pero sin interactuar con él. Por otro lado, dado que el niño puede hacerse daño o herir a otros durante los episodios, los padres deben tomar medidas dirigidas a mejorar la seguridad (cerrar con llave las puertas y con seguros las ventanas con mecanismos que no utilicen habitualmente los niños, eliminar muebles u objetos peligrosos de la habitación, evitar dormir en literas o camas altas, etc).

Despertares programados

Esta técnica consiste en despertar al niño aproximadamente 15 o 30 minutos antes de la hora en la que típicamente sucede el episodio y dejar que vuelva a dormirse.

Intervenciones farmacológicas

El tratamiento farmacológico debe reservarse para aquellos casos más graves o intensos o que tienen consecuencias sobre la vigilia. Actualmente no existe ningún fármaco con indicación autorizada en ficha técnica para el tratamiento de los trastornos del arousal; además, la bibliografía sobre el uso de fármacos en niños con parasomnias es escasa y no se dispone de estudios aleatorizados y controlados para los fármacos utilizados hasta ahora: benzodiacepinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la receptación de serotonina y melatonina. También se ha utilizado en el tratamiento de los terrores del sueño un precursor de la serotonina, el L-5-hidroxitriptofano (L-5-HTP) a dosis de 2-3 mg/kg diarios a la hora de acostarse [10].

Conclusiones

Como hemos comentado a lo largo del artículo las parasomnias, por lo general, se tratan de unos procesos benignos y autolimitados que mejoran a medida que el niño se hace mayor. El diagnóstico es fundamentalmente clínico.

Una alta frecuencia de los episodios (3 o más por semana), sospecha o evidencia de un trastorno primario de sueño (síndrome de apnea-hipopnea del sueño, movimientos periódicos de extremidades....) u otros trastornos comórbidos (TDAH) la realización de una VPSG nocturna que nos ayudará en el diagnóstico de los mismos. La polisomnografía puede ser útil en aquellos pacientes que presentan síntomas sugestivos de parasomnias inusuales o atípicas por la edad de inicio, hora en la que se produce, frecuencia, regularidad y duración de los episodios o por los patrones motores (estereotípico, repetitivos o focales) en los que queramos hacer el diagnóstico diferencial con la epilepsia nocturna del lóbulo frontal.

Se recomienda derivar a una unidad especializada en trastornos del sueño o centro de referencia a aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos de parasomnias inusuales o atípicas (por la edad de inicio, hora en la que se produce, frecuencia, regularidad y duración de los episodios o por los patrones motores), cuando se sospecha otro trastorno del sueño (síndrome de apnea obstructiva del sueño o movimientos periódicos de las piernas) como desencadenante, en casos que requieran consideraciones legales o cuando no responden a tratamiento convencional.

Se debe derivar a una unidad especializada en trastornos del sueño o centro de referencia aquellos casos en los que se sospeche un trastorno del sueño que se crea relacionado con crisis epilépticas. También para evaluar comportamientos violentos o potencialmente peligrosos para el paciente u otros relacionados con el sueño.

Bibliografía

1. Dorris L, Zuberi SM, Scott N, Moffat C, McArthur I. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy. *Dev Neurorehabil* 2008; 11(3): 187-194.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD-2). Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: AASM; 2005.
3. Mindell JA, Owens JA. Nightmares. In Mindell JA, Owens JA, eds. *A clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
4. Kotagal S. Parasomnias in childhood. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 157-168.
5. Jurado-Luque MJ, Lluch-Roselló MA. Parasomnias y trastornos del movimiento. *Pediatr Integral* 2010, XIV: 711-719.
6. Leung AK, Robson WL. Nightmares. *J Natl Med Assoc* 1993; 85: 233-235.
7. Thorpy MJ, Plazzi G, eds. *The parasomnias and other sleep-related movement disorders*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010.
8. Sheldon SH. Parasomnias in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 69-88.
9. Miró-Morales E, Martínez-Narváez P. Tratamientos psicologicos de las pesadillas: una revision. *Int J Psych Psychol Ther* 2004; 4: 11-36.
10. Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. L-5-hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr*. 2004;163:402-407.

Trastornos oromotores: un nuevo capítulo de la neuropediatria

Manuel Roig-Quilis

Investigador Senior. Institut de Recerca Vall d'Hebron. Barcelona, España.

E-mail:

manroig@gmail.com

Resumen. El termino Trastornos Oromotores (TOM) engloba al conjunto de enfermedades que afectan de forma predominante a las estructuras que intervienen en la movilidad facial y orofaríngea, imprescindibles para una correcta mecánica de la alimentación, articulación del lenguaje y expresividad facial. Los TOM forman parte de síndromes dismorfológicos bien definidos aunque en algunos pacientes las malformaciones pueden no seguir un patrón diagnosticable. Pacientes con afectación del SNP muestran TOM, dificultad respiratoria y deformidades osteoarticulares. Pacientes incluidos en los síndromes de Worster-Drought, Perisilviano o Foix-Chavany-Marie sufren lesiones bilaterales situadas en los hemisferios cerebrales y responsables del TOM, afectación de las vías piramidales, retraso mental y epilepsia. Por último, pacientes con lesiones troncoencefálicas aisladas pueden cursar con TOM secundario a la afectación de múltiples pares craneales e hipotonía muscular. Al igual que los términos “Epilepsia”, “Parálisis Cerebral”, “Trastornos de movimiento” el termino TOM trata de hacer visible, clasificar y establecer el tratamiento más adecuado para un grupo de niños y sus familias, cuyo problema predominante es la alteración del sistema oro-motor. El concepto TOM abre un nuevo capítulo de la neuropediatria que se basa en el conocimiento de a) anatomía funcional del Sistema Oromotor, b) historia natural de las enfermedades que pueden producirlo, c) métodos para llegar al diagnóstico etiológico y topográfico y d) recursos terapéuticos disponibles. Involucra a muchos profesionales y estimula la formación de equipos especializados cuyo fin es el de mejorar la calidad del proceso diagnóstico, disminuir la variabilidad en el manejo de estos pacientes y dar apoyo a este grupo de niños y a sus familias.

Palabras clave. Trastorno oromotor. Disgenesia troncoencefálica. Disfagia. Trastorno habla.

Introducción y objetivos

El enfoque y práctica habitual de la medicina en los últimos decenios han conducido a una creciente especialización y focalización en la enfermedad y asimismo han dado lugar a la fragmentación de la atención clínica. Esta práctica, por otra parte, ha influido de forma negativa en la comunicación entre los diferentes profesionales de la salud y los enfermos, lo que ha limitado la comprensión de la problemática real del paciente y la de sus familiares. Adicionalmente, la rigidez conceptual con la que se aplica la medicina basada en la evidencia ha marginado la valoración o consideración de las experiencias subjetivas de los pacientes así como los juramentos Hipocráticos dirigidos a mejorar y/o consolar a los enfermos (1). Según apunta Health (2), la evolución de las ciencias de la salud con sus extraordinarios avances acerca del conocimiento de las enfermedades y sus tratamientos puede resultar desaprovechada si no se acompaña de un entendimiento de las necesidades y preocupaciones del paciente. La medicina centrada en la persona es una aspiración histórica de nuestra profesión; una forma de practicar la medicina multidisciplinar, organizada en base al predominio jerárquico de la disciplina que tenga un mayor impacto (técnico-empático) sobre el problema clínico del paciente en cuestión; una praxis médica que desarrolle procedimientos clínicos, terapéuticos y tecnológicos que sitúan a la persona en el centro con todas sus dimensiones,

dentro de un marco de referencia amplio que incluye aspectos biológicos, psicológicos, socioculturales y socioeconómicos.

A lo largo de los años, fundamentalmente en especialidades de la medicina tan amplias y complejas como la neurología, han ido surgiendo subespecialidades, los denominados grupos de interés, dentro de la especialidad. La organización de estos grupos, ha seguido básicamente dos corrientes de pensamiento; la que prioriza el interés por la enfermedad y los conocimientos clínico-tecnológicos para alcanzar con la mayor eficiencia y eficacia el diagnóstico y el tratamiento y la que, esencialmente, centra su atención en los problemas del paciente y sus familias.

Clasificar no es más que ordenar o situar algo según una determinada orientación, es un instrumento muy útil para llegar al fondo de las cuestiones y aprehenderlas. Las clasificaciones, sin embargo, no son inmutables y deben ser reconsideradas en base al avance de los conocimientos. Existe un numeroso grupo de niños que sufren trastornos congénitos de la alimentación, deglución o de habla que han sido descritos en los tratados y revistas médicas bajo múltiples términos: Parálisis flácida bulbar congénita (3), parálisis suprabulbar congénita (4) trastornos de la deglución pediátricos (5), en función de la especialidad que les proporcionaba atención sanitaria. Es sorprendente que este grupo de niños no haya sido incluido en los tratados de neuropediatría si se tiene en cuenta que la mayoría de casos tiene su causa en el sistema nervioso. La usencia de un diagnóstico genérico, semejante al de Parálisis Cerebral, Epilepsia, Trastorno del movimiento o TDAH, por poner algunos ejemplos, ha dado lugar a que la atención de la salud de muchos lactantes y niños con dificultades congénitas para alimentarse correctamente, es decir con alteraciones de la succión, masticación o deglución así como de la articulación del lenguaje o de la comunicación facial no verbal, fueran atendidos por diferentes especialistas en función de la edad de aparición de los síntomas y de la problemática clínica predominante. En el año 2006, coincidiendo con el congreso de la European Academy of Childhood Disabilities en Barcelona, propusimos por vez primera la utilización del término diagnóstico “trastornos oromotores congénitos” (6) para identificar e incluir al conjunto de enfermedades que afectan predominantemente a aferencias sensitivas, a sistemas motores y de organización motora que participan en la succión, masticación, deglución, articulación del lenguaje y en la comunicación no verbal.

El diagnóstico TOM, a nuestro entender, abre un nuevo capítulo de la neuropediatría que tiene se cimienta en un amplio conocimiento de la anatomía funcional del sistema oromotor, de la historia natural de las enfermedades que pueden producirlo, de los métodos para llegar tanto al diagnóstico etiológico como al topográfico y de los recursos terapéuticos disponibles. Involucra a muchos profesionales de la salud y debe estimular la formación de equipos profesionales especializados en este tipo de trastornos cuya finalidad es mejorar la calidad del proceso diagnóstico, disminuir la variabilidad en el manejo de estos pacientes y dar apoyo a este grupo de niños y a sus familias. Los componentes esenciales de este grupo de interés multidisciplinar incluyen a pediatras, neuropediatras, gastroenterólogos/nutricionistas y logopedas. En casos concretos habrán de intervenir cirujanos digestivos, plásticos y ORL, sin olvidar al conjunto de profesionales de los servicios de los laboratorios bioquímicos, de diagnóstico por la imagen o neurofisiólogos (7).

Las enfermedades incluidas bajo el diagnóstico TOM son congénitas, en muchos casos hereditarias y la afectación del sistema nervioso, tanto central como periférico, salvo en los casos de malformaciones craniofaciales aisladas, es la causa más frecuente. Las manifestaciones clínicas de los TOM, característicamente, cambian con el paso del tiempo, en parte debido a la progresión de la enfermedad de base y en parte a los cambios propios del sistema nervioso en sus fases de desarrollo. En definitiva, el término TOM, al igual que los diagnósticos genéricos “Epilepsia”, “Parálisis Cerebral” “Trastornos de movimiento” o TDAH, trata de hacer visible, clasificar y establecer el tratamiento o intervención más adecuado para un grupo de niños y sus familias, el problema predominante de los cuales es la alteración de una o múltiples funciones del sistema oro-motor (7, 8, 9, 10).

El sistema oromotor

El sistema nervioso dispone de un subsistema altamente especializado - al que se denomina oromotor (SOM) - que controla o coordina funciones tan importantes para el ser humano como la succión, masticación, deglución, articulación del lenguaje y comunicación no verbal mediante gestos faciales. Aunque pocos cuestionan la existencia del SOM solo se han publicado trabajos aislados de investigación que dedican su atención a la descripción detallada de alguno de sus componentes (11, 12, 13). El conjunto de los estudios anatómicos y neurofisiológicos de los que disponemos sugieren que las distintas funciones del SOM comparten estructuras anatómicas y, sin embargo, la aparición y la evolución de las mismas no ocurre de forma secuencial, sino en paralelo y bajo un control neuronal propio para cada una de ellas. La mayoría de las estructuras básicas así como los centros del control del SOM se encuentran localizados a lo largo del tronco del encéfalo. Estas, a su vez, como veremos más adelante, están bajo el control de redes neuronales corticales y subcorticales. Los núcleos y los nervios craneales forman parte de circuitos neuronales sensitivo-motores complejos que permiten la integración entre la información sensorial recibida y la respuesta motora voluntaria o involuntaria derivada de estos estímulos. Con el fin de coordinar el ritmo con el que se generan estas funciones o reflejos tan complejos el tronco del encéfalo contiene los denominados “generadores centrales de patrones” que sincronizan la contracción de los músculos involucrados en la respiración, fonación, masticación y deglución (14, 15).

La cavidad oral y la lengua están dotadas de la densidad y número de modalidades sensoriales más amplias del ser humano. La información somato-sensorial que se origina en esta parte del cuerpo permite percibir el tamaño, la textura y el sabor de los alimentos. Por otra parte, dispone de una capacidad de discriminación sensorial entre dos puntos insuperable, hecho que resulta fundamental tanto en las funciones de deglución como en las funciones de la lengua para producir los sonidos que constituyen los fonemas. Las zonas periodontales tienen receptores que informan de la dureza elementos introducidos en la cavidad oral y de la interacción de los alimentos con los dientes en lo que hace referencia a la presión ejercida y a la dirección de los movimientos mandibulares. La cavidad oral, incluyendo al paladar, está cubierta de receptores térmicos y nociceptivos. Todas las modalidades de información sensitiva son recogidas por varios nervios craneales; la rama maxilar del trigémino conduce las sensaciones de la parte superior de la boca mientras que su rama mandibular la de los dos tercios anteriores de la lengua y la región periodontal. El nervio facial recoge información de la última porción del paladar blando. El nervio glossofaríngeo capta información sensorial del último tercio de la lengua y de las zonas naso y orofaríngeas. El nervio vago proporciona inervación a la parte más posterior de la faringe, a la laringe, tráquea y esófago. En general, los axones de los ganglios sensitivos bifurcan en dos direcciones una ascendente y otra descendente, al penetrar en el tronco del encéfalo. Estos axones se unen a las respectivas columnas nucleares y emiten colaterales a múltiples neuronas de segundo orden. El nervio lingual, rama del nervio trigémino, recoge la sensación de gusto de los dos primeros tercios de la lengua y posteriormente se anastomosa con fibras sensitivas que tienen su cuerpo neuronal en el ganglio geniculado del nervio facial convirtiéndose en el nervio de la corda timpani. Por último, los axones sensitivos del facial, glossofaríngeo y vago contribuyen a formar un tracto único, el denominado tracto solitario el cual finaliza en el núcleo del mismo nombre. El núcleo solitario recibe información sensorial de las vísceras y en su porción más rostral la sensación específica del gusto, porción que denominan núcleo gustatorio.

La coordinación de la información sensitiva obtenida y la respuesta motora automática a estos estímulos da lugar a las distintas respuestas conocidas como reflejos. Entre ellos el reflejo nauseoso destinado a evitar que alimentos u otras sustancias alcancen la hipofaringe y penetren la vía respiratoria. Estímulos nociceptivos en la base de la lengua, paladar blando, úvula y pared posterior de la faringe activan la constricción de la faringe a través del nervio vago. El reflejo del vomito comparte mecanismos similares al nauseoso, fundamentalmente, la constricción de los músculos de la pared abdominal faringe y cavidad oral (16). Existe una coordinación temporal muy precisa entre la respiración, la masticación, el inicio de la deglución y el cierre de la vía aérea con el fin de evitar la aspiración de alimentos. En el momento de la deglución la laringe permanece cerrada y el bolo

alimenticio es dirigido al esófago. Entre dos maniobras de deglución consecutivas, mientras se está elaborando y depositando el bolo alimenticio en la faringe, la vía respiratoria permanece abierta permitiendo que continúe la respiración. Los recién nacidos son una excepción a esta secuencia, en su caso la fase oral es inseparable del reflejo de succión; el contacto de la zona peribucal con el pezón o la tetina inicia contracciones rítmicas de la lengua y los labios se cierran con fuerza. La frecuencia de las succiones varía entre 0.6 to 2 succiones por segundo. La fase faríngea se produce de manera refleja después de cada succión de manera que el ritmo 1 succión / 1 deglución y su coordinación con los movimientos respiratorios se produce con una secuencia totalmente automática. La apnea asociada a la deglución se produce simultáneamente con la elevación del paladar blando, incluso algo antes de que se produzca el cierre de la glotis. La deglución aparece durante la pausa entre el final de la inspiración y el principio de la expiración. La apnea en cuestión dura unos 450 a 600 milisegundos. Así pues, el ritmo de la respiración en el recién nacido está condicionado por el ritmo de la succión y una vez finalizada la alimentación el ritmo respiratorio regresa al que condiciona el “generador del patrón respiratorio central” situado en el tronco del encéfalo (17).

La masticación es una actividad imprescindible para modificar los alimentos sólidos con el fin de ablandarlos y puedan ser deglutidos sin problemas. Los músculos involucrados en la masticación son el temporal, masetero, pterigoideo lateral y pterigoideo medial. Su función principal consiste en cerrar y dotar de movimientos laterales y anteroposteriores a la mandíbula, con lo cual no solo participa en la masticación sino en la deglución y fonación. La rama mandibular (motora) del nervio trigémino inerva a todos ellos. La lengua es una víscera muscular muy compleja, la integran músculos extrínsecos tales como el geniogloso, hipogloso, stilogloso y los músculos intrínsecos como el longitudinal, el transverso y el vertical de la lengua. Todos ellos están inervados por el nervio hipogloso y son los responsables de la multiplicidad y complejidad de movimientos que esta víscera puede realizar. La lengua con la mencionada variedad y precisión de movimientos participa en la masticación, deglución y junto con los labios es imprescindible para la articulación del lenguaje. Por otra parte, el flujo de aire procedente de los pulmones, el tipo de vibración de las cuerdas vocales que se produce gracias al citado flujo, los movimientos del velo del paladar, de la lengua y de los labios deben estar coordinados de manera muy precisa para permitir la articulación de la gran variedad de fonemas que se utilizan en las distintas lenguas o idiomas (18).

La corteza perisilviana izquierda, la corteza primaria y la pre-motora, los ganglios de la base y el cerebelo, según las teorías neurobiológicas más aceptadas en base a estudios en adultos, tienen un papel crucial en la producción/articulación normal del lenguaje. No está tan claro que la dominancia izquierda observada en adultos sea tan importante en la infancia, de hecho, los escasos estudios descritos y la experiencia clínica indican es necesaria una afectación bilateral de las redes neuronales implicadas en articulación del lenguaje para que se produzca una alteración del habla en niños (19, 20). El área de Wernicke en la corteza perisilviana es el área sensorial del habla y contiene los mecanismos neuronales necesarios para la comprensión y formulación del lenguaje. A través de la capsula extrema se proyecta a la área de Broca situada, asimismo, en la corteza perisilviana. El área de Broca es el centro motor del habla y en ella se encuentran los programas para la producción /articulación de palabras. Las proyecciones de las neuronas del área de Broca están incorporadas al tracto corticobulbar. A través de sus conexiones con los ganglios de la base y el cerebelo ejerce el control de los núcleos pares craneales y estos sobre los músculos involucrados en la articulación del lenguaje. Desde esta misma área parten proyecciones neuronales hacia la formación reticular vía el fascículo longitudinal medio. Este último circuito neuronal es crucial para la correcta coordinación entre la respiración, fonación y deglución, particularmente durante los primeros meses de vida. Por último, las conexiones del cerebelo, a través de la protuberancia y los ganglios de la base, con áreas de asociación adyacentes de la corteza prefrontal y especialmente, con el área de Broca, en lo que hace referencia al SOM, contribuyen a dotar de una mejor precisión a los actos motores que participan en la producción del habla (14,15).

Causas de los TOM

Las causas de los TOM son múltiples y en la mayor parte de los casos tienen su origen en el sistema nervioso. La identificación de la causa del TOM, la localización topográfica de la misma a nivel del SNC o del SNP, así como el conocimiento de su fisiopatología son fundamentales, ya que permiten anticipar la historia natural del trastorno y, de esta manera, contribuyen a prever las distintas necesidades del paciente a lo largo de su enfermedad, ya sea desde el punto médico, quirúrgico, rehabilitador o educativo. En los últimos 25 años hemos desarrollado una clasificación (Tabla I) de las causas de los TOM basada en la enfermedad de base y la localización anatómica de la lesión subyacente (7,10). En un reducido número niños, como queda reflejado en la tabla de clasificación, los problemas de alimentación y/o habla son reversibles porque: a) la causa que los ocasiona es susceptible al tratamiento, como sucede a los niños con infecciones del tracto respiratorio o digestivo, traumatismos e infecciones del SNC, o b) porque la causa del TOM es una alteración funcional que mejora espontáneamente después de un periodo de tiempo más o menos prolongado, como se describe en pacientes con enfermedades neuromusculares congénitas leves o en el llamado retraso madurativo del tronco del encéfalo (21,22). Evidentemente, el termino TOM se aplica al conjunto de disfunciones irreversibles o crónicas del SOM, cualquiera que sea la causa que las produce. Hay que hacer notar, sin embargo, que un número de pacientes, cuyo número es difícil de precisar, no se ven incluidos en este capítulo por dos motivos: a) por la ausencia de una causa y base fisiopatológica demostrable y b) por tratarse de cuadros clínicos de carácter leve, en la mayoría de los casos transitorios, que habitualmente son controlados de forma ambulatoria en centros de fisioterapia o logopedia infantil, y raramente son derivados a un centro hospitalario de tercer nivel. El grupo de formado por niños exprematuros con TOM, que por el momento no ha sido incluido en esta revisión, en nuestra opinión, debería ser objeto de estudio en trabajos futuros y formar parte del capítulo (23). Tampoco se ven incluidos en este capítulo niños con malformaciones aisladas o menores o pacientes con asociaciones malformativas difíciles de encasillar dentro de un síndrome concreto los cuales, en la mayoría de los casos, son controlados en unidades de genética clínica, de gastroenterología o en unidades de cirugía ORL, maxilofacial o plástica (10, 24).

Como puede apreciarse en la tabla I los TOM son la forma de presentación clínica principal de algunos pacientes con síndromes más o menos bien caracterizados (Velocardiofacial, CHARGE, Opitz G-BBB, Goldenhart, Carey-Zineman-Fiter). En otros casos, sin embargo, la malformación craniofacial es aislada o bien el complejo malformativo no sigue un patrón reconocible o diagnosticable. Los niños con afectación congénita de alguno de los componentes de la unidad motora pueden presentar con TOM, dificultad respiratoria y deformidades osteoarticulares. Las manifestaciones clínicas de este tipo de pacientes guardan una relación directa con la hipotonía y la debilidad muscular derivadas de la enfermedad de base. A mayor gravedad de la enfermedad, mayores son los signos y síntomas así como la precocidad de su aparición. Las enfermedades de la placa motora o del músculo son las que con mayor frecuencia causan TOM y dificultad respiratoria. La mayoría de las miopatías congénitas y los distintos síndromes producidos por la afectación estructural de la unión neuromuscular tienden a mantenerse estables o a mejorar con el paso del tiempo, mientras que las manifestaciones clínicas de las distrofias musculares empeoran a lo largo de la vida (25). En un número considerable de pacientes con afectación del SNC los TOM son la manifestación clínica principal y característica. En este grupo de niños la causa y localización de las lesiones responsables, resulta difícil o, al menos, controvertida. Los pacientes incluidos en los síndromes de Worster-Drought (4,26), Biopercular (27), Foix-Chavany-Marie (28) o Polimicrogiria Perisilviana unilateral o bilateral (29, 30), sufren lesiones situadas en el corteza cerebral o en la sustancia blanca y/o gris subcortical, las cuales son responsables del TOM, debido a la afectación de las vías corticobulbares y piramidales. La mayoría de estos pacientes tienen, asociados, retraso mental y convulsiones. Por último, se han descrito pacientes con lesiones situadas únicamente en el tronco del encéfalo que cursan con TOM, reflujo gastroesofágico y trastornos del ritmo cardíaco. La etiología de este último grupo de enfermos no está bien establecida y su evolución clínica es muy dispar, oscilando entre la recuperación espontánea, supuestamente dismadurativa (21,22), hasta la

crónica o permanente de origen disruptivo (31,32,33,34) o bien de base genética (35,36). A raíz de las dificultades halladas para clasificar a este tipo de pacientes, hemos propuesto el término ‘disgenesia troncoencefálica’ para incluir a todos aquellos enfermos con afectación congénita de la función de múltiples pares craneales e hipotonía muscular secundaria a lesiones prenatales localizadas en el tronco del encéfalo (8,9). En pocos pacientes la disgenesia se debe a mutaciones en genes específicos de la organización o guía neuronal. En otros pacientes la disgenesia del troncoencefálica forma parte de síndromes polimalformativos bien reconocidos y algunos de ellos con mutaciones genéticas bien caracterizadas (HoxA1, ROBO3). En la mayoría de casos, sin embargo, la causa de la disgenesia se debe a lesiones destructivas prenatales de naturaleza vascular, traumática o teratogénica. En función del territorio vascular involucrado y de la extensión de la lesión, las manifestaciones clínicas oscilarán desde la muerte intraútero hasta la afectación leve de algunos pares craneales (34,37).

Manifestaciones clínicas de los TOM

Las manifestaciones clínicas de los TOM son muy variadas y, como ya hemos comentado anteriormente, dependen de la enfermedad o proceso que las origina y del momento evolutivo en que se encuentran las mismas. En la Tabla II hemos resumido lo que en nuestra experiencia son las manifestaciones principales o más frecuentes. En este apartado comentaremos brevemente aquellas enfermedades o procesos que con mayor frecuencia dan lugar a TOM.

La delección 22q11.2 y la asociación CHARGE son los dos síndromes dismorfológicos más frecuentes en los que los TOM son una manifestación clínica prácticamente constante. En el fenotipo velocardiofacial de la Del 22q11.2 los problemas de succión-deglución suelen ser poco aparentes durante el primer año de vida mientras que la presencia de regurgitaciones y de complicaciones respiratorias es habitual. Durante la infancia estos niños suelen tener dificultades para tolerar alimentos sólidos o con nuevas texturas. Los problemas para la alimentación se han relacionado con la hipomotilidad facial, la insuficiencia velo-palatina así como con la falta de coordinación y/o hipercontractilidad del segmento faringoesofágico. Con frecuencia el diagnóstico se sospecha a raíz de la detección de una anomalía cardíaca, sin embargo, en otros casos el diagnóstico se retrasa hasta la edad escolar cuando los rasgos faciales, el retraso del lenguaje o la presencia de disartria levantan la sospecha de este síndrome. En una de las series más extensas que se han publicado, con seguimiento de 305 pacientes con Del 22q11.2, un 69% presentaban anomalías estructurales o funcionales del paladar asociados a tono nasal de voz y, en un 77% de los mayores de 5 años, trastornos de la articulación del lenguaje (38,39). A pesar de que la mayoría de estos pacientes presenta un retraso cognitivo global de carácter leve/moderado, el lenguaje se encuentra afectado de forma desproporcionada respecto al resto de aptitudes. Además, la predisposición a presentar otitis serosas puede contribuir al trastorno de percepción y producción del lenguaje (40).

Se calcula que la asociación CHARGE se produce con una incidencia estimada de 1 de cada 12,000 nacimientos. Los criterios diagnósticos propuestos por Verloes (41) incluyen tres signos mayores: coloboma, atresia de coanas y anomalías en los canales semicirculares y cinco signos menores: anomalías del rombencefalo, disfunción hipotálamo-hipofisaria, malformaciones del oído medio y/o externo, mediastino y discapacidad intelectual. Blake et al. (42) proponen que la afectación de pares craneales sea otro criterio diagnóstico mayor. La disfunción de los pares craneales IX y X da lugar a incoordinación/insuficiencia velofaríngea las cuales son responsables de las importantes dificultades para la deglución de estos pacientes. La anosmia y la ageusia son el resultado de las disfunciones respectivas del primer y séptimo pares craneales. Muchos niños con la asociación CHARGE precisan gastrostomía y tardan mucho en conseguir alimentarse adecuadamente por vía oral. Se ha relacionado la asociación CHARGE con el síndrome de Kallman y mutaciones en el gen CHD7 (43).

Existen escasas publicaciones que hagan referencia a disfunciones del SOM debidas a enfermedades neuromusculares (ENM). Los TOM habitualmente son infravalorados por los expertos en ENM a pesar de ser una manifestación clínica predominante en muchas enfermedades del sistema nervioso periférico (25). El síntoma principal de este tipo de enfermedades es la debilidad muscular la cual, con mucha frecuencia, tiene un carácter progresivo. La localización y el grado de la impotencia muscular varían en función del tipo de enfermedad subyacente. En la mayor parte de las ENM congénitas la debilidad involucra a la musculatura facial, oral y faríngea y es la responsable de la disfunción del SOM. Otros factores que se asocian a las ENM, tales como la insuficiencia respiratoria, el reflujo gastroesofágico, la laringomalacia o la traqueomalacia y el fallo de medro pueden, asimismo, dar lugar a TOM y deben ser tomadas en consideración (44,45). En nuestra experiencia, la forma neonatal de la distrofia miotónica, la AME, la miopatías congénitas, las distrofias musculares congénitas y los síndromes miasténicos congénitos son, en orden de frecuencia, los que cursan con disfunciones del SOM. La dificultad para la succión y los problemas de deglución, frecuentemente, ya están presentes en los primeros meses de vida y algunos de ellos hace necesaria la alimentación a través de SNG durante un período de tiempo variable. Otras formas graves de ENM se acompañan de hipotonía generalizada, debilidad muscular, dificultad respiratoria y/o deformidades osteo-articulares y escoliosis. De hecho, algunas de estas alteraciones tienen su inicio durante la vida intrauterina. La mejoría progresiva de la hipotonía de las miopatías congénitas que sobreviven a las dificultades respiratorias, se acompaña de una disminución de los problemas de la alimentación, pasando a predominar la disartria derivada de los cambios anatómicos de la cavidad oral y la insuficiencia velo-palatina. En los pacientes con la forma neonatal de la distrofia miotónica, las dificultades para la alimentación en los primeros meses habitualmente son de carácter leve y secundarias a la diplejía facial. En edades posteriores destacan la disartria, el tono de voz nasal, la hipomimia y un nivel cognitivo normal-bajo (46, 47).

Los TOM son una de las posibles consecuencias de la encefalopatía hipoxico-isquémica perinatal. Las formas severas inicialmente dan lugar a un síndrome suprabulbar asociado a hipotonía muscular generalizada, letargia, diplejía facial y trastorno de la deglución. Esta sintomatología inicial, con el paso del tiempo, da lugar a dificultades para la alimentación, complicaciones respiratorias y claros signos de afectación del SNC tales como tetraparesia espástica/distónica y disartria (13,48). La corteza cerebral perisilviana está implicada en gran medida a la coordinación de la movilidad buco-facial, como lo demuestran los síndromes pseudobulbares que se observan en individuos con anomalías lóbulo temporal, especialmente micropoligirias perisilvianas (29,30). Worster-Drough (4) describió un grupo de individuos afectados de un síndrome pseudobulbar congénito, caracterizado por paresia orofacial, disartria, dificultad para la movilidad de la lengua y una característica disociación entre la movilidad emocional y la voluntaria de la musculatura facial). En 1993, Kuzniecky et al. (29) propusieron el término síndrome congénito perisilviano bilateral para referirse a un grupo de pacientes que presentaban un cuadro pseudobulbar asociado a la presencia de polimicrogiria perisilviana bilateral demostrada por la RM craneal. A pesar de que el origen de las displasias corticales, en la mayoría de casos, es incierto se considera que pueden estar implicados tanto factores genéticos, vasculares como infecciosos (26,30). Las manifestaciones neurológicas en este grupo de paciente aparecen habitualmente durante los primeros dos años de vida en forma de retraso global del desarrollo o alteraciones del tono muscular (49). El nivel cognitivo se encuentra afectado en todos los casos, las formas más graves se asocian a un mayor trastorno del lenguaje. Hay que hacer notar que la falta de expresividad facial a menudo hace que estos pacientes aparenten un nivel intelectual más bajo que el que realmente tienen. Un porcentaje elevado de pacientes con displasias corticales perisilvianas desarrollan epilepsia a lo largo de la vida. Otras manifestaciones clínicas destacadas son el babeo, la diplejía facial, signos leves de afectación de la vía piramidal o la presencia de otras malformaciones complejas del SNC (49). Es bien conocido que los niños nacidos prematuramente (<33 semanas de gestación), entre otros, tienen un mayor riesgo de padecer dificultades de lenguaje y habla. Un estudio reciente en u grupo de niños valorados en la adolescencia no presentan disartria, dispraxia o trastornos en la producción de sonidos, en cambio encontró dificultades del habla y del control oromotor las cuales se relacionaron con lesiones en los

tractos cortico-bulbares y cortico-espinales (brazo posterior de la capsula interna) de predominio izquierdo (19, 20, 23).

Los recién nacidos con disfunción congénita de múltiples pares craneales suponen un reto diagnóstico y terapéutico para los neonatólogos y neuropediatras (34). Tradicionalmente se los clasifica de síndrome de Moebius si se detecta afectación concomitante del VI y VII par craneales y de síndrome de Pierre Robin si predomina la retromicrognatia, asociada o no a paladar hendido, y dificultades respiratorias. En el año 2003 propusimos el termino genérico Disgenesia troncoencefálica para describir al complejo sintomático caracterizado por la afectación congénita múltiple de pares craneales y disminución del tono muscular secundarias a lesiones prenatales (8). Este diagnóstico genérico tiene ventajas sobre la clasificación tradicional, antes mencionada, ya que permite la inclusión de pacientes con afectación concomitante de pares craneales altos y bajos así como a los pacientes afectados de apraxia oculomotora congénita o aquellos en los que bien el VI o el VII par craneal no se ven afectados (9,34). En función de las manifestaciones clínicas iniciales se pueden establecer distintas formas clínicas: 1) la forma letal asociada a disfunción respiratoria severa y muerte antes del primer mes de vida; 2) la forma difusa, que incluye a los pacientes con hipotonía y afectación tanto de pares craneales altos como bajos así como signos piramidales leves, anquilosis temporomandibular y, en algunos de ellos, apraxia oculomotora transitoria; 3) la forma intermedia, en la cual pueden incluirse los pacientes que cumplen con los criterios clásicos del síndrome de Moebius o las del síndrome de Pierre-Robin y sus variantes y 4) la forma restringida en la que, en función del segmento del tronco del encéfalo involucrado se ven afectados, de forma unilateral o bilateral, uno o dos pares craneales (34,37).

Evaluación y diagnóstico de los TOM

La afectación de las funciones respiratorias, alimenticias, del lenguaje o la comunicación de los pacientes afectados de TOM, en muchos casos, persisten a lo largo de la vida. Durante los primeros tres años de la vida el SOM evoluciona con mucha rapidez, tanto en el aspecto de crecimiento estructural como en el funcional y, en consecuencia, la adquisición de las habilidades oromotoras progresa de forma muy rápida. Es importante llegar a establecer cuanto antes diagnóstico de TOM ya que no solo permitirá actuar para prevenir el deterioro sino para facilitar el mejor desarrollo posible de las funciones oromotoras alteradas (7,24). La evaluación de los niños con TOM se debe llevar a cabo en el entorno de un grupo multidisciplinar. La manera de examinar la disfunción del SOM depende en gran manera de la edad del niño y de su capacidad de colaborar con el examen o de ambas. Para examinar las funciones oromotoras se debe pedir al niño que imite o bien que efectúe funciones específicas solicitadas verbalmente. En el campo de la neurología pediátrica no es infrecuente que los pacientes sean menores de 3 años o que tengan un retraso en el desarrollo que impida la imitación o la comprensión de las órdenes verbales. La evaluación en estos casos deben hacerse en base a la observación de las funciones oromotoras que estos niños son capaces de ejecutar espontáneamente (50). El examen de los TOM, al igual que la de los trastornos del movimiento, debería incluir registros con video que permitan la documentación de los mismos, su valoración a posteriori y su comparación a lo largo del tiempo de seguimiento clínico. De hecho, salvo los propuestos para los pacientes afectados de distrofia miotónica (44,48) no existen otros protocolos de evaluación estandarizados y validados para las disfunciones del SOM.

La cara y la cavidad bucal deben ser examinadas cuidadosamente afin de detectar cualquier tipo de anomalía de las estructuras craneofaciales, hipotonía muscular, debilidad de los músculos faciales, reducción de la capacidad de expresión facial, parálisis oculomotora, asimetría, atrofia o fasciculaciones de la lengua, asimetría o debilidad del paladar blando, acumulo bucofaringeo de saliva o babeo y mala respuesta o ausencia de los reflejos nauseoso o tusígeno. El examen interno de la cavidad bucal debe excluir la existencia de mala oclusión dental, paladar ojival o limitaciones de la apertura de la boca secundarias a debilidad de los músculos maseteros o anquilosis de la articulación. La saliva que se produce en el interior de la boca se va deglutiendo de forma

automática e inconsciente. El babeo no es debido a una sobreproducción de saliva sino a la alteración de alguno de los mecanismos que participan en su deglución. El babeo puede ser fluctuante ya que depende de muchos factores como son apetito, sed, fatiga, ansiedad, estrés y el ritmo circadiano de producción de la saliva. Muchos de los niños afectos de TOM cursan con babeo y están expuestos a sufrir la aspiración pulmonar de restos alimenticios y saliva, especialmente porque el control de la misma depende del cierre adecuado de los labios, de la indemnidad de los mecanismos de deglución así como de la integridad de los receptores sensitivos que detectan los cambios, por menores que sean, del volumen de las secreciones orales (51,52,53).

La existencia de disfagia es fácil de detectar cuando los niños sufren ataques de tos o de ahogo mientras intentan deglutir líquidos o alimentos. Estos signos que indican el paso de comida a la laringe o regurgitación nasal como consecuencia de un velo del paladar débil e incompetente. La observación durante las comidas proporciona una información muy provechosa. Los niños con dificultades moderadas en la preparación del bolo alimenticio o de la deglución, vacían el contenido de la boca mediante tres o cuatro maniobras de deglución seguidas, evitan tragar líquidos o, por el contrario, beben un pequeño sorbo de agua después de la maniobra de deglución con el fin de aclarar la boca de restos de alimentos. Los niños con disfagia, en general, necesitan más tiempo que sus compañeros para finalizar las comidas. No debemos olvidar que algunos trastornos de la deglución pueden ser subclínicos y solo se ponen de manifiesto por la aparición de complicaciones bronco-pulmonares. En estos casos, puede ser de ayuda detectar sonidos respiratorios anómalos tras la ingestión de pequeñas cantidades de agua. Cualquier síntoma respiratorio en un paciente diagnosticado de TOM debe hacernos pensar en episodios de aspiración de alimento y/o saliva y por lo tanto en disfunciones de la deglución (44,45,50).

La fonación y articulación correctas del lenguaje hablado precisan de una función respiratoria adecuada capaz de emitir, controlar y regular el flujo requerido para la producción de habla inteligible. La hipotonía, debilidad o la falta de coordinación de los músculos involucrados en la respiración, la fonación o articulación del lenguaje son los responsables de los trastornos del habla que se observan en pacientes afectos de ENM. Los síntomas más comunes en estos casos son: escaso volumen de voz, voz nasal, aguda y entrecortada, articulación compensatoria de las consonantes bilabiales y pronunciación débil de las consonantes (17,18,45). La hipoacusia de transmisión debida al acumulo de secreciones mucosas bilaterales en el oído medio desde los primeros meses de vida puede dar lugar a trastornos en la adquisición fonológica y contribuir a los trastornos del habla observados en los pacientes con TOM (25, 54).

Existen muchas técnicas que contribuyen a la valoración de los TOM, de ellas comentaremos solo las de uso más extendido y que proporcionan información muy útil tanto para el diagnóstico como el manejo de los pacientes. La videofluoroscopia es una técnica que utilizando rayos X permite la visión de imágenes en “tiempo real” de los distintos estadios de la deglución así como la interacción entre sus distintas fases. Permite, asimismo, el análisis detallado del proceso de deglución desde el principio de la fase anticipatoria oral hasta el inicio del estadio esofágico. La videofluoroscopia es considerada como el método más fiable para valorar todas las fases de la deglución y, de este modo, asegurar que las vías respiratorias están protegidas de la aspiración de alimentos o saliva. El procedimiento se registra en video o DVD a fin de que se pueda revisar tantas veces como sea necesario. Uno de los mayores beneficios de la videofluoroscopia es que no solo localiza y define el tipo de trastorno sino que permite determinar cuál es el tratamiento más adecuado para optimizar el proceso de alimentación. El registro dinámico de las distintas fases de la deglución de alimentos y líquidos de distintas consistencias permite establecer cuál es la consistencia con menor riesgo a que se produzca paso de comida a las vías respiratorias así como el deterioro de los mecanismos de deglución con la fatiga y la existencia de aspiraciones silentes. El examen por videofluoroscopia está contraindicado, obviamente, en aquellos pacientes con trastornos de consciencia, clínicamente inestables o que rechazan los alimentos que se les administran por vía oral. El examen con endoscopio flexible se está utilizando cada vez con mayor frecuencia para evaluar a los pacientes disfágicos adultos con muy buenos resultados. Su aplicación en pediatría está reservada a centros muy especializados y a pacientes capaces de colaborar con el citado examen (55,56).

A demás de la neurografía y del EMG, muy valiosos por su extraordinaria contribución al diagnóstico de las ENM, otros métodos neurofisiológicos nos proporcionan información complementaria acerca de la función de los pares craneales y de las vías involucradas en la succión o la deglución. Técnicas de EMG específicas para los músculos de la cara la lengua o el velo del paladar nos informan de la integridad de las unidades motoras de los territorios del nervio facial, del plexo faríngeo y del nervio hipogloso. El estudio neurofisiológico del reflejo del parpadeo (blink reflex study)” explora la integridad de las fibras, vías internucleares y núcleos del V y VII pares craneales. El registro simultáneo durante la succión de la actividad del musculo geniogloso y del tiroideo, involucrados respectivamente la fase oral y en la fase faríngea de la deglución, permite el análisis del tipo de actividad de cada musculo y de sus tiempos respectivos de activación y así obtener información de los automatismos generados y regulados por el generador central del patrón de deglución (13,25,48,57,58). Los estudios de imagen, especialmente la resonancia magnética, aunque tiene sus limitaciones durante los primeros años de vida, es esencial para confirmar o descartar trastornos graves de la sustancia blanca o malformaciones del SNC que dan lugar a TOM (24). Finalmente, los estudios mediante tractografía de las vías neurales involucradas en la producción del habla prometen ser un magnifico instrumento para establecer la localización y el pronóstico de las lesiones congénitas o adquiridas que afecten los circuitos neurales del SOM que participan en la articulación del lenguaje (20,59).

Tratamiento

Dos objetivos fundamentales deben guiar el tratamiento de los lactantes y niños con TOM: garantizar la supervivencia y mejorar el estado de salud procurando la mejor calidad de vida posible. Los procedimientos que se utilizan para conseguir la supervivencia, en general, son quirúrgicos o farmacológicos y consisten en modificar funciones o estructuras corporales con el fin de garantizar una función respiratoria o la alimenticia adecuadas. Las acciones dirigidas a mejorar el estado de salud y procurar la mejor calidad de vida consisten en reducir impedimentos físicos, mejorar la práctica de las actividades diarias tales como, comer beber, hablar y facilitar su participación en la vida familiar, escolar y social [7, 24].

Independientemente de la causa que dé lugar al TOM, es importante que apreciemos el distinto impacto que la enfermedad ejerce en los tres dominios –estructuras y funciones corporales, actividad y participación– reconocidos por la WHO (60) a medida que los niños crecen y se ven expuestos a situaciones ambientales distintas. Así, la mayor influencia negativa sobre la salud y el bien estar en los recién nacidos y lactantes la ocasionan las dificultades respiratorias y la malnutrición. En consecuencia, el tratamiento debe centrarse en garantizar la función respiratoria, en la prevención de aspiraciones pulmonares repetidas y en asegurar una nutrición adecuada, si es preciso, utilizando vías alternativas de ingesta de alimento. En cambio, en el tramo final de la niñez principios de la adolescencia el entorno escolar/educativo puede ejercer un impacto negativo en la participación y la calidad de vida de este grupo de pacientes con TOM. La falta de conocimiento o concienciación de los compañeros de clase y de los educadores sobre los tipos de impedimento físico o de comunicación que sufren los niños con TOM imposibilita su identificación y, en consecuencia, la adaptación o modificación de las actividades del aula con el fin de que puedan participar. En estas circunstancias el tratamiento o intervención deben dirigirse a la concienciación y modificación del entorno con el propósito de que estos niños participen al máximo de las actividades y, dentro de lo posible, puedan relacionarse socialmente.

Dado que el tipo de problema primordial para la salud y/o la calidad de vida, característicamente, cambian a medida que este grupo de niños se hacen mayores y su enfermedad de base evoluciona, es preciso que se creen equipos multidisciplinares involucrados en el cuidado de estos pacientes y de sus familias. La experiencia nos ha demostrado que cualquiera de los miembros del equipo, en función de la afectación clínica predominante, puede pasar a ser el centro de los cuidados del niño durante un periodo de tiempo determinado para, posteriormente, dar paso a otros miembros del

equipo ya que otros aspectos de la salud pasan a tomar mayor relevancia. Puesto que distintos profesionales de la salud participan en momentos determinados de la vida del niño, los padres acaban siendo los únicos “miembros del equipo” que permanecen de forma continuada al lado del paciente y en consecuencia los que tienen una mejor percepción de la eficacia y eficiencia de las distintas intervenciones. Como profesionales de la salud deberíamos tener presente que cada nuevo problema al que debe enfrentarse un paciente requiere la readaptación por su parte y la de su entorno. La Información sanitaria debe ser compartida con los padres a fin de que, en última instancia, puedan ser ellos los que escojan las opciones que van a determinar tanto el bienestar inmediato como a largo plazo de su hijo (7, 24).

Es importante destacar que tanto el tratamiento como el pronóstico de los TOM están estrechamente relacionados con las causas que los originan. Las enfermedades que asocian discapacidad intelectual al TOM ofrecen mayores dificultades, especialmente, a las intervenciones que requieren modificaciones de conducta o de la articulación del lenguaje. La eficacia del tratamiento en la mayoría de los TOM se basa en una valoración funcional precisa del estado nutricional, deglución, babeo, complicaciones respiratorias, habla y expresividad facial. Las intervenciones terapéuticas en muchos de los niños con TOM consisten, fundamentalmente, en cambios de la conducta y posturales, incremento de estímulos sensitivos apropiados, modificaciones de la dieta, de los mecanismos de deglución y de la articulación del lenguaje. Como se ha mencionado en párrafos anteriores, en muchos casos, la eficacia del tratamiento ya se puede establecer durante el periodo de valoración del trastorno (56).

El tratamiento de los defectos anatómicos craneofaciales complejos debe ser realizado en centros de referencia ya que este tipo de malformaciones son infrecuentes y requieren un tratamiento experimentado y multidisciplinar. Disponemos de tratamientos quirúrgicos efectivos para multitud de defectos anatómicos tales como la retrognatia, micrognatia, labio leporino, paladar hendido, insuficiencia velofaríngea, ptosis, lagofthalmos y parálisis facial. En relación a este último debemos decir que si bien las técnicas quirúrgicas para restablecer expresividad y simetría a la parte inferior de la cara son efectivas, no existen soluciones para devolver el movimiento e interacción a los 18 músculos que dan expresividad al resto de la cara (61). La asociación de labio leporino y paladar hendido es una malformación craneofacial que en muchas ocasiones se presenta de forma aislada y tiene un impacto importante tanto en la alimentación, la audición como en el lenguaje. El momento adecuado para su tratamiento quirúrgico está condicionado al desarrollo normal del lenguaje. En la actualidad la intervención se realiza, en uno o dos tiempos, durante el primer año de vida. Se ha comprobado que la palatoplastia interfiere con el normal desarrollo del arco maxilar hecho que obliga a un tratamiento ortodóncico posterior para ampliar y avanzar el citado arco (61). La corrección del paladar hendido aislado junto el fenotipo velocardiofacial de la Del 22q11.2 y las ENM son las causa más comunes de insuficiencia velo faríngea. Se han propuesto varios tratamientos quirúrgicos para minimizar la disfunción del velo del paladar (repliegue faríngeo, faringoplastias etc.) ninguna de ellas tiene ventajas significativas, en relación a la mejora del habla, en relación con las otras (25, 61). Las anomalías del drenaje del conducto de Eustaquio, secundarias a malformaciones del paladar duro y/o blando, se proponen como responsables del acumulo de secreciones en el oído medio. Un alto nivel de sospecha diagnóstica y un tratamiento precoz mediante mirringotomías bilaterales son fundamentales para prevenir problemas de lenguaje y habla (25,54).

El estado nutricional así como el crecimiento deben ser controlados periódicamente en todos los niños afectos de un TOM moderado o grave ya que su ingesta calórica puede llegar a ser inferior a la mitad de sus necesidades, pueden perder peso y mantenerse dos desviaciones estándar por debajo de que corresponde a su talla. Según la mayoría de autores, la alimentación por vía nasogástrica es el procedimiento de elección si el tiempo calculado que el paciente precisará de soporte nutricional no excede las seis semanas. La alimentación por sonda nasogástrica debe permitir suficiente aporte calórico, proteínas y elementos esenciales con el fin de garantizar un crecimiento adecuado y prevenir la osteoporosis. El protocolo más aceptado es la administración continua de nutrientes por sonda durante la noche combinado con la alimentación oral intermitente durante el día. El hecho de

mantener estimulación sensorial oral y facial durante los periodos en los que el niño debe recibir soporte nutricional por sonda nasogástrica es crucial para prevenir la potencial hipersensibilización orofacial que a largo plazo dan lugar a aversión y rechazo de los alimentos. En recién nacidos y lactantes el uso de chupetes permite ejercer la función de succión y de deglución de la saliva y si esta práctica se realiza al mismo tiempo que la administración de alimento a través la sonda nasogástrica, se favorece el reflejo asociativo entre estimulación oral y la sensación de llenado gástrico, la cual mejora el resultado del tratamiento a largo plazo (62,63). El tratamiento médico de los TOM moderados o graves, a menudo, no es suficiente y es necesario recurrir a la cirugía para evitar complicaciones (64). La gastrostomía percutánea por endoscopia es una intervención relativamente incruenta que permite una alimentación adecuada y debe plantearse de forma proactiva a los pacientes o a sus familias, en vez de esperar a la pérdida significativa de peso y a la aparición de signos claros de malnutrición para efectuarla; llegados a esta situación se hace muy difícil recuperar el peso y el adecuado estado nutritivo (62,64). Existen divergencias de opinión acerca del tratamiento del reflujo gastroesofágico que, se ha comprobado, aumenta tras la inserción de una gastrostomía percutánea (65,66). Según muchos autores, si previamente se documenta la existencia de reflujo, debería practicarse cirugía para prevenir el reflujo al mismo tiempo que la gastrostomía (67). La técnica antirreflujo de Nissen por vía laparoscópica actualmente es la más ampliamente utilizada. A juicio de muchos gastroenterólogos pediátricos, sin embargo, esta técnica es agresiva, aumenta el riesgo de complicaciones y, hasta en un 40% de los pacientes, la sintomatología reaparece y obliga a una reintervención la cual retrasa el proceso de recuperación del niño (68,69). A decir verdad, no hay estudios controlados que nos ayuden a resolver esta controversia. La gastrostomía no debe utilizarse para sustituir la alimentación vía oral, siempre que sea posible se debe mantener un cierto grado de ingesta oral por su contribución a mantener la salud y la calidad de vida. No cabe duda que la utilización de la gastrostomía percutánea ha reducido el tiempo dedicado a alimentación, facilitado la administración de medicamentos y mejorado la calidad de vida de los pacientes con TOM y la de sus familiares (62).

Las dificultades para la adecuada gestión de la saliva por parte de los niños afectados de TOM dan lugar a un acumulo de secreciones orales en la faringe con el consiguiente riesgo de aspiración y complicaciones respiratorias. La disminución de movimientos deglutorios, la tendencia a mantener la boca abierta, las dificultades en discriminar aumentos de volumen de secreciones contenidas en la cavidad oral o de percibir caída de saliva de la boca o la humedad en las mejillas son circunstancias que favorecen el babeo y que se deben tener en cuenta en el momento de decidir el tratamiento. La capacidad cognitiva y el nivel de motivación de los pacientes son otros aspectos a tomar en consideración si se quiere conseguir un buen resultado terapéutico. No existen guías que específicamente orienten el tratamiento del babeo asociado enfermedades que cursan con TOM. En cualquier caso, se ha constatado que el babeo mejora espontáneamente con la edad, en la mayoría de los casos (52,53). Dado que producción de saliva está bajo el control del sistema nervioso parasimpático se prescriben fármacos anticolinérgicos como la benzotropina, glicopirrolato y el hidrocloreto de trihexifenidil como tratamiento médico del babeo, con éxito muy dispar. Los parches transdérmicos de escopolamina, que proporcionan una dosis relativamente constante del fármaco durante un período aproximado de tres días, se han utilizado en casos de disfagia severa, especialmente en neonatos, con resultados inciertos (34,52,53). La inyección en las glándulas salivales de toxina botulínica tipo A disminuye el babeo en la mayoría de las personas en las que se ha utilizado (70,71). Se recurre a intervenciones quirúrgicas, a partir de los 6 años de edad, cuando otros métodos menos invasivos para reducir la producción de saliva han fracasado. Un meta análisis que incluyó a más de 50 publicaciones puso de manifiesto que el tratamiento quirúrgico, cualquiera que fuera la técnica utilizada, proporcionaba una mejoría en el 81.6% de los casos y que la escisión bilateral de la glándula submandibular asociada al re-direccionamiento de los conductos de la parótida era el más efectivo (72).

El tratamiento destinado a garantizar unas funciones respiratorias aceptables en los niños afectados de TOM es esencial para conseguir que la alimentación, el crecimiento y el habla, ya de por sí comprometidos, de se puedan llevar a cabo sin otros problemas añadidos. Las recomendaciones

para optimizar las funciones respiratorias en los pacientes con TOM incluyen: profilaxis antibiótica, vacunas, rehabilitación respiratoria, y evaluación periódica de la eficiencia respiratoria durante el sueño para detectar la existencia de hipoventilación nocturna. Los pacientes con ENM al tener debilidad en los músculos respiratorios y la capacidad vital reducida no pueden aclarar de forma efectiva las secreciones acumuladas en las vías respiratorias y pulmones. Estas dificultades conducen a un flujo de aire reducido para la producción y mantenimiento del tono de voz. La estrategia recomendada en estos casos, a parte de la fisioterapia respiratoria es el uso de frases cortas con pausas respiratorias entre ellas (44,45). En el caso de que sea necesaria la práctica de una traqueotomía para garantizar las funciones respiratorias, los problemas de comunicación del niño deben anticiparse y, a partir de los tres años, sistemas de comunicación alternativa deben poderse al servicio del paciente y sus cuidadores (25,45). La instauración de métodos alternativos de comunicación al servicio de los niños con TOM debe plantearse de forma precoz, debido a que en la mayoría de los casos con afectación oro-motora severa, y especialmente, cuando se asocian a déficits cognitivos importantes, la respuesta al tratamiento logopédico / rehabilitador es poco satisfactoria. Finalmente, Los pacientes con TOM y en especial aquellos que sufren parálisis de los músculos que dan expresividad a la cara tienen problemas para relacionarse y/o ser aceptados por sus compañeros, este hecho se vuelve particularmente nocivo, desde un punto de vista psicológico, al aproximarse a la adolescencia. Por desgracia, a alguno de estos pacientes se le atribuye, de forma injustificada, algún tipo de discapacidad intelectual hecho que les condiciona un cierto grado de rechazo social y de una menor oferta de trabajo la cual, por otra parte, limita su capacidad de realizarse profesionalmente y llevar una de vida independiente. De nuevo, el tratamiento rehabilitador del habla, métodos de comunicación alternativa en algunos casos así como el apoyo psicológico son indispensables para estas personas (73).

Bibliografía

1. Miles A, Loughlin M, Polychronis A. Evidence-based healthcare, clinical knowledge and the rise of personalised medicine. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 621-49.
2. Heath I. Promotion of disease and corrosion of medicine. *Can Fam Phys* 2005; 51: 1320-22.
3. Graham PJ. Congenital flaccid bulbar palsy. *Br Med J* 1964; 2 (26):28.
4. Worster-Drought C. Suprabulbar paresis. Congenital suprabulbar paresis and its differential diagnosis, with special reference to acquired suprabulbar paresis. *Dev Med Child Neurol Suppl* 1974; 30: Suppl-33.
5. Illingworth RS. Sucking and swallowing difficulties in infancy: diagnostic problem of dysphagia. *Arch Dis Child* 1969; 44(238): 655-665.
6. Roig M. Congenital oro-motor disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:787.
7. Roig-Quilis M, Pennington L, editors. Oromotor disorders in childhood. Barcelona: Viguera; 2011.
8. Roig M, Gratacos M, Vazquez E, Del Toro M, Foguet A, Ferrer I et al. Brainstem dysgenesis: report of five patients with congenital hypotonia, multiple cranial nerve involvement, and ocular motor apraxia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(7):489-493.
9. Roig M. Disgenesia troncoencefalica: Los síndromes de Möbius, Cogan y Pierre Robin en revisión. *Anales de Pediatría* 2005; 62(4): 346-351.
10. Roig-Quilis M, Rodríguez-Palmero A. Oromotor disorders in a paediatric neurology unit. Their classification and clinical course. *Rev Neurol* 2008; 47: 509 - 16.
11. Lazarov N. Neurobiology of orofacial proprioception. *Brain Res Brain Res Rev* 2007; 56:362-383.
12. Jean A. Brainstem organization of the swallowing network. *Brain Behav Evol* 1984; 25: 109-16.

13. Renault F, Raimbault J. Electromyographie faciale, linguale et pharyngée chez l'enfant: une méthode d'étude des troubles de succion-déglutition et de leur physiopathologie. *Neurophysiol Clin* 1992; 22: 249 - 60.
14. Puelles L, Martinez S, Martinez de la Torre M. *Neuroanatomia*. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2008
15. Martinez S, Puelles E. Functional anatomy of the oromotor system. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p.5 - 21.
16. Miller AJ. Oral and pharyngeal reflexes in the mammalian nervous system: their diverse range in complexity and the pivotal role of the tongue. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 409-25.
17. Miller MJ, Kitchosakum P. Relationship between respiratory control and feeding in the developing infant. *Semin Neonatol* 2004; 9: 221 - 7.
18. Hiiemae KM, Palmer JB. Tongue movements in feeding and speech. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 413-29.
19. Liegeois FJ, Morgan AT. Neural bases of childhood speech disorders: lateralization and plasticity for speech functions during development. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 439-58.
20. Morgan AT, Masterton R, Pigdon L, Connelly A, Liégeois FJ. Functional magnetic resonance imaging of chronic dysarthric speech after childhood brain injury: reliance on a left-hemisphere compensatory network. *Brain* 2013; 136 :646-57.
21. Leroy-Malherbe V, Husson B, Landrieu P, Tardieu M. Syndrome of delayed maturation of the sucking-swallowing reflex. *Arch Pediatr*. 1994; 1: 20 - 25.
22. Frank MM, Gatewood OM. Transient pharyngeal incoordination in the newborn. *Am J Dis Child*. 1966; 111: 178 - 81.
23. Northam GB, Liégeois F, Chong WK, Baker K, Tournier JD, Wyatt JS, et al. Speech and oromotor outcome in adolescents born preterm: relationship to motor tract integrity. *J Pediatr*. 2012 Mar; 160(3):402-408.
24. Roig-Quilis M. Childhood oromotor disorders: definition, classification, and natural history. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p.117 - 24.
25. Roig-Quilis M. Oromotor dysfunction in neuromuscular disorders: evaluation and treatment. In Royden JH Jr, DeVivo D, Darras B, editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. 2 ed. New York: Elsevier 2014 [in press].
26. Clark M, Carr L, Reilly S, Neville BG. Worster-Drought syndrome, a mild tetraplegic perisylvian cerebral palsy. Review of 47 cases. *Brain* 2000; 123 (Pt 10):2160-2170.
27. Vaquerizo J, Díaz-García C. [State of bilateral opercular disorder and pseudobulbar paralysis of late onset in unilateral perisylvian dysplasia]. *Rev Neurol* 1997; 25(148):1934-1936.
28. Christen HJ, Hanefeld F, Kruse E, Imhauser S, Ernst JP, Finkenstaedt M. Foix-Chavany-Marie (anterior operculum) syndrome in childhood: a reappraisal of Worster-Drought syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(2):122-132.
29. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. The CBPS Multicenter Collaborative Study. *Lancet* 1993; 341(8845):608-612.
30. Clark M, Neville BG. Familial and genetic associations in Worster-Drought syndrome and perisylvian disorders. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(1):35-42.
31. Sarnat HB. Watershed infarcts in the fetal and neonatal brainstem. An aetiology of central hypoventilation, dysphagia, Möbius syndrome and micrognathia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004; 8: 71-87.
32. Boix H, Ortega-Aznar A, Vazquez E, Salcedo S, Roig-Quilis M. Brainstem dysgenesis in an infant prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Neurol*. 2010;42:295 - 7.
33. Armengue T, Macaya A, Vazquez E, Jurado MJ, Roig-Quilis M. Central hypoventilation and brainstem dysgenesis. *Pediatr Neurol*. 2012;46:257 - 9.
34. Castilla-Fernández Y, Boix H, Macaya A, Vázquez E, Gratacòs M, Roig-Quilis M. Brainstem dysgenesis during the neonatal period: diagnosis and management. *J. Perinat. Med* 2013; 41: 437 - 45.

35. Holve S, Friedman B, Hoyme HE, Tarby TJ, Johnstone SJ, Erickson RP et al. Athabaskan brainstem dysgenesis syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 120A (2):169-173.
36. Engle EC. Oculomotility disorders arising from disruptions in brainstem motor neuron development. *Arch Neurol* 2007; 64: 633-37.
37. Roig-Quilis M. Childhood oromotor disorders: oromotor disorders arising from the brainstem. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p.149 - 62.
38. Kobrynski L, Sullivan K. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 2007; 370:1443-1452.
39. Eirís-Puñal J, Iglesias-Meleiro JM, Blanco-Barca MO, Fuster-Siebert M, Barros-Angueira F, Ansede A, et al. Variabilidad fenotípica de la deleción 22q11.2. Análisis de 16 observaciones con referencia especial a las manifestaciones neurológicas. *Rev Neurol* 2003; 37(7):601-607.
40. Solot C, Handler S, Gerdes M, McDonald-McGinn D, Moss E, Wang P et al. Communication disorders in the 22q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord* 2000; 33:187-204.
41. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet* 2005; 133A: 306-308,
42. Blake KD, Hartshorne TS, Lawand C, Dailor AN, Thelin JW. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 585-592.
43. Delahaye A, Sznajer Y, Lyonnet S, Elmaleh-Berges M, Delpierre I, Audollent S, et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet* 2007; 72: 112-121.
44. Sjögreen L. Oromotor disorders arising from neuromuscular diseases. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 165-74.
45. Aloysius A. Treatment of oromotor difficulties in congenital neuromuscular disorders. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 301-16.
46. Roig M, Balliu P, Navarro C, Brugera R, Losada M. Presentation clinical course and outcome of Newborn myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 208-214.
47. Sjögreen L, Engvall M, Ekström AB, Lohmander A, Kiliaridis S, Tulinius M. Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 18 - 22.
48. Renault F. Neurogenic dysphagia in newborns and infants. In Royden JH Jr, DeVivo D, Darras B, editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood and adolescence. A clinician's approach*. Oxford: Butterworth/Heinemann; 2003. p. 1127- 40.
49. Flotats M, Sánchez-Montañez A, Vázquez E, Ortega A, Boronat S, Raspall M, et al. Clinical variability of polymicrogiria: report of 35 new cases and review of the literature. *Rev Neurol*. 2012; 55(6): 321-29.
50. Guillen M. Clinical assessment of the oromotor system. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 65 -79.
51. Crysdale WS, McCann C, Roske L, Joseph M, Semenuk D, Chiat P. Saliva control issues in the neurologically damaged. A 30 year experience in team management. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2006; 70: 519-27.
52. Scully C, Limeres J, Gleeson M, Tomas I, Diz P. Drooling. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 321-7.
53. Johnson H, Desai M, Reddihough D. Saliva and drooling. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 333 - 48.
54. Roig M, Hernandez MA, Salcedo S. Survival from nemaline myopathy in the newborn period. *Pediatr Neurosci* 1987; 13: 95 -7.
55. Arvedson J, Lefton-Greif M. *Pediatric videofluoroscopic swallow studies: a professional manual with caregiver guidelines*. San Antonio TX: Communication Skill Builders/Psychological Corporation; 1998.

56. Ryan M, Hiorns M. Videofluoroscopy swallow study. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 97 - 112.
57. Verzijl H, Van der Zwaag B, Cruysberg JR, Padberg GW. Möbius syndrome redefined: a syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 327 - 33.
58. Abadie V, Morisseau-Durand MP, Beyler C, Manach Y, Couly G. Brainstem dysfunction: a possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence. *Eur J Pediatr*. 2002; 161: 275 – 80.
59. Liégeois F, Tournier JD, Pigdon L, Connelly A, Morgan AT. Corticobulbar tract changes as predictors of dysarthria in childhood brain injury. *Neurology*. 2013; 80(10):926-32.
60. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva: WHO; 2001. URL: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html> [12.02.2010].
61. Chim H, Gosain AK. Surgical treatment of craniofacial anatomical malformations In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 319 - 29.
62. Sullivan PB, Lambert B, Rose M, Ford-Adams M, Johnson A, Griffiths P. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 674 - 80.
63. Pinelli J, Symington A. Nonnutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD001071.
64. Gottrand F, Sullivan PB. Gastrostomy tube feeding: when to start, what to feed and how to stop. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64 (Suppl 1): S17 -21.
65. Douzinas EE, Tsapalos A, Dimitrakopoulos A, Diamanti-Kandarakis E, Rapidis AD, Roussos C. Effect of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastroesophageal reflux in mechanically-ventilated patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 114 -8.
66. Ramelli GP, Aloysius A, King C, Davis T, Muntoni F. Gastrostomy placement in paediatric patients with neuromuscular disorders: indications and outcome. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 367 -71.
67. Wilson GJ, Van der Zee DC, Bax NM. Endoscopic gastrostomy placement in the child with gastroesophageal reflux: is concomitant antireflux surgery indicated? *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1441-5.
68. Catto-Smith AG, Jiménez S. Morbidity and mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in children with neurological disability. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 734 -8.
69. McLean AA, Alvarez NR, Davies J, Lopez P, Pizano LR. Complications of percutaneous endoscopic and fluoroscopic gastrostomy tube insertion procedures in 378 patients. *Gastroenterol Nurs* 2007; 30: 337 - 41.
70. Cotton RT, Reddihough DS, Erasmus CE, Johnson H, McKellar GMW, Jongerius P. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for pediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010; 17 (Suppl 2): S109-21.
71. Chan KH, Liang C, Wilson P, Higgins D, Allen GC. Long-term safety and efficacy data on botulinum toxin type A: an injection for sialorrhea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 134-8.
72. Reed J, Mans CK, Brietzke SE, Reed J, Mans CK, Brietzke SE. Surgical management of drooling: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 924 -31.
73. Waller A, Balandin S. Social issues of oromotor disorders. In: Roig-Quilis M, Pennington L, editors. *Oromotor disorders in childhood*. Barcelona: Viguera; 2011. p. 355-62.

Tabla I. Clasificación de los trastornos oromotores.

A) REVERSIBLES:

Agudas:

Traumáticas
Infecciosas
Inflamatorias

Retraso madurativo

B) PERMANENTES O IRREVERSIBLES

Defectos anatómicos craneofaciales:

Aislado/no sindrómico:

Atresia de coanas
Paladar hendido
Microrretrognatia
Anomalías del velo del paladar

Síndromes dismorfológicos con defectos craneofaciales:

Síndrome velocardiofacial (del 22q11)

CHARGE

Arcos branquiales:

Goldenhar
Treacher Collins
Nager
Miller

Otros:

Opitz G
Opitz-BBB
Pallister-Hall
Coffin-Siris
Möbius
Pierre Robin
Carey-Fineman-Fiter
Franceschetti
Costello

Enfermedades neurológicas:

Afectación de hemisferios cerebrales:

Cortical:

Debida a mutaciones genéticas
Debida a lesiones disruptivas intrauterinas

Sustancia blanca subcortical

Mixta cortical y subcortical

Afectación del tronco del encéfalo (disgenética):

Debida a mutaciones genéticas
Debida a lesiones disruptivas intrauterinas

Afectación de la unidad motora:

Distrofia miotónica congénita
Miopatías congénitas
Síndromes miasténicos congénitos
Otras

Miscelánea:

Patología perinatal (prematuridad, otras)
Ventilación mecánica prolongada y/o traqueotomía
Otras anomalías en los influjos sensitivos
Trastornos del espectro autista

Tabla II. Manifestaciones clínicas de los trastornos oromotores.

A) DEFECTOS ANATÓMICOS CRANEOFACIALES:

Síntomas principales o frecuentes:

Problemas de deglución (potencialmente en cualquiera de sus fases)
CI variable (según el tipo de síndrome)
Dificultad en la articulación del lenguaje
Hipoacusia (transmisión, neurosensorial)
Hipersensibilización orofacial
Problemas psicológicos-conductuales asociados (en función del CI)

B) ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO:

Sistema nervioso periférico:

Síntomas principales o frecuentes:

Succión débil, alimentación ineficiente
Dificultades de deglución,
Dificultades de masticación
Mal control de la saliva, acumulación en faringe y/o babeo
Mala higiene oral, deterioro de los dientes
Aspiración de alimentos
Infecciones respiratorias de repetición
Alteración audición (otitis serosa crónica)
Voz nasal
Contactos articulatorios débiles o ausentes
Habla entrecortada, escaso volumen y tonos agudos
Escasa inteligibilidad del habla
Expresión facial reducida
CI suelen ser normales

Sistema nervioso central:

Cortical/subcortical:

Síntomas principales o frecuentes:

Dificultad articulatoria
Crisis epilépticas frecuentes
Afectación estructura del lenguaje
Disociación automático-voluntaria
Afectación variable del CI
Posible indemnidad de la deglución
Ligera afectación de la fase oral sin afectación sensitiva
Mala higiene oral, deterioro de los dientes

Tronco del encéfalo:

Síntomas principales o frecuentes:

Afectación de múltiples pares craneales
Hipotonía muscular
Dificultad deglutoria (fase oral y refleja)
Anquilosis temporomandibular
Otitis serosa crónica
Dificultad en la articulación lenguaje
Reflujo gastroesofágico
Atención escasa y fluctuante.
Afectación variable del CI

C) MISCELÁNEA:

Recién nacidos pretérmino:

Síntomas principales o frecuentes:

- Aversión a determinadas comidas (textura sólida)
- Hipersensibilización orofacial
- Dificultad en la articulación del lenguaje
- Muy evolutivos (inmadurez)
- Distinguir de otras secuelas neurológicas

Trastornos generalizados del desarrollo, fobias:

Síntomas principales o frecuentes:

- Aversión a determinadas comidas.
- Hiper/hiposensibilización orofacial
- Distinguir otras secuelas neurológicas y conductuales

BECAS

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT1: descripción de una serie de pacientes y establecimiento de fenotipos de riesgo

Verónica Puertas Martín

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

E-mail:

vero_puertas@hotmail.com

Objetivos

- Describir de las características de los pacientes diagnosticados de síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT-1 (GLUT1DS) en nuestro hospital: fenotipo, genotipo, evolución y tratamiento.
- Comparar en dichos pacientes los valores obtenidos de glucorraquia, el cociente glucosa LCR/plasma y la genética, e intentar establecer una correlación con las manifestaciones clínicas.
- Valorar el resto de exploraciones complementarias realizadas en estos pacientes (neuroimagen, EEG y PET).
- Analizar las características clínicas de todos los pacientes a los que se les realiza punción lumbar, ante la sospecha de GLUT1DS, intentando establecer fenotipos de riesgo de padecer la enfermedad.
- Comparar los hallazgos con lo descrito en la literatura.

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo y prospectivo.

Población de estudio

- Pacientes diagnosticados de GLUT1DS.
- Pacientes a los que se les ha realizado punción lumbar, con la sospecha de GLUT1DS, desde Enero 2012 hasta mayo 2014.

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de GLUT1DS según los criterios diagnósticos que se aceptan actualmente (1). Deben cumplir al menos uno de los siguientes:
 - a) Glucorraquia < 2.2 mmol/l (<40 mg/dl) con células, proteínas y lactato en LCR normales, siempre que se hayan descartado causas secundarias de hipoglucorraquia (hipoglucemia, meningitis, crisis epilépticas prolongadas o estatus epiléptico, hemorragia subaracnoidea, sarcoidosis, cisticercosis y triquinosis meníngeas, mielopatía lúpica, y enfermedad de Erdheim-Chester).
 - b) Estudio molecular del gen SLC2A1 positivo.

- Los pacientes con clínica compatible con GLUT1DS con glucorraquia >40mg/dl y estudio genético negativo, se incluirán en el estudio como probable GLUT1DS siempre que cumplan alguna de las siguientes condiciones:
 - a) Cociente Glucosa LCR/sangre < 0,45.
 - b) Estudio PET compatible: disminución global del consumo de glucosa en la corteza, sobre todo en región temporal medial y tálamo, con relativa preservación de los ganglios basales (2).
 - c) Respuesta rápida y clara al tratamiento con dieta cetogénica.
- Pacientes a los que se les ha realizado punción lumbar para descartar un GLUT1DS.

Criterios de exclusión

- Pacientes en los que se confirma otra etiología.
- Pacientes en los que la metodología de obtención de muestras no ha sido la adecuada.

Protocolo de obtención y análisis de LCR para el estudio de GLUT1DS

- El paciente debe estar en ayunas (4-6 horas).
- Si el paciente toma algún fármaco, éste se administrará después de la punción lumbar o justo antes de iniciar el período de ayuno fisiológico previo a la punción lumbar.
- El análisis de sangre debe realizarse 15 minutos antes de la punción lumbar, para evitar la hiperglucemia relacionada con el estrés.
- En caso de punción traumática: centrifugar las muestras inmediatamente y separar el sobrenadante. Si la punción es francamente hemática, se recomienda intentarla nuevamente pasados unos días.
- La muestra de LCR no puede obtenerse de un shunt ventrículo-peritoneal, ya que a menudo mostrará hipoglucorraquia debido al éxtasis del LCR en el sistema.
- En los pacientes con GLUT1DS que estén en tratamiento con dieta cetogénica, la punción lumbar sigue siendo diagnóstica y mostrará hipoglucorraquia.

Herramientas

- Historias clínicas y sistemas de codificación.
- Estudios analíticos en sangre y LCR.
- Estudios genéticos.
- Estudios neurofisiológicos (EEG).
- Pruebas de neuroimagen (RM y PET).

Datos a obtener de cada paciente

- *Variables epidemiológicas:* sexo, edad en el momento de debut de la clínica; antecedentes personales y familiares.
- *Variables relacionadas con las manifestaciones clínicas:* epilepsia, episodios paroxísticos no epilépticos, movimientos anormales, manifestaciones extrapiramidales, microcefalia, retraso mental, factores desencadenantes y fluctuación de los síntomas.
- *Variables relacionadas con las exploraciones complementarias realizadas:* estudios analíticos (glucorraquia y cociente glucosa LCR/plasma), estudios de neuroimagen (RM cerebral y/o PET), EEG y estudios genéticos.
- *Variables relacionadas con el tratamiento:* tipo de tratamiento (dieta cetogénica, fármacos antiepilépticos) y respuesta.

Síndrome de deficiencia del transportador de glucosa GLUT1 (GLUT1DS)

Introducción

Fue en 1991 cuando profesor De Vivo y su equipo, describieron a dos pacientes con un síndrome clínico nuevo, caracterizado por una encefalopatía epiléptica en la infancia acompañada de retraso en el desarrollo neurológico y en el crecimiento cefálico, incoordinación y espasticidad (3). Se observó en dichos pacientes, un descenso de la concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) en ausencia de hipoglucemia. Se sospechó entonces la presencia de un defecto del transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica. Años más tarde se confirmó definitivamente este defecto con la descripción de una delección en el gen que codifica el transportador GLUT1 (denominado SLC2A1). Este nuevo defecto fue denominado síndrome de deficiencia de GLUT1 (OMIM #606777).

El síndrome de deficiencia de GLUT1, causará un defecto del transporte de glucosa a través de las membranas, alcanzando especial importancia en la barrera hematoencefálica. Un hallazgo clave para el diagnóstico de este síndrome es el descenso de la concentración de glucosa en LCR (hipoglucorraquia) en ausencia de hipoglucemia.

Clínica

Las manifestaciones del GLUT1DS clásico son: epilepsia intratable en los primeros 6 meses de vida, seguido de retraso psicomotor y un trastorno del movimiento complejo (ataxia, distonía y espasticidad) (4). La semiología de las crisis es variada y a menudo no son bien controladas por los fármacos antiepilépticos convencionales. En el primer año de vida se han visto movimientos paroxísticos de los ojos, espasmos cianóticos, apneas repetidas, ausencias complejas y crisis atónicas. Más adelante se observan crisis mioclónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas (5). Es muy característico el empeoramiento del cuadro clínico en situaciones de ayuno o fatiga muscular. La microcefalia adquirida es más frecuente en aquellos con inicio precoz del cuadro (40-50%).

En los últimos 20 años se ha observado un incremento en la presentación de formas no clásicas o atípicas en esta enfermedad: coreoatetosis, eventos paroxísticos (6), ausencia de crisis, epilepsia tipo ausencia de comienzo precoz, hemiplejía alternante (7) y cuadros de discinesia paroxística inducida por el ejercicio (DPIE)(8).

Hoy en día esta entidad debe sospecharse en todo paciente que presente bien de forma aislada o combinada: cualquier forma de epilepsia intratable (en particular epilepsia ausencia de comienzo precoz), retraso psicomotor (sobre todo del lenguaje), trastorno del movimiento complejo y eventos paroxísticos desencadenados por ejercicio, esfuerzos o ayuno; o que mejoran con la ingesta de alimentos. Además, debería sospecharse en cualquier niño con un trastorno neurológico no explicado, así como en adultos con DPIE. Actualmente se considera que la deficiencia de GLUT1 es la causa genética principal de la mayoría de pacientes reportados con discinesia paroxística inducida por el ejercicio (1, 4).

Diagnóstico

Punción lumbar

Se realizará en todo aquel paciente en el que se sospeche GLUT1DS. El diagnóstico se confirma si: 1) La concentración de glucosa en LCR es < 2.2 mmol/l (< 40 mg/dl) si se han excluido crisis prolongadas / status epiléptico, infecciones del SNC, hemorragia subaracnoidea e hipoglucemia. 2) La concentración de células, proteínas y lactato en LCR son normales (1, 4).

Hay que tener en cuenta que se han descrito casos con formas leves, epilepsia ausencia de inicio precoz, distonía inducida por el ejercicio con > 40 mg/dl o sin hipoglucorraquia (1).

La relación de glucosa LCR/sangre puede ser un marcador adicional y debería ser < 0.45 . Sin embargo, el valor del cociente puede variar en función del fenotipo.

Genética

Hasta la fecha, el único gen ligado a GLUT1DS es el SLC2A1. Aproximadamente el 70-80% de los pacientes presentan mutaciones en dicho gen (4). El resto de pacientes probablemente presentarán mutaciones que afectan al plegamiento proteico, tráfico a la membrana, etc.

La mayoría portan mutaciones de novo heterocigotas, aunque se ha identificado transmisión autosómica dominante y autosómica recesiva. Hasta el momento no se ha visto una clara correlación fenotipo-genotipo.

En pacientes en los que no se encuentra una mutación, el diagnóstico sólo puede confirmarse si existe una glucorraquia < 40mg/dl.

En pacientes con estudio genético negativo y sin hipoglucorraquia clara pero con clínica sugestiva de GLUT1DS, existen otras pruebas que pueden apoyar el diagnóstico:

- EEG pre y postprandial: las alteraciones del EEG pueden revertir tras la ingesta de alimentos. Por ello, algunos autores han sugerido la posibilidad de realizar un EEG preprandial y otro postprandial (9). Una mejora del trazado tras la ingesta apoyará la hipótesis diagnóstica de GLUT1DS.
- PET: en pacientes con GLUT1DS puede mostrar una disminución global del consumo de glucosa en la corteza, sobre todo en región temporal medial y tálamo, con relativa preservación de los ganglios basales (2).
- Respuesta rápida y significativa a la dieta cetogénica.
- Estudios de captación de glucosa en eritrocitos: es un método complejo y que no está disponible en todos los laboratorios.

Neuroimagen

Los hallazgos en RM cerebral son inespecíficos. No obstante, deberían realizarse como parte del diagnóstico diferencial con otras entidades. La RM suele ser normal, pero puede verse aumento de los ventrículos, hidrocefalia externa benigna, retraso ligero de mielinización, o en algún caso hiperseñal de la sustancia blanca subcortical (10).

EEG

En la infancia se pueden observar enlentecimiento o descargas epileptiformes focales. Conforme madura el cerebro, las convulsiones están más sincronizadas y se presentan como generalizadas asociadas a descargas punta-onda de 2,5 a 4-Hz de frecuencia (11).

Tratamiento

La dieta cetogénica (DC) es el tratamiento de elección para el GLUT1DS. Debería iniciarse lo antes posible y mantenerse, como mínimo, hasta la adolescencia. Se basa en la disponibilidad que los cuerpos cetónicos ofrecen como “combustible” para los requerimientos energéticos del metabolismo cerebral. Con la DC se observa un llamativo e inmediato control de las crisis y mejoría de la función motora y cognitiva (1, 5). Sin embargo, es frecuente que muchos pacientes precisen además algún fármaco antiepiléptico para controlar sus crisis y la respuesta a nivel cognitivo es algo menor, sobre todo cuando el tratamiento no es precoz (12).

Recientemente se han propuesto dos componentes: ácido α -lipoico (ácido tióctico) (13) y la triheptanoina, como suplementos en el tratamiento de la enfermedad. Otra posibilidad es tratar de aumentar la expresión de los transportadores de glucosa dependientes de insulina, como el GLUT4 en músculo. Todos ellos se encuentran por el momento en fase experimental.

Justificación

El GLUT1DS es una entidad en expansión, en la que continuamente se está ampliando el espectro clínico con el descubrimiento de nuevos fenotipos.

La determinación de glucosa en sangre y LCR sigue siendo la prueba de elección para su diagnóstico, pero el diagnóstico definitivo se basa en el estudio mutacional del gen SLC2A1.

Hasta el momento actual no se ha podido establecer una clara correlación fenotipo-genotipo. La variabilidad fenotípica es muy importante, incluso entre pacientes con mutaciones idénticas o muy similares en el gen SLC2A1, lo que indica que deben existir mecanismos adicionales, como son la modificación de genes y proteínas, que alteran el fenotipo y contribuyen potencialmente a la patofisiología de esta compleja entidad.

El objetivo de este trabajo es revisar y analizar las características de nuestros pacientes, buscando una posible correlación fenotipo-genotipo en la población estudiada, y comparando los hallazgos con lo descrito en la literatura. Así como describir la evolución de nuestros pacientes y su respuesta al tratamiento.

Como objetivo secundario, se analizarán las características clínicas de todos los pacientes a los que se les realiza punción lumbar, con la sospecha de GLUT1DS, intentando establecer fenotipos de riesgo de padecer la enfermedad.

Como ya hemos mencionado, el GLUT1DS es una entidad de reciente descubrimiento, con un espectro clínico en continua expansión y de la que aún queda mucho por estudiar y descubrir. Es importante pensar en este cuadro, ya que es una enfermedad tratable. Por ello consideramos justificado este estudio, que tratará de aportar algo más de “luz” a esta enfermedad cuyo estudio está en auge en el momento actual.

Bibliografía

1. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice. *Epilepsy Res* 2012; 100: 272-3.
2. Pascual, J.M., Van Heertum, R.L., Wang, D. et al. Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain. *Ann. Neurol.* 2002 ; 52: 458-64.
3. De Vivo, D.C., Trifiletti, R.R., Jacobson, R.I. et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 703—09.
4. Klepper, J., Leiendecker, B. GLUT1 deficiency syndrome –2007 update. *Dev. Med. Child Neurol* 2007; 49: 707-16.
5. Leen, W.G., Klepper, J., Verbeek, M.M. et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 133. 2010; 655-70.
6. Urbizu, A., Cuenca-León, E., Raspall-Chaure, M. et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, writer's cramp, migraine with aura and absence epilepsy in twin brothers with a novel SLC2A1 missense mutation. *J. Neurol. Sci.* 2010; 295: 110-3.
7. Rotstein, M., Doran, J., Yang, H. et al. Glut1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 2009; 73: 2042-4.
8. Suls, A., Dedeken, P., Goffin, K. et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter. *GLUT1. Brain* 2008; 131: 144-83.
9. Wang, D., Pascual, J.M., Yang, H. et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 111-8.
10. Henneke M, Wang D, Korinthenberg R, et al. GLUT1 deficiency syndrome with ataxia, acquired microcephaly and leukoencephalopathy in monozygotic twins. *Neuropediatrics* 2005; 36: 140.
11. Leary LD, Wang D, Nordli DR, et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701-7.
12. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 545-52.
13. Shay, K.P., Moreau, R.F., Smith, E.J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Acta Biochim Biophys* 2009; 1790: 1149-60.

Amnesias del desarrollo: caracterización clínica neuropsicológica y estudio de los hipocampos mediante resonancia magnética morfológica y espectrometría. Proyecto de estudio

María Vaquero Garrido

Unidad de Neurología Pediátrica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra, España

Introducción

La amnesia del desarrollo es una afectación específica de la memoria episódica. Por lo común la semántica esta mejor preservada, aunque pueden afectarse ambos tipos de memoria declarativa. La memoria implícita, así como la inteligencia, las capacidades específicas de trabajo y la integración perceptiva y motriz son normales.

Aunque la amnesia episódica está presente desde muy temprano, es en la edad escolar cuando se hace evidente, (las experiencias con la familia y los iguales aumentan el requerimiento de estos recuerdos). Muchos de estos niños son catalogados como atolondrados, distraídos, despistados, pudiendo confundirse con un trastorno de atención/hiperactividad; en ocasiones, la amnesia verbal da lugar a perífrasis, reiteraciones o mal uso de expresiones, lo que puede hacer sospechar equivocadamente un trastorno del uso del lenguaje (Si bien todos estos trastornos pueden asociarse a la amnesia, ésta última también puede cursar de forma aislada). Una adecuada anamnesis y el uso de cuestionarios y pruebas de memoria, dentro de un estudio neuropsicológico completo, permiten el diagnóstico.

La disociación entre la memoria afectada respecto a las memorias semántica y procesal conservadas, permiten al niño realizar progresos e incorporar nuevos conocimientos (aprendizaje por condicionamiento de rutinas motrices, estrategias cognitivas y de connotaciones emocionales).

Distintos estudios han contribuido a un mayor conocimiento de estas amnesias, estableciendo una asociación entre ellas y las lesiones tempranas del hipocampo, así como la edad en la que dicha lesión debe producirse y proporción de esta que genera clínica.

Objetivos

Una afectación anóxo-isquémica en ambos hipocampos en épocas tempranas de la vida, puede comprometer la memoria explícita, mas concretamente la episódica (eventos cotidianos no sistematizados); pudiendo conservar la semántica, generando una disociación en el desarrollo que puede ser interpretada de diversas formas.

Nuestro estudio pretende perfilar mejor el cuadro clínico de esta amnesia del desarrollo desde la neuropsicología, y poner a prueba el poder predictivo de la morfometría y de la espectrografía por RM de los hipocampos. Lo que aún no ha sido señalado en la literatura al respecto.

En escolares con amnesia del desarrollo, nacidos pretérmino con muy bajo peso, parece útil medir el N-acetil-aspartato mediante espectroscopia por RM, como índice de supervivencia neuronal en los hipocampos (*cf* Narbona y Crespo-Eguílaz, 2005). Si esta sustancia se mostrase significativamente disminuida en los hipocampos de niños afectos, con respecto a otras áreas de la corteza cerebral y a los hipocampos de sujetos con antecedentes de riesgo cerebral similares, pero asintomáticos, y con respecto a controles sanos, podría servir este hecho como marcador de daño hipocámpico que explique las dificultades de memoria, años después del evento patológico.

Así pues, nos proponemos estudiar de forma prospectiva el estudio morfométrico y la medida del índice NAA/Cho+Cr en los hipocampos, junto al las variables del diagnóstico neuropsicológico,

con objeto de dar respuesta a la fisiopatología de las amnesias del desarrollo y averiguar si los procedimientos de neuroimagen señalados constituyen un predictor adecuado en niños a riesgo para trastornos de memoria en niños que, teniendo antecedentes de agresión cerebral temprana, presentan dificultades de memoria en edad escolar, no explicables por deficiencia intelectual, atencional o lingüística.

Sujetos

Diseñamos un estudio 4x4 con tres grupos de participantes. De forma prospectiva se reclutan niños y adolescentes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 6 y 17 años, conformando los siguientes grupos:

- *Grupo 1:* sujetos con diplejía espástica por daño cerebral anóxo-isquémico perinatal, inteligencia normal (CI = 90 en la escala de Wechsler) y capacidades ejecutivas y atencionales preservadas, pero con dificultades de memoria en la vida cotidiana, (n=7).
- *Grupo 2:* sujetos con diplejía espástica por daño cerebral anóxo- isquémico perinatal, inteligencia normal (CI = 90 en la escala de Wechsler) y capacidades ejecutivas y atencionales preservadas y sin dificultades de memoria en la vida cotidiana, (n=7).
- *Grupo 3:* control, sin antecedentes de agresión cerebral ni dificultades cognitivas, (n=9).

Los dos primeros grupos de sujetos, se han ido reclutando correlativamente en las consultas de Neuropediatría. El estudio de resonancia magnética y espectografía se han realizado bajo sedación por indicación clínica. El tercer grupo (control), se recluta prospectivamente entre las familias de miembros sanitarios del centro, tratando que las variables de edad, sexo, capacidad intelectual y nivel educativo familiar sean homogéneas con las de los otros dos grupos. En este grupo la resonancia se realiza sin sedación con buena cooperación por parte de los sujetos.

Métodos

Evaluación clínica neuropsicológica

A todos los sujetos de los grupos 1 y 2 se les realiza una anamnesis, una encuesta sobre posibles dificultades de memoria y una evaluación neuropsicológica que valora las siguientes dimensiones:

- Nivel intelectual, (Escala de inteligencia de Wechsler, WISC-R o WISC-IV). En 2 sujetos, cuya habilidad manual estaba disminuida por su afectación motora de base, se aplicó la Escala de inteligencia de Leiter).
- Comprensión de vocabulario e imágenes, (Test de comprensión de palabras de Peabody PPVT).
- Vocabulario expresivo o capacidad de denominación, (Test de Boston).
- Memoria declarativa:
 - a) Memoria episódica relacionada con la vida diaria, (Test de memoria conductual Rivermead RBMT).
 - b) Estrategias asociativas y aprendizaje (Children's auditory verbal learning test CAVLT-2).
 - c) Integración visoespacial y memoria visoconstructiva, (Figura compleja de Rey).

La evaluación Neuropsicológica de los pacientes del grupo control, estará formada por la valoración de las siguientes funciones cognitivas:

- Comprensión de vocabulario e imágenes, (Test de comprensión de palabras de Peabody PPVT). Esta prueba tiene alta correlación con la inteligencia general verbal.
- Memoria declarativa:

- a) Memoria episódica relacionada con la vida diaria, (Test de memoria conductual Rivermead RBMT).
- b) Estrategias asociativas y aprendizaje (Children's auditory verbal learning test CAVLT-2).

Para la valoración del grado de atrofia de los hipocampos se utilizó la valoración visual de Scheltens, ampliamente validada en la enfermedad de Alzheimer.

Técnica de obtención e interpretación de los estudios de espectroscopia por RM

Todos los estudios de ¹H-espectroscopia se realizaron en un equipo de RM de 1.5T modelo Magnetom Symphony Tim (Siemens, Erlangen, Alemania) con una bobina de cabeza de 12 elementos.

Todas las secuencias realizadas fueron de vóxel único, con técnica PRESS, ajuste automático y tiempo de eco intermedio-largo. Siendo analizadas con el protocolo automático y software específico de la empresa Siemens. El volumen del vóxel fue en todos los casos de 8 cm³, tratando de ajustarlo al máximo a la región de interés, que en el caso de los hipocampos incluía una pequeña cantidad de parénquima temporal adyacente.

En todos los casos se adquirió un vóxel en cada hipocampo (seleccionando siempre el tercio anterior del mismo) y otro en parénquima cerebral aparentemente sano frontal o parietal. Todos los espectros fueron valorados por un mismo Neurorradiólogo, sin conocimiento de los resultados de los test de memoria o de los antecedentes clínicos de los sujetos. Aquellos considerados por dicho Radiólogo de calidad insuficiente a pesar de ser repetidos, bien por mala colaboración del paciente u otros factores, fueron desechados, (2 sujetos). En otros 3 sujetos, sólo el espectro de la zona de control era de mala calidad, y los datos de los hipocampos sí fueron incluidos en el estudio. Los picos analizados fueron:

- *N-acetil aspartato (NAA)*: localizado a 2.01 ppm. Aunque su función no está del todo clara, se encuentra casi exclusivamente en el tejido neuronal y es el pico principal del estudio de espectroscopia neuronal.
- *Creatina (Cr)*: localizado a 3.03 ppm. Es parte de la reserva energética celular, manteniéndose constante en casi todas las situaciones, por lo que suele utilizarse como referencia, comparando los otros picos con este.
- *Colina (Cho)*: localizado a 3.2 ppm. Forma parte de los fosfolípidos de membrana. Aumenta con la síntesis de esta y la proliferación celular, siendo mayor en la glía que en áreas neuronales, y en la sustancia blanca con respecto a la gris.

Los valores de un mismo metabolito, son diferentes según la región estudiada en un mismo individuo sano, por la distinta composición de los tejidos. También hay variaciones según la edad secundaria a la mielinización, especialmente los 2 primeros años de vida, estabilizándose posteriormente, lo que en principio no afecta a nuestro estudio, (edades comprendidas entre 6- 17 años). Por otro lado se han encontrado variaciones del metabolitos entre distintas zonas de los hipocampos, por lo que siempre se analizó el tercio anterior de los mismos.

Estudios previos en adultos han relacionado los valores de NAA en los hipocampos con deterioro cognitivo y demencia, indicando una pérdida neuronal. De igual modo se ha utilizado la espectroscopia por RM en neonatos con asfisia perinatal para valorar el daño y predicción del déficit neurológico, analizando fundamentalmente ganglios basales, así como para valorar alteraciones metabólicas en hipocampos de adolescentes con nacimiento pretérmino, obteniendo resultados dispares.

No hemos encontrado sin embargo otros estudios que analicen las alteraciones metabólicas en los hipocampos de niños con PCI y los correlacionen con pérdida de memoria y rendimiento intelectual.

Manejo de los datos estadísticos

Se compara el rendimiento (ANOVA) en las tareas de memoria declarativa entre los tres grupos y en las tareas de memoria declarativa según el índice NAA/Cho+Cr. Se realiza un análisis discriminante y/o de conglomerados para estudiar la sensibilidad y especificidad de dicho índice.

Consentimiento informado

Se ha obtenido por escrito de los padres de cada niño participante, se ha advertido a participantes y padres de la inocuidad del estudio espectrográfico con RM y del interés de sus resultados para el estudio. Igualmente se ha advertido y obtenido permiso para usar los datos de los sujetos anónimamente en este estudio formando un grupo con otros sujetos con clínica similar. En la realización de la espectroscopia por RM, los sujetos control y sus padres, recibieron información detallada de la finalidad del estudio, solicitando colaboración; en ninguno de ellos se precisó sedación farmacológica, uno de los progenitores firmó un consentimiento informado. Los sujetos de los grupos 1 y 2 precisaron sedación en todos los casos, obteniéndose consentimiento informado protocolario del Dpto. de Anestesia para estos exámenes en menores de edad, firmado por padres o tutores.

Bibliografía

1. Ackl N, Ising M, Scheiber YA, Atiya M, Sonntag A, Auer DP. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer. *Neurosci Lett* 2005; 384: 23-8.
2. Boichot C, Walker PM, Duran C, Grimaldi M, Chapuis S, Gouyon JB, et al. Term neonate prognoses after perinatal asphyxia: contributions of MR imaging, MR spectroscopy, relaxation times, and apparent diffusion coefficients. *Radiology* 2006; 239: 839-48.
3. Chelonis JJ, Edwards MC, Shultz EG, Baldwin R, Blake DJ, Wenger A, et al. Stimulant medication improves recognition memory in children diagnoses with attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002; 10: 400-7.
4. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 216-25.
5. Dezortova M, Hajek M. (1)H MR spectroscopy in pediatrics. *Eur J Radiol* 2008; 67: 240-9.
6. Gardian DG, Aicardi J, Watkins KE, Porter DA, Vargha-Khandem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 2000; 123: 499-507.
7. Giménez M, Soria-Pastor S, Junqué C, Caldu X, Narberhaus A, Botet F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy reveals medial temporal metabolic abnormalities in adolescent with history of preterm birth. *Pediatr Res* 2008;64(5):572-7.
8. Isaacs EB, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Lucas A, Mishkin M, Gardian DG. Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 124: 1156-70.
9. Mañeru C, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, Salgado-Pineda P, Bargalló N, Olondo M, et al. Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates. *J Neuroimaging* 2003; 13: 68-74.
10. Narbona J. Amnesias en niños y adolescentes. In Soprano AM, Narbona J, eds. *La memoria del niño. Desarrollo normal y trastornos*. Barcelona: Elsevier-Masson, 2007. p. 93-121.
11. Rademaker KJ, Rijpert M, Uiterwaal CS, Liefink AF, Van Bel F, Grobbee DE, et al. Neonatal hydrocortisone treatment related to 1H-MRS of the hippocampus and short-term memory at school age in preterm born children. *Pediatr Res* 2006;59(2):309-13.
12. Sans A, Colomé R, López-Sala A, Boix C, Muchart J, Rebollo M, et al. Amnesia del desarrollo como secuela cognitiva focal de patología neonatal. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S29-38.

13. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-72.
14. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997; 277: 376-380.
15. Zola-Morgan S, Squire LR, Ramus SJ. Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe system. *Hippocampus* 1994; 4: 483-494.

Estudio de la evolución cognitiva y comportamental tras estimulación crónica del nervio vago en pacientes con epilepsia refractaria

Teresa Escobar Delgado

Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

Introducción

Epilepsia refractaria y estimulación prolongada del nervio vago

La epilepsia es una enfermedad de gran prevalencia en la edad pediátrica, franja de edad en la que las causas que la originan son múltiples y muy variadas: malformaciones cerebrales, patología genética, lesiones residuales por enfermedad infecciosa o vascular previa, tumores del sistema nervioso central... Pese a un tratamiento médico correcto, un porcentaje no desdeñable de estos pacientes evoluciona hacia la refratariedad o se comportan como tal desde el inicio. Esto implica una alta morbilidad, con alto número de consultas a Urgencias e ingresos frecuentes por acúmulo de crisis y/o estatus epiléptico.

Entre los tratamientos que podemos ofrecer a los niños con epilepsia refractaria se encuentra la estimulación crónica o prolongada del nervio vago. Esta opción es la indicada en pacientes en los que, tras un estudio prequirúrgico de epilepsia protocolario, se ha determinado que no son candidatos a una cirugía resectiva potencialmente curativa. La eficacia del estimulador del nervio vago (VNS) se ha demostrado de forma amplia a través de la literatura y en la actualidad nadie duda de su papel como tratamiento antiepileptógeno en un grupo seleccionado de pacientes.

Epilepsia refractaria y deterioro cognitivo

Es frecuente que los pacientes con epilepsia refractaria de inicio en la infancia asocien una afectación más o menos grave de su desarrollo cognitivo, ya sea debido a la propia enfermedad de base o por una encefalopatía como consecuencia del mal control de su epilepsia (crisis y actividad epileptiforme intercrítica). Esta afectación cognitiva puede corresponder a una alteración global de sus funciones superiores o puede ser parcial, estando afectada únicamente o de forma prioritaria un área cognitiva determinada en función de la localización del proceso patológico. Este último es el caso de algunos pacientes con epilepsia parcial refractaria secundaria a una lesión circunscrita, como son los tumores de bajo grado o algunas displasias.

La alteración cognitiva, así como el trastorno conductual que frecuentemente se le asocia, es un aspecto muy importante en los niños con epilepsia refractaria. Para muchos de estos pacientes el deterioro cognitivo y/o comportamental supone una limitación de su calidad de vida mayor que la producida por la propia epilepsia. Por otro lado, aún en los casos en los que la afectación cognitiva sea efecto directo de las crisis que presenta el paciente, su evolución puede ser independiente del grado de control de dichas crisis, incluso de la actividad epileptiforme intercrítica.

Por éstos entre otros motivos, la valoración del desarrollo cognitivo y estudio del tipo de alteración (global o parcial, área/s de mayor afectación, etc) es fundamental para un estudio (prequirúrgico) completo de epilepsia refractaria en la infancia. Esta valoración neuropsicológica es compleja y varía en función de la edad y del grado de encefalopatía que presente el paciente, de forma que en algunos casos sólo nos permite realizar un cálculo del cociente de desarrollo mientras que en otras podemos realizar un estudio más complejo (WISC-IV) y valorar con más detalle las diferentes funciones superiores.

Estimulación prolongada del nervio vago y deterioro cognitivo

La estimulación prolongada del nervio vago es una terapia que parece abarcar aspectos más extensos que el propio efecto antiepiléptico. Ha quedado demostrado en varios trabajos, por ejemplo, su acción beneficiosa sobre alteraciones emocionales como la depresión, tanto en pacientes con patología epiléptica de base como sin ella.

También se ha estudiado ampliamente, aunque con resultados más dispares, el efecto que produce sobre el estado cognitivo y comportamental en pacientes epilépticos intervenidos. En cuanto a la hipótesis de que la VNS tenga un efecto sobre el estado cognitivo, se han diseñado estudios con estimulación en pacientes adultos afectados de trastornos degenerativos (Alzheimer), donde hasta ahora sólo se ha podido afirmar una buena tolerancia y una tendencia, aún no significativa, hacia la mejoría.

Objetivos

Nuestro objetivo es describir y analizar la evolución cognitiva y comportamental de los pacientes con epilepsia refractaria que son sometidos a tratamiento crónico con estimulación del nervio vago. Pretendemos con este estudio determinar si el citado tratamiento aporta algún beneficio al desarrollo cognitivo de estos pacientes y si éste es dependiente o no de su efecto antiepiléptico.

Material y métodos

En primer lugar se procederá a la selección de los pacientes que constituirán la muestra objeto de estudio según los siguientes criterios de inclusión:

- Ser paciente de cualquier edad con epilepsia refractaria y haber sido intervenido en nuestro centro para colocación de un dispositivo estimulador del nervio vago.
- Tener estudio neuropsicológico y vídeo-EEG prequirúrgico y de control tras, al menos, 6 meses de estimulación.
- Tener seguimiento clínico en nuestras consultas de epilepsia durante, al menos, 6 meses.
- Haber firmado, en primera persona o a través de sus responsables legales y tras recibir la información verbal y escrita debida, un consentimiento informado de participación en el proyecto previamente aprobado por el Comité Ético del Centro.

Dicha selección de pacientes se llevará a cabo de manera retrospectiva utilizando la base de datos de nuestro centro, así como prospectiva en el caso de los pacientes que sean intervenidos durante los primeros 6 meses de duración del proyecto.

En una segunda fase se procederá a la revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Inicialmente se anotarán sólo datos descriptivos relativos al tipo de patología/epilepsia de cada uno de los pacientes:

- *Anamnesis*: historia obstétrica y perinatal, desarrollo psicomotor, patología concomitante, antecedentes de status epiléptico o crisis febriles, edad de inicio y tipo(s) de crisis...
- *Diagnóstico de epilepsia*: pruebas complementarias realizadas (RM cerebral, vídeo-EEG...) y diagnóstico de tipo de epilepsia y etiología.
- *Motivo de rechazo de cirugía de epilepsia*: condición indispensable para que la colocación del estimulador esté indicada.

Una vez anotados estos datos procederemos, de forma ciega respecto a los datos anteriores, al análisis de los ítems o factores que interesan a nuestro estudio: estado neuropsicológico, clínico y electroencefalográfico antes y después de la estimulación vagal (al menos 6 meses de tratamiento).

De cada uno de estos factores de estudio recogeremos los datos de una serie de variables que, según hemos considerado, los describen de forma adecuada. Dichas variables se detallan a continuación:

- *Estado clínico prequirúrgico*: frecuencia y tipo(s) de crisis.
- *Estudio vídeo-EEG prequirúrgico*: actividad de fondo y anomalías epileptiformes intercríticas tanto en sueño como en vigilia.
- *Estudio neuropsicológico prequirúrgico*: cociente intelectual o de desarrollo según edad y nivel de desarrollo del paciente. Se anotará grado de desarrollo en el aspecto social, motor fino y grueso, lenguaje expresivo y comprensivo, cognitivo y adaptativo.

Posteriormente se realizará una comparación de los datos del estudio neuropsicológico obtenidos antes y después de la colocación del estimulador en cada paciente con el objetivo de determinar cuál ha sido la evolución cognitiva del paciente. En caso de existir cambios, se observará si éstos afectan a un área predominante o son más generalizados.

Esta evolución del estado cognitivo se pondrá en relación con la evolución a nivel clínico y electroencefalográfico, para lo cual definiremos si ha existido una mejoría, empeoramiento o estabilidad en la evolución del estado clínico (reducción del 50% o más de las crisis, aumento en un 50% de las mismas o reducción menor del 50%, respectivamente) y de la actividad EEG (reducción del 50% o más de la actividad epileptiforme intercrítica, aumento en un 50% o reducción menor del 50%, respectivamente).

Por último se llevará a cabo un estudio estadístico que nos determine:

- Si existe relación entre la mejoría en el estudio neuropsicológica y la evolución del EEG y/o clínica o, por el contrario, son factores independientes.
- Si existen diferencias entre los pacientes con mejoría cognitiva tras la estimulación y los que no mejoran en relación a los valores del resto de variables estudiadas.
- En caso de existir, cuáles son estas diferencias.

En una última fase intentaremos integrar todos los datos obtenidos con el fin de establecer un patrón clínico-electroencefalográfico que nos defina qué pacientes tienen más posibilidades de mejorar su estado cognitivo tras la estimulación crónica del nervio vago y nos ayude a detectarlos en la fase de estudio prequirúrgico. A continuación se elaborará un protocolo de evaluación de pacientes refractarios de epilepsia con alteración cognitiva que tenga en cuenta estos resultados y la potencial mejoría cognitiva que estos niños pueden experimentar tras un tratamiento prolongado con estimulación vagal, independientemente de la mejoría o no de su epilepsia.

Bibliografía

1. De Herdt V, Waterschoot L, Vonck K, et al. Vagus nerve stimulation for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13: 286-9.
2. Noe KH, Locke DE, Sirven JI. Treatment of depression in patients with epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 371-9.
3. Cersosimo RO, Bartuluchi M, De los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 787-92.
4. Tharp BR. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: do spikes cause autism? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 132-4
5. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CD, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103: 778-82.
6. Wilfong AA, Schultz RJ. Vagus nerve stimulation for treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 683-6.

Síndromes miasténicos congénitos en población pediátrica española: caracterización clínica, electrofisiológica, genética y de su respuesta terapéutica

Daniel Natera de Benito

Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, España.

Introducción

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son un grupo de enfermedades clínica y genéticamente heterogéneo caracterizadas por presentar una alteración a nivel de la unión neuromuscular [1,2]. Su prevalencia es baja, con aproximadamente 2000-3000 pacientes diagnosticados molecularmente a nivel mundial. Hasta el momento se han identificado mutaciones responsables de la enfermedad en 15 genes diferentes. Se estima que todas las mutaciones conocidas causan un 50% de todos los SMC diagnosticados [3,4].

La caracterización clínica y electrofisiológica de los pacientes, el reconocimiento de fenotipos, la correlación con las alteraciones genéticas conocidas y su divulgación es de vital importancia ya que, a diferencia de la mayoría de las enfermedades neurológicas infantiles, las miastenias congénitas son tratables. La instauración de un tratamiento farmacológico adecuado y precoz supone un trascendental cambio en el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes [5]. La respuesta a los diferentes tratamientos está en relación con el defecto molecular identificado y las características individuales de cada paciente [6,7].

Objetivos

Objetivos principales

– Caracterización clínica y genética de los síndromes miasténicos congénitos en la población pediátrica española a través de la creación de un registro multicéntrico.

Objetivos secundarios

- Describir las características clínicas, epidemiológica, electrofisiológicas, anatomopatológicas y genéticas de los paciente con miastenia congénita genéticamente confirmada.
- Determinar la correlación entre las alteraciones genéticas responsables de la enfermedad y el fenotipo clínico, electrofisiológico y anatomopatológico.
- Determinar la correlación entre la respuesta a los diversos tratamientos farmacológicos y el defecto genético identificado.
- Establecer el grado de progresión de la enfermedad en un periodo de 12 meses a través de la aplicación de escalas funcionales.
- Evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes (PedsQL) y los cambios producidos tras la instauración del tratamiento farmacológico.
- Agrupar por fenotipos aquellos pacientes con clínica típica de miastenia congénita sin alteraciones genéticas identificadas. lo que será de utilidad para identificar nuevos genes en el futuro.
- Establecer los signos guía que orienten al diagnóstico y la elección del tratamiento mas efectivo en cada caso.

Material y métodos

Diseño

Estudio epidemiológico, longitudinal, ambispectivo, multicéntrico, de ámbito nacional.

Pacientes

Se incluirán en el estudio aquellos pacientes diagnosticados de SMC con inicio de sintomatología en la infancia (edad inferior a 14 años). Se incluirán todos aquellos pacientes seguidos en nuestro centro (centro de referencia nacional) y en todos aquellos centros que deseen integrarse en el proyecto.

Protocolo de estudio

1.ª fase. Creación del registro y base de datos

La creación de un registro multicéntrico de pacientes residentes en España con diagnóstico de SMC se llevará a cabo tras la facilitación de las historias clínicas de los pacientes por parte de los facultativos que están a cargo de los mismos.

La base de datos del registro recogerá variables epidemiológicas, clínicas, electrofisiológicas, genéticas, anatomopatológicas, terapéuticas y de impacto en la calidad de vida. Estos datos serán recogidos por el investigador principal mediante revisión de las historias clínicas y entrevista con el paciente y su familia. En una primera entrevista se llevará a cabo la evaluación clínica del paciente y se facilitarán a la familia los cuestionarios de evaluación de funciones bulbares y de calidad de vida.

La evaluación clínica será sistematizada, basada en el “Test de evaluación clínica de los SMC” desarrollada en el Newcastle Muscle Center y el Dubowitz Neuromuscular Centre y cedida por los mismos para su uso en este proyecto. Esta escala se basa en la Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG) [8], y está diseñada para uso en niños mayores de 4 años y adultos. Las variables clínicas incluidas son: capacidad vital forzada, diplopía, ptosis, fuerza de cierre palpebral, capacidad de succión, disfonía, bipedestación desde el suelo, elevación de brazos, elevación de cabeza, elevación de piernas/flexión de cadera, cuclillas, fuerza de agarre y distancia recorrida en 6 minutos.

En todos los pacientes se realizará una evaluación de las funciones bulbares mediante cuestionario, extraído de la “Egen Klassifikation Scale for use in SMA” [9], traducida y validada en castellano.

En todos los pacientes se evaluará el impacto de la enfermedad en su calidad de vida en el momento actual mediante cuestionario Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) [10], en su versión traducida y validada al castellano. Además, se evaluará el cambio que supuso la instauración del tratamiento farmacológico en la calidad de vida del paciente, mediante comparación con el estado que presentaba antes de iniciar tratamiento. Esta información será aportada por la familia de forma retrospectiva a través de cuestionario PedsQL.

2.ª fase. Determinación de evolución clínica y grado de progresión de la enfermedad

Se concertará una segunda entrevista con cada paciente y su familia al cabo de 12 meses. En este segundo encuentro se efectuará una evaluación clínica idéntica a la de la entrevista previa, asistida por las mismas escalas funcionales. La determinación de la evolución clínica y el grado de progresión de la enfermedad en un año se efectuará comparando los datos extraídos de las dos evaluaciones.

El análisis estadístico de los datos recogidos se efectuará mediante programa informático SPSS.

En el presente estudio todos los pacientes o tutores legales serán debidamente informados verbalmente y por escrito, obteniendo su consentimiento y cumpliendo con los criterios éticos internacionales.

Bibliografía

1. Engel AG. Congenital myasthenic syndromes in 2012. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(1):92-101.
2. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(2):99-111.
3. Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes: current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):184-93.
4. Barisic N, Chaouch A, Muller JS, Lochmuller H. Genetic heterogeneity and pathophysiological mechanisms in congenital myasthenic syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:189-96.
5. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics* 2008;5:542-7.
6. Chaouch A, Muller JS, Guerguelcheva V, Dusl M, Schara U, Rakocovic-Stojanovic V, et al. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol* 2012; 259: 474–481.
7. Beeson D. Synaptic dysfunction in congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1275:63-9.
8. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, et al. Validity of the EK scale: a functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int* 2001;6:119-34.
9. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13(4):201-5.
10. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, et al. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329-413

Prevalencia de los trastornos del sueño en patología neurológica crónica infantil más frecuente comparada con la población sana

Irene Alonso Pérez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla, España.

Introducción

Los trastornos del sueño en el niño y en el adolescente son un fenómeno de elevada frecuencia y tienen un importante impacto en la salud infantil, con repercusión neuropsicológica, emocional, conductual y en el aprendizaje provocando una disrupción en la familia.

Numerosos estudios demuestran que los trastornos del sueño son frecuentes en la población infantil. Sin embargo existen pocos estudios limitados a niños con patología neurológica crónica. No hemos encontrado en la literatura revisada (PubMed, Cochrane, Medline, New England Journal of Medicine, OUP, BMJ, OECD, Up-to-Date, Westlaw, Doyma) ningún estudio que compare de forma global la prevalencia de los trastornos del sueño en niños con patología neurológica crónica y sanos. En nuestro país, desglosando por enfermedades neurológicas, existe un único estudio de prevalencia de trastornos del sueño en niños con cefalea crónica (1) y otro con TDAH (2). En la bibliografía internacional revisada hemos localizado 8 estudios de prevalencia de trastornos del sueño en cefalea crónica en niños; 4 artículos del grupo de parálisis cerebral; 12 del de epilepsia; 15 del grupo de trastorno del espectro autista y 23 del de TDAH (incluimos en la bibliografía los que hemos considerado de mayor importancia).

Objetivos

El interés de nuestro trabajo es demostrar que la prevalencia de los trastornos del sueño aumenta en los pacientes neurológicos pediátricos y establecer estrategias para mejorar su calidad de vida si se demuestra esta comorbilidad. Desglosamos los diferentes objetivos:

- Conocer la prevalencia global de los trastornos del sueño en una población infantil con enfermedades neurológicas crónicas y compararla con una población de niños sanos equiparables de nuestro medio.
- Conocer la prevalencia de los trastornos del sueño en cada una de las enfermedades neurológicas estudiadas de forma individual (cefalea crónica, TDAH, trastorno del espectro autista, epilepsia y parálisis cerebral) y compararla con la prevalencia en una población de niños sanos equiparable para cada grupo.
- Determinar los tipos de trastornos de sueño según la clasificación del DSM IV, cual es el más prevalente en los niños con patología neurológica y el más frecuente en cada uno de los subgrupos estudiados.
- Establecer la frecuencia con la que los malos hábitos del sueño pueden influir en la aparición de trastornos del sueño en niños diagnosticados de enfermedad neurológica crónica con la intención de mejorar dicho hábitos y conseguir una mejor calidad de vida.

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, diseño transversal o de prevalencia, ejecutado y analizado a partir de la aplicación de un cuestionario descrito en el apartado ‘Herramientas’ y una base de datos diseñada al efecto.

Población a estudiar

- Niños de 3 a 13 años controlados en consultas de neuropediatría de un hospital de tercer nivel que cumplan los siguientes criterios de inclusión para cada grupo:
 - a) Cefalea crónica: que cumplan los criterios de cefalea crónica de acuerdo a la clasificación Headache classification Committee de la Internacional Headache Society del 2004 y de etiología primaria o funcionales.
 - b) Trastornos del Espectro Autista y TDAH que cumplan criterios del DSM IV.
 - c) Epilepsia que cumplan criterios de la ILAE del 2006.
 - d) Parálisis cerebral que cumpla criterios de *Bax M. and cols Proposed definition and classification of cerebral palsy. Grupo de trabajo Internacional para la definición y clasificación de la PC 2005.*
- Niños sanos de 3 a 13 años de medio urbano de colegios y consultas de niño sano de los diferentes distritos.

Tamaño muestral

Se ha decidido una significación estadística inferior a 0,05, para dos colas, una potencia del estudio del 80%, sin corrección de continuidad y una relación participante 1:1 para cada grupo de comparación. El tamaño muestral mínimo se calculará para una prevalencia teórica de los trastornos del sueño en población sana del 25%, en población neurológica crónica (global) del 50%, en población neurológica crónica (cefalea crónica) del 40%, en población neurológica crónica (TDAH) del 80%, en población neurológica crónica (trastorno del espectro autista) del 80%, en población neurológica crónica (epilepsia) del 50% y en población neurológica crónica (parálisis cerebral) del 80%.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizan los programas nQuery-Advisor y STATA 10.0, obteniéndose los siguientes tamaños de muestra para cada grupo de estudio: población sana: 580; población neurológica crónica (global): 580; población de cefalea crónica: 250 (tamaño muestral mínimo con significación 120); población de TDAH: 250 (tamaño muestral mínimo con significación 9); población de trastorno del espectro autista 50 (tamaño muestral mínimo con significación 9); población de epilepsia: 250 (con significación mínimo de 45); y en población de parálisis cerebral 50:

- *Niños patológicos*: la planificación del muestreo se llevará a cabo eligiendo a los niños que consecutivamente acuden a consulta de neurología respetando la distribución proporcional entre las diferentes patologías incluidas hasta alcanzar el tamaño deseado.
- *Niños sanos*: la planificación del muestreo se llevará a cabo eligiendo a los niños que consecutivamente acuden a consultas de niño sano y en colegios de la zona.

Herramienta

El cuestionario usado –que hemos denominado Cuestionario de Sueño Infantil, de forma resumida CSI– es diseñado para el estudio y tiene el objetivo secundario de convertirse, una vez validado, en una herramienta de detección precoz de trastornos del sueño en la infancia. Es un cuestionario estructurado, con preguntas abiertas y cerradas que ha sido testado previamente en un trabajo piloto y para cuya elaboración han intervenido diversas especialidades: neurología pediátrica, pediatría general, psiquiatría infantil, sociología, epidemiología y estadística y expertos en trabajo de campo. Este instrumento de cribado consta de cuatro bloques:

- Número de identificación del cuestionario, edad, sexo, número de hermanos y rango de nacimiento que ocupa.
- Hábitos de sueño: donde se establecen las características usuales, no solo del dormir, sino de todo lo relacionado con los momentos previos y posteriores al sueño. Incluyen el hábitat, las características del lugar y las personas con las que se comparte la habitación. La pregunta de con quien duerme, en caso de no dormir solo diferenciamos entre hermanos, padres, abuelos u otros familiares o convivientes. Las horas de sueño, diferenciando los fines de semana del horario escolar habitual, rutinas estables, costumbre de tomar siesta, forma de iniciar el sueño, toma de sustancias excitantes o medicamentos, uso de juegos de ordenador o T.V. etc. Incluye finalmente una cuestión general sobre la conciencia o percepción familiar de estar presentando algún trastorno del sueño en este momento de la entrevista.
- Problemas y trastornos del sueño: engloba ítems para las disomnias y parasomnias más prevalentes en la infancia según criterios de DSM-IV. Se gradúan las respuestas de forma cualitativa en 1. siempre, 2. habitualmente, 3. a veces y 4. nunca. Posteriormente usaremos esta diferenciación cualitativa en la percepción de los trastornos por parte de la familia, para diferenciar si se trata de Trastorno versus Problema de sueño. Consideraremos trastorno del sueño en caso de afectar Siempre o Habitualmente, o bien problema de sueño si es A veces o Nunca respectivamente. Para hacer una aproximación cuantitativa que facilite la respuesta a la familia y la posterior clasificación consideraremos que: presentar el trastorno una vez por semana o menos entraría dentro de lo normal, siendo la clasificación Nunca; dos veces a por semana: A veces; tres o cuatro veces a la semana: Habitualmente y finalmente más de 5 veces por semana: Siempre. Aplicada esta consideración a la pregunta referida a si presenta despertares nocturnos, tomaremos como patológico la existencia de más de dos despertares nocturnos.
- En el último bloque destacamos los antecedentes personales y familiares de cualquier patología y de trastornos del sueño específicamente. La historia farmacológica se recoge así mismo, por la importancia o relación directa de algunos medicamentos con las dificultades del sueño infantil.

Análisis descriptivo

Para el abordaje estadístico de la comparación de proporciones se aplicará la prueba estadística de chi al cuadrado. Mientras que para la comparación de medias (para las variables cuantitativas recogidas en el cuestionario descrito en el apartado ‘Herramienta’) en dos poblaciones independientes, se aplicará el test T de Student no apareada, como prueba paramétrica, en aquellos casos en que la población siga una distribución normal; y como alternativa, para los casos que la población no se ajuste a la normalidad, se usará el test de Mann-Whitney (prueba no paramétrica). El tratamiento de los datos, el diseño de tablas y el análisis estadístico se realizará con el programa STATA 10.0.

Bibliografía

1. Smeyers P. Cefalea en la infancia: asociación a trastornos del sueño e implicaciones psicológicas. *Rev Neurol* 1999; 28 (Supl 2); S 150-S 155
2. Tomas Villa M, Miralles Torres A.; Beseler Soto B. Relación entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y los trastornos del sueño. Resultado epidemiológico en la población escolar de la ciudad de Gandía. *An Pediatr* 2008; 69 (3): 251-7.
3. Esposito M, Roccella M, Parisi L. Hypersomnia in children affected by migraine without aura: a questionnaire-based case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:289-94.
4. Bruni O, Russo PM, Ferri R. Relationships between headache and sleep in a non clinical population of children and adolescents. *Sleep Med*. 2008 Jul;9(5):542-8.

5. Isik U, Ers RH, Save D. Prevalence of headache and its association with sleep disorders in children. *Pediatr Neurol* 2007;36: 146-51
6. Miller VA, Palermo TM, Powers SW. Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache* 2003; 43:362-8.
7. Zarowski M, Mojs E, Gajewska E. Prevalence of sleep problems in children with cerebral palsy. *Ann Acad Med Stetin*. 2008;54(2):59-64.
8. Wayte S, McCaughey E, Holley S. Sleep problems in children with cerebral palsy and their relationship with maternal sleep and depression. *Acta Paediatr*. 2012 Jun;101(6):618-23.
9. Sandella DE, O'Brien LM, Shank LK. Sleep and quality life in children with cerebral palsy. *Sleep Med*. 2011 Mar; 12(3):252-6.
10. Pereira AM, Bruni O, Ferri R. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1519-25.
11. Chan B, Cheong EY, Ng SF. Evaluation of sleep disturbances in children with epilepsy: a questionnaire based case control study. *Epilepsy Behav*. 2011 Aug;21(4):437-40.
12. Larson AM, Ryther RC, Jennesson M. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia*. 2012 Jul;53(7):1162-9.
13. Vignatelli L, Bisulli F, Naldi I. Excessive daytime sleepiness and subjective sleep quality in patients with nocturnal frontal lobe epilepsy: a case control study. *Epilepsia*. 2006;47 (Suppl 5): 73-7.
14. Wirrell E, Blakman M, Barlow K. Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:754
15. Taylor MA, Schreck KA, Mulick JA. Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2012;33(5):1408-17.
16. Rzepecka H, McKenzie, McClure. Sleep, anxiety and challenging behaviour in children with intellectual disability and/or autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil*. 2011;36:2758-66
17. Sivertsen B, Posserud MB, Gillberg C. Sleep problems in children with autism spectrum problems: a longitudinal population-based study. *Autism*. 2012 Mar;16(2):139-50.
18. Yürümez E, Kiliç BG. Relationship between sleep problems and quality of life in children with ADHD. *J Atten Disord*. 2013 Mar 19; [Epub ahead of print].
19. Accardo JA, Marcus CL, Leonard MB. Associations between psychiatric comorbidities and sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr*. 2012;33(2):97-105
20. Tininenko JR, Fisher PA, Bruce J. Associations between sleep and inattentive/hyperactive problem behavior among foster and community children. *Dev Behav Pediatr*. 2010;31(8):668-74.

**ANEXO. HERRAMIENTA DEL TRABAJO: CUESTIONARIO
DETECCIÓN DE ALTERACIONES DEL SUEÑO EN NEUROPEDIATRIA**

• DATOS DEMOGRÁFICOS

A	Nº HISTORIA	
B	PATOLOGIA	
C	EDAD	
D	SEXO	
E	Nº HERMANOS	
F	RANGO DE NACIMIENTO	

• HÁBITOS DE SUEÑO

	HÁBITOS		
G	¿A qué hora se acuesta entre semana?		NS/NC
H	¿A qué hora se levanta entre semana?		NS/NC
I	¿A qué hora se acuesta los fines de semana?		NS/NC
J	¿A qué hora se levanta los fines de semana?		NS/NC
K	¿Duerme siesta?	SI	NO
L	¿Cuántas horas duerme siesta?		
M	¿Generalmente se duerme a la misma hora?	SI	NO
N	¿Con quién duerme?	1. SOLO 2. PADRES 3. HERMANOS 4. ABUELOS 5. OTROS	

O	¿Con cuántos duerme?		
P	¿A qué edad dejó el cuarto paterno?		
Q	¿Normalmente está presente algún padre cuando se duerme?	SI	NO
R	¿Normalmente inicia sueño en otro lugar que su cama?	SI	NO
S	¿Come o bebe durante la noche?	SI	NO
T	¿Ve la TV o juega con el ordenador antes de acostarse?	SI	NO
U	¿Toma bebidas con cafeína u otros excitantes?(Cola, chocolate, bebidas energéticas?	SI	NO

• PROBLEMAS DE SUEÑO

V	¿Piensa usted que su hijo tiene problemas de sueño	SI	NO	NS/NC

Conteste si tiene algunos de estos puntos. 1: SIEMPRE 2: HABITUALMENTE 3: A VECES 4: NUNCA

W	¿Se resiste ir a la cama?	1	2	3	4	NS/NC
X	¿Tiene dificultades para dormirse?	1	2	3	4	NS/NC
Y	¿Se despierta por la noche?	1	2	3	4	NS/NC
Z	¿Cuándo se despierta por la noche tiene dificultades para recuperar el sueño?	1	2	3	4	NS/NC
AA	¿Le cuesta despertar por la mañana?	1	2	3	4	NS/NC
AB	¿Tiene sueño durante el día?	1	2	3	4	NS/NC
AC	¿Tiene dificultad respiratoria cuando duerme?	1	2	3	4	NS/NC
AD	¿Ronca?	1	2	3	4	NS/NC

AE	¿Tiene el sueño inquieto?	1	2	3	4	NS/NC
AF	¿Hace movimientos rítmicos durante el sueño?	1	2	3	4	NS/NC
AG	¿Tiene las piernas inquietas cuando se va a dormir?	1	2	3	4	NS/NC
AH	¿Rechina los dientes?	1	2	3	4	NS/NC
AI	¿Se levanta dormido?	1	2	3	4	NS/NC
AJ	¿Habla dormido?	1	2	3	4	NS/NC
AK	¿Se orina dormido?	1	2	3	4	NS/NC
AL	¿Tiene pesadillas?	1	2	3	4	NS/NC
AM	¿Suele aparecer agitado, sudoroso y llorando o gritando al despertarse?	1	2	3	4	NS/NC
AN	¿Se despierta desorientado, sin saber dónde está o sin reconocer a las personas?	1	2	3	4	NS/NC

- ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

AO	¿Tuvo parto prematuro?	SI	NO
AQ	¿Ingresó al nacer?	SI	NO
AS	¿Toma alguna medicación de forma habitual?	SI. ¿Cuál?	NO
AT	¿Tiene alguna otra enfermedad?	SI. ¿Cuál?	NO
AU	¿Hay problemas de sueño en la familia?	SI. ¿Cuál?	NO
AV	¿Qué tipo de problema de sueño?		
AW	¿Quién lo tiene?		

COMUNICACIONES ORALES

EPILEPSIA I

IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN DE NOVO EN EL GEN SCN2A COMO CAUSA DE ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA DE DEBUT NEONATAL

Conejo Moreno, D.; Hortigüela Saeta, M.M.; Bustamante Hervás, C.; Alamillo Estival, P.; Portugal Rodríguez, R.; Pérez Santaolalla, E.; Gutiérrez Moreno, M.; Agirregoitia Fernández, J.
Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Introducción:

Las encefalopatías epilépticas se caracterizan por presentar una actividad eléctrica anormal excesiva y difusa que interfiere con las distintas funciones cerebrales. Algunas de estas encefalopatías epilépticas precoces pertenecen a síndromes clínicos bien definidos, sin embargo un gran número no tienen clasificación sindrómica. La etiología es desconocida en la mayoría aunque el conocimiento genético está revolucionando el enfoque diagnóstico de estos trastornos.

Caso Clínico:

Neonato procedente de embarazo controlado, parto pretérmino (35+5 semanas) por síndrome de Hellp materno. En las primeras 24 horas de vida inicia episodios de desaturación que se interpretan como pausas de apnea secundarias a prematuridad; sin embargo, a las 48 horas de vida, dichos episodios se acompañan de crisis tónicas y movimientos clónicos precedidos de grito ictal con correlato eléctrico en el monitor de función cerebral. Se inicia tratamiento farmacológico con evolución posterior a encefalopatía epiléptica farmacorresistente. Se realiza estudio etiológico incluyendo resonancia magnética craneal y estudio metabólico completo con resultados normales. Se solicita estudio genético para búsqueda de mutaciones mediante secuenciación de genes, detectándose en el gen SCN2A la mutación c.4868C>A en heterocigosis. Esta mutación no ha sido descrita ni hay datos fenotípicos asociados, pero predicciones teóricas de su efecto sugieren que es patogénica. Esta mutación confirma con una alta probabilidad un diagnóstico de convulsiones familiares por alteración del SCN2A.

Conclusiones:

La identificación de genes que intervienen en el desarrollo de encefalopatías epilépticas precoces ayudará en el futuro a definir formas fenotipo –genotipo y dar un consejo genético precoz a los padres de estos pacientes.

EPILEPSIA CON PUNTA-ONDA CONTINUA DURANTE EL SUEÑO CON EXCELENTE RESPUESTA A SULTIAMO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Morales Casado, M.I. ⁽¹⁾; Sánchez García, S. ⁽¹⁾; Sevilla Castellanos, M.I. ⁽¹⁾; García Campos, Ó. ⁽¹⁾; Díaz Conejo, R. ⁽²⁾; Verdú Pérez, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Virgen de la Salud. Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo; ⁽²⁾ Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera, Toledo

Introducción:

La epilepsia con punta-onda continua durante el sueño es un trastorno poco prevalente que asocia eventos comiciales con varios tipos de crisis y diversos trastornos neuropsicológicos como alteración en el lenguaje, trastornos de conducta con hiperactividad y disminución del cociente intelectual en ocasiones. El tratamiento habitual incluye levetiracetam, etosuximida, ácido valproico y clozabam, utilizando en ocasiones corticoides. Se expone un caso en el que la terapia anterior falló consiguiéndose buena respuesta a sultiamo.

Caso Clínico:

Paciente de siete años con diagnóstico de epilepsia parcia idiopática con evolución a epilepsia punta-onda continua durante el sueño lento tratado inicialmente con etosuximida, clozabam y corticoterapia sin remisión de las crisis por lo que se cambió el tratamiento a ácido valproico. Dada la persistencia de crisis se pautó gammaglobulina IV sin mejoría, iniciándose posteriormente levetiracetam. Debido al fracaso terapéutico se intentó instaurar dieta cetógena sin alcanzarse niveles de cetonemia adecuados persistiendo crisis diurnas y nocturnas con alteraciones neuropsicológicas asociadas. Tras no lograr un control de la patología con las medicaciones habituales se inicia tratamiento con sultiamo (50mg/12h) con excelente control tanto de las crisis como de las alteraciones conductuales y mejoría del trazado electroencefalográfico.

Conclusión:

El sultiamo (inhibidor de la anhidrasa carbónica) es un buen fármaco en monoterapia sin efectos secundarios importantes en nuestro caso para el control de la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento.

DISPLASIA CEREBELOSA COMO CAUSA DE MIOCLONÍAS EPILÉPTICAS FACIALES DESDE EL NACIMIENTO. UN SÍNDROME CLÍNICOPATOLÓGICO INFRECUENTE PERO IMPORTANTE

Marco Hernández, A.V.; Bartoll Alguacil, E.; Menor Serrano, F.; Gómez Siurana, E.; Smeyers Durá, P.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

Introducción:

Generalmente las estructuras subcorticales como el cerebelo se han considerado moduladoras de las crisis epilépticas, y no el origen primitivo de las crisis. Sin embargo en la literatura se han descrito unos 20 casos que relacionan las crisis faciales con displasias cerebelosas.

Caso Clínico:

Lactante de 2 meses de vida que presenta desde el nacimiento crisis consistentes en mioclonías de los párpados, sin nistagmus ni desconexión del medio. No antecedentes personales ni familiares de interés. Las crisis se presentaban a lo largo de todo el día, también durante el sueño, de forma casi continua, sin periodo postictal. No alteración en el desarrollo. Crisis refractarias al tratamiento con múltiples fármacos. En la RMN cerebral se detecta una masa a nivel de pedúnculo cerebeloso izquierdo que protruye al cuarto ventrículo.

En el estudio EEG se objetivan ritmos rápidos a nivel frontotemporal izquierdo, estos hallazgos se han descrito previamente en dos casos similares. Se completa el estudio con PET que muestra a nivel de la lesión importante hipercaptación concordante con fase ictal.

Conclusiones:

En algunos casos las displasias de los hemisferios cerebelosos pueden ser las causantes de epilepsia, esto se cree que es debido a la existencia de vías aberrantes entre la lesión y los núcleos faciales o también puede ser debido al efecto epileptógeno intrínseco de la displasia. Se trata de crisis de inicio muy precoz, frecuentemente desde el primer día de vida y farmacorresistentes. La resección completa de la lesión ha sido curativa en todos los casos descritos.

SÍNDROME DE RASMUSSEN DE PRESENTACIÓN ATÍPICA: UN RETO DIAGNÓSTICO

Huete Hernani, B.; Zamorano Fernández, J.; Gómez Andrés, D.; García Guixot, S.; Ugalde Canitrot, A.; Carceller Benito, F.; Martínez Bermejo, A.

Hospital La Paz, Madrid

Introducción:

El síndrome de Rasmussen es una enfermedad neurológica progresiva, de etiología desconocida caracterizada por la presencia de epilepsia refractaria, atrofia cortical unilateral y disfunción neurológica. La hipótesis más aceptada actualmente sobre su origen es la autoinmunitaria. Presentamos el caso de una paciente con síndrome de Rasmussen de presentación atípica.

Caso Clínico:

Paciente de 3 años valorada en el Servicio de Neuropediatría por episodios de crisis focal de hemicuerpo izquierdo, con generalización secundaria e imagen en la resonancia magnética compatible con displasia cortical tipo II. Inició tratamiento antiepiléptico con mala respuesta precisando la asociación de hasta 4 fármacos. En RMN 3T se observó una lesión en región orbitofrontal derecha y atrofia focal progresiva. El foco epileptogénico se confirmó mediante electrodos cerebrales profundos. La zona reseca presentaba hallazgos sugestivos de encefalitis crónica. Se realizó el diagnóstico de Síndrome de Rasmussen de presentación atípica, iniciándose tratamiento con gammaglobulina intravenosa y corticoide a altas dosis sin respuesta. Finalmente se realizó hemisferectomía derecha con buena evolución posterior.

Conclusiones:

La encefalitis de Rasmussen es una de las causas de epilepsia intratable en la infancia, con evolución hacia epilepsia partialis continua, deterioro intelectual y hemiparesia. La hemisferectomía se considera actualmente como el tratamiento de elección consiguiendo buenos resultados.

"PSEUDOESTATUS" : A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Alarcón Alacio, J.; Paredes Mercado, M.C.; Polo García, L.; De Vicente Santamaría, M.; Parra Gómez, J.; Sobrino Ruiz, E.; Monterde Bartolome, M.C.; González Iglesias, M.J.

Hospital San Rafael, Madrid

Introducción:

Las pseudocrisis constituyen siempre un diagnóstico diferencial en los pacientes epilépticos o con sospecha de crisis epiléptica. Su presentación en forma de "estatus de pseudocrisis" o "pseudoestatus" es algo infrecuente.

Casos clínicos:

Presentamos dos casos clínicos de niñas, sin antecedentes de crisis epilépticas, debutando con episodios paroxísticos repetitivos y diagnóstico en urgencias de estatus epiléptico, recibiendo medicación antiepiléptica y soporte en UCIP según este motivo.

Caso 1: Niña de 8 años de edad, sin antecedentes neurológicos ni psiquiátricos de interés que ingresa por cuadro continuo de movimientos tipo "sacudida" en miembro inferior izquierdo (video), interpretados como de origen comicial. Es ingresada en UCIP, recibiendo tratamiento intravenoso con Diencepam, Fenitoína, Ácido Valproico, Levetiracetam y perfusión de Midazolam, sin respuesta.

Caso 2: Niña de 11 años con antecedentes de posibles crisis de ansiedad y entorno familiar conflictivo (separación familiar). Ingresada por episodios repetidos de mirada fija, aparente desconexión y apnea que sugieren crisis epilépticas. Ingresada en UCIP, recibe tratamiento intravenoso con Diencepam, Fenitoína, Ácido Valproico, Levetiracetam y Midazolam.

En ambos casos el estudio posterior confirmó el diagnóstico de pseudocrisis y trastorno somatomorfo.

Conclusiones:

Las pseudocrisis pueden presentarse en la infancia en forma de pseudoestatus conllevando tratamientos agresivos y riesgo de iatrogenia secundaria. Ciertos datos en la historia de los pacientes pueden hacernos sospechar de entrada este diagnóstico, evitando manejo y tratamientos agresivos de la manera más precoz posible.

EPILEPSIA AUSENCIAS DE INICIO A LOS 19 MESES

Montaner Ramón, A.; Pastor Arilla, C.; Fuertes Rodrigo, C.; Martínez Faci, C.; García Jiménez, M.C.; López Pisón, F.J.

Hospital Infantil.Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

La epilepsia con ausencias se caracteriza por episodios de alteración de la conciencia de breve duración coincidiendo con descargas generalizadas de complejos punta-onda a 3 Hz en el electroencefalograma (EEG), habitualmente de inicio tras los 3 años de edad. Presentamos un caso de inicio precoz.

Caso clínico:

Varón de 27 meses, con antecedentes de epilepsia en tío materno. Embarazo, parto y desarrollo psicomotor normales. Presenta desde hace 8 meses episodios de desconexión del medio, con mirada perdida y parpadeo de segundos de duración, sin desencadenante, con recuperación espontánea, en número de hasta 10 al día. Tomografía computarizada craneal normal. El EEG objetivó paroxismos generalizados de morfología punta-onda a 3Hz, acompañados de disminución de conciencia y parpadeo. No respuesta a valproato hasta 60 mg/Kg/día. Las crisis desaparecieron al tercer día de añadirse etosuximida, a dosis de 30 mg/Kg/día. Punción lumbar normal con cociente glucosa líquido cefalorraquídeo (LCR)/sangre: 0.66. Se extrae genética para estudio de mutaciones en el gen SLC2A1.

Conclusiones:

La epilepsia ausencias de inicio precoz, antes de los 3 años, es poco frecuente. Hasta un 85% responden a fármacos antiepilépticos (FAEs), habitualmente valproato en monoterapia o asociado a etosuximida. Hasta un 10% pueden deberse a defectos del transportador de glucosa cerebral, que no siempre tienen bajo el índice glucosa LCR/sangre, ni son siempre refractarios a FAEs. Si no hubiéramos obtenido el cese de las crisis, habríamos probado dieta cetógena, antes que otros FAEs.

MAR DE SOMNIS: ACTIVIDADES CULTURALES Y DE OCIO PARA NIÑOS Y JÓVENES CON EPILEPSIA

Polinyà, E.

Asociación MARDESOMNIS, Barcelona

La asociación Mar de Somnis (MDS) es una entidad sin ánimo de lucro dedicada a la organización de actividades de ocio para niños, niñas y jóvenes con epilepsia y otras enfermedades neurológicas.

Mar de Somnis nace de la mano de la Epilepsy Foundation of Northern California (EFNC), una organización que centra sus esfuerzos en afrontar los retos de la epilepsia desde 1953, y que ofrece apoyo a las más de 140.000 personas que conviven con la epilepsia en Estados Unidos. Uno de los más consolidados con los *champs*, campamentos de verano dirigidos a niños y jóvenes de entre 9 y 15 años.

Siguiendo el mismo modelo, Mar de Somnis, ha desarrollado unas colonias de verano que puedan atender las necesidades concretas de los niños, niñas y jóvenes con epilepsia, como la administración de la medicación, el acompañamiento médico y del equipo de monitores, las horas de descanso que necesita cada uno, o los estados físicos que genera cada actividad.

Además de las colonias de verano, la finalidad de Mar de Somnis es llegar a ser una plataforma para las familias facilitando el encuentro, la información y el entretenimiento.

PRESENTACION DE UNA APP PARA DISPOSITIVOS MOVILES PARA FACILITAR EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES FUERA DEL HOSPITAL

Ruiz-Falcó Rojas, M.L.; Cantarín Extremera, V.

Hospital Niño Jesús, Madrid

Introducción:

La epilepsia es una enfermedad de gran prevalencia. Se calcula que en la actualidad en España hay 400.000 personas con epilepsia, de las cuales un alto porcentaje van a tener crisis aún en el caso de recibir tratamiento con fármacos antiepilépticos. Las crisis habitualmente ceden espontáneamente pero la duración de las crisis y la posibilidad de desarrollar un estado de mal se relacionan con mayor morbi-mortalidad.

Por otro lado en la actualidad existe desconocimiento por parte de la población no sanitaria de cómo se debe proceder para ayudar a una persona que tiene una crisis epiléptica. En la actualidad la población recurre con frecuencia a obtener información a través de los dispositivos móviles

Objetivo:

Presentar una App para dispositivos móviles dirigida a personal no sanitario donde se dan pautas claras de actuación en caso de presenciar una crisis convulsiva fuera del hospital

Material:

App para dispositivos móviles, con videos para acercar el conocimiento del reconocimiento de las diferentes crisis epilépticas y el tratamiento adecuado

ESTATUS EPILÉPTICO. CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE TRATAMIENTO EMPLEADO EN 50 CASOS INFANTILES. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Blanco Lago, R. ⁽¹⁾; García Ron, A. ⁽¹⁾; Castaño De La Mota, C. ⁽²⁾; Soto Insuga, V. ⁽³⁾; Alonso, M. ⁽⁴⁾; De La Morena Vicente, M.A. ⁽¹⁾; Granizo, J.J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Infanta Cristina, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital del Tajo, Madrid

Introducción:

El estatus epiléptico representa la principal emergencia en Neuropediatría. Cada vez son más las opciones terapéuticas disponibles. Objetivos: conocer la secuencia de fármacos empleada en nuestro medio para control del estatus. Describir las características de los estatus infantiles.

Pacientes y método:

Recogida retrospectiva de datos de historias clínicas de niños diagnosticados de estatus epiléptico. Estudio multicéntrico. Se analizan variables epidemiológicas, características, manejo farmacológico y evolución del estatus.

Resultados:

Recogimos 50 estatus, con historia previa de epilepsia en el 36%. El 20% de estas epilepsias eran sintomáticas. El 36% de los estatus fueron febriles. Tipo de estatus: 48% TCG, 32% focales, 10% parcial complejo. Los fármacos más empleados como primera opción fueron diacepam (70%) y midazolam (14%). Como segunda y tercera opción el diacepam, seguido del valproato, midazolam y fenitoína. En cuanto al control del estatus, el fármaco que lo consiguió en mayor porcentaje fue la fenitoína, resultando superior al diacepam o al levetiracetam ($p < 0,0001$). El estatus cedió en fase precoz en el 54% de los casos. Precisaron ingreso en UCI el 34% de los niños, llegándose a una recuperación a estado basal en el 88,4% de los casos.

Conclusiones:

Los estatus en pediatría suelen presentar buen pronóstico. Su origen más frecuente es la enfermedad febril o desconocido. La secuencia de FAES inicial más empleada en nuestra muestra es la de diacepam-valproato. El empleo de fenitoína en nuestro entorno es escaso. Creemos necesaria la creación de protocolos que permitan comparar resultados sobre la eficacia de diversos FAES en el estatus infantil

EVOLUCIÓN DEL CONTROL DE EPISODIOS CRÍTICOS EN NIÑOS CON EPILEPSIA ASOCIADA A TDAH AL INTRODUCIR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Navedo De Las Heras, A.; Laña Ruiz, B.; Catalán Lambán, A.; Vaquero Garrido, M.; Vélez Galarraga, M.D.R.; Sánchez-Carpintero Abad, R.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Objetivos:

Analizar si el tratamiento para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños con epilepsia, modifica el control de las crisis.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de 25 casos (56% varones) con edades entre 6-16 años, afectados de epilepsia activa hace más de un año y TDAH. Edad media de diagnóstico de epilepsia 3.6 años. Diagnóstico de TDAH 3.8 años después del diagnóstico de epilepsia.

Resultados:

Según la clasificación de ILAE modificada, 9 (36%) presentaban epilepsia focal sintomática, 8 (32%) epilepsia generalizada idiopática, 6 (24%) encefalopatía epiléptica y 2 (8%) epilepsia con crisis activadas por la fiebre. Catorce pacientes recibían fármacos antiepilépticos en monoterapia, el resto en politerapia. Respecto al TDAH, 6.8% tenían predominio inatento, 8% hiperactivo y 24% combinado. El 80% estaban siendo tratados con metilfenidato en sus distintas formas de liberación; los restantes con atomoxetina. Al año de iniciar el tratamiento para TDAH hubo estabilidad o disminución de las crisis en el 68% y un aumento en el 32%; de estos ocho pacientes, seis eran encefalopatías epilépticas. Su control mediante estudio electroencefalográfico reveló resultados similares; hasta en un 84% no se observaron cambios.

Conclusiones:

El tratamiento del TDAH en niños con epilepsia no empeora las crisis en el 70% de los casos. Los niños afectados de encefalopatía epiléptica pueden sufrir un aumento de las crisis. Es preciso realizar estudios prospectivos para determinar si este incremento se debe al tratamiento para el TDAH o constituye la evolución propia de la enfermedad.

ANOMALÍAS EPILEPTIFORMES EN ELECTROENCEFALOGRAMA DE SUEÑO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE AUSENCIAS INFANTIL (EAI)

Rodrigo Moreno, M.; Soto Insuga, V.; González Giraldez, B.; Losada Del Pozo, R.; Martínez González, M.; Babín López, L.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Objetivo:

Analizar las anomalías epileptiformes halladas en electroencefalograma de sueño en pacientes con EAI, y su repercusión en la evolución de la epilepsia.

Material y método:

Estudio descriptivo de electroencefalograma (EEG) de sueño en 9 pacientes con EAI. Rango de edad: 5-10 años, 3 mujeres y 6 hombres. Se analiza además la respuesta a fármacos y la comorbilidad asociada (Trastorno de Aprendizaje, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad), dividiéndose en dos grupos. El grupo A presenta comorbilidad y/o mala respuesta al tratamiento, y el B no presenta comorbilidad y buena respuesta al tratamiento.

Resultados:

En todos los pacientes se observa una actividad de base normal y un aumento de las descargas generalizadas durante el sueño. En el grupo A (5 pacientes) se observan durante el sueño además de punta-onda a 2.5-3.5 Hz, descargas de tipo punta onda irregular, y polipunta en 3 de los pacientes. En el grupo B (4 pacientes) se observan estas mismas anomalías en 3 de los pacientes, presentando un caso además puntas en región centro-temporal derecha similares a las descritas en la Epilepsia Benigna de la infancia.

Conclusión:

A pesar de la que nuestra muestra es muy pequeña, las anomalías encontradas en EEG de sueño no parecen predecir la respuesta al tratamiento, ni estar relacionada con otros trastornos de neurodesarrollo que pueden presentar estos niños. Las anomalías focales de tipo puntas centro-temporales en el electroencefalograma de sueño en pacientes con EIA no se relacionan con peor pronóstico como ya se había descrito en la literatura.

COMUNICACIONES ORALES

GENÉTICA Y SINDROMOLOGÍA

MANCHAS CAFÉ CON LECHE EN CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA

Cemeli Cano, M.; Fernando Martínez, R.; López Pisón, J.; Monge Galindo, L.; Izquierdo Álvarez, S.; Miramar Gallart, M.D.; Rodríguez Valle, A.; Peña Segura, J.L.

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

En los últimos años se han descrito nuevos síndromes neurocutáneos, como el síndrome de Legius con clínica similar pero más leve que la neurofibromatosis 1 (NF1) y que presenta manchas café con leche.

Objetivos:

Mejorar el manejo de los pacientes controlados por manchas café con leche en nuestra unidad de neuropediatría.

Pacientes y método:

Revisión en la base de datos de neuropediatría (mayo 1990 – diciembre 2013) de los diagnósticos codificados como “NF1”, “otras neurofibromatosis” y “manchas café con leche”. Se recogieron datos clínicos, evolutivos y estudios genéticos realizados.

Resultados:

Se hallaron 109 casos de “NF1”. Todos cumplían criterios clínicos, con genética positiva en 56 casos (5 grandes deleciones, 51 mutaciones puntuales), negativa en 28 y no solicitada/pendiente en 25. Se encontraron 4 casos codificados como “otras neurofibromatosis” (2 casos con neurofibromatosis segmentaria y 2 de manchas café con leche con antecedentes familiares de NF2). En 50 casos el diagnóstico fue “manchas café con leche” con o sin antecedentes familiares, siendo en 30 de ellos negativa la genética NF1 (2 de éstos diagnosticados de síndrome de Legius con SPRED1 positivo).

Conclusiones:

Es importante, ante la presencia de manchas café con leche, el diagnóstico diferencial entre NF1 y síndrome de Legius u otras entidades, dado su diferente pronóstico. Con esta revisión nos planteamos qué pacientes son candidatos a realizar estudio SPRED1 y qué implicaciones tiene el diagnóstico de síndrome de Legius en cuanto a pronóstico y controles posteriores.

REGRESIÓN PSICOMOTORA CON ATROFIA CEREBRAL EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE NORRIE ATÍPICO. UN FENOTIPO DESCRITO

Marco Hernández, A.V.; Menor Serrano, F.; Jaijo Sanchís, T.; Téllez De Meneses Lorenzo, M.; Barbero Aguirre, P.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

Introducción:

La enfermedad de Norrie (EN) es una entidad genética ligada a X, que afecta al gen NDP. Se caracteriza por presentar ceguera congénita, persistencia del vítreo primario (PHVP), sordera neurosensorial y discapacidad intelectual (DI). El síndrome de déficit de monoaminooxidasa tipo A/B (MAO-AB) se caracteriza por talla baja, hipotonía, DI severa, catatonía, irritabilidad, estereotipias de las manos y rasgos dismórficos. Las MAO-AB están implicadas en la oxidación de neurotransmisores y aminos y se localizan en Xp11.2. Ambas entidades se pueden asociar porque están causadas por la alteración de genes contiguos.

Caso clínico:

Paciente de 13 meses con antecedente de PHVP, glaucoma congénito bilateral y DI. Ingresa en UCI por sepsis y estatus convulsivo. Tras este episodio presenta regresión psicomotora, con alteraciones del sueño, irritabilidad, movimientos anormales con temblor cefálico y protusión lingual. En la RMN cerebral inicial se objetiva edema citotóxico generalizado y en el control realizado dos semanas después, hay una resolución del edema con importante atrofia cerebral. En el EEG existe lentificación generalizada. En el estudio metabólico realizado, el patrón de neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo orienta a un déficit de MAO-AB que se confirma genéticamente con el CGH-array que detecta la delección de 481 Kb en la región Xp11.3 que abarca 3 genes: NDP, MAOA y MAOB.

Conclusiones:

Los pacientes con enfermedad de Norrie atípico pueden presentar una evolución severa con regresión neurológica y atrofia cerebral, debida a la delección de los genes contiguos NDP, MAOA y MAOB.

SÍNDROME DE JACOBSEN DE EVOLUCIÓN FATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ortiz Madinaveitia, S.; Peña Busto, A.; Romero Gil, R.; Serrano Madrid, M.

Hospital Santa Barbara, Soria

El síndrome de Jacobsen se debe a una delección parcial del brazo largo del cromosoma 11. El tamaño varía de ~7 a 20 Mb, con el punto de rotura proximal en la subbanda 11q23.3 o en una región más telomérica. En un 85% de los casos la delección ocurre de novo. Los signos más comunes incluyen retraso en el crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor, malformaciones (corazón, riñón, gastrointestinal, SNC, genital y esqueleto) y un dismorfismo facial característico. Con frecuencia desde el nacimiento existe una función plaquetaria anormal, una trombocitopenia o una pancitopenia. Aproximadamente un 20% fallecen durante los dos primeros años de vida, debido principalmente a complicaciones de la enfermedad congénita del corazón o con menos frecuencia, al sangrado.

Caso clínico:

Recién nacida a término, sin antecedentes familiares de interés, que presenta fenotipo peculiar (pabellones auriculares pequeños de implantación baja, puente nasal ancho, hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, boca “en carpa”, micro-retrognatia), lesiones de aspecto petequial en muslo derecho y tórax, asociado a fisura palatina e himen imperforado. Cariotipo 46,XX,del(11)(q14.1q23.3), el estudio de ambos progenitores fue normal. Desde las 2 semanas de vida presentó importante trombocitosis, con nula adquisición de los ítems madurativos. La paciente fallece a los 3 meses de vida tras un ACV hemorrágico espontáneo.

Conclusiones:

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Jacobsen se relacionan con el tamaño de la delección. Nuestra paciente presentaba trombocitosis a diferencia de lo descrito en la literatura, donde lo habitual es la alteración de la función plaquetaria asociado a trombopenia.

SINDROME DE JOUBERT

Muñoz Jalle, E. ⁽¹⁾; Sierra Vázquez, J. ⁽²⁾; Guerrero Moreno, N. ⁽²⁾; Delgado Rioja, M. ⁽³⁾; García Ron, A. ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ HCU Lozano Blesa, Zaragoza; ⁽²⁾ Centro Seta Sevilla, Sevilla; ⁽³⁾ Centro Hospitalario Huelva, Huelva; ⁽⁴⁾ Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid

Introducción:

El Síndrome de Joubert (SJ) es un trastorno genético con herencia autosómica recesiva. Su prevalencia es de 1/80000-1/100000 RN vivos. Clínicamente heterogéneo, se caracteriza por hipotonía, ataxia, retraso mental, apraxia oculomotriz y alteraciones del ritmo respiratorio. En la RMN cerebral se observa agenesia de vermis cerebeloso, signo del molar y IV ventrículo en paraguas. Se han descrito 6 subtipos en función de la evolución clínica y anomalías asociadas.

Casos clínicos:

Presentamos 3 casos de SJ diagnosticados en periodo de lactante, analizando clínica, neuroimagen y evolución. Los tres casos consultaron por hipotonía y alteración del ritmos respiratorio. La RMN aporta imágenes características en los tres casos con agenesia de vermis cerebeloso y signo del molar en dos de ellos. Todos ellos han presentado una mala evolución clínica con retraso mental profundo y en un caso epilepsia refractaria.

Conclusiones:

Pensar en SJ ante un recién nacido o lactante que presente episodio de trastorno del ritmo respiratorio e hipotonía. La apnea, apraxia óculo-motriz y distonía lingual van desapareciendo progresivamente (3 – 4 años) por la maduración de los centros que la regulan. Los hallazgos en la neuroimagen son criterios diagnósticos y la genética lo confirma. El pronóstico es variable; los tres casos que se presentan son de tipo puro (1-SJ), subtipo descrito con peor evolución en el neurodesarrollo.

Se adjuntarán vídeos

SÍNDROME DE X-FRÁGIL EN NIÑAS: UN FENOTIPO COGNITIVO-CONDUCTUAL IDENTIFICABLE

Roche Martínez, A.; Joga Elvira, L.; Gelman Bagaria, A.; Escofet Soterias, C.; Fernández Zurita, C.; García Puig, M.; Delgadillo Chillabert, V.; Lorente Hurtado, I.
Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

El síndrome de X-frágil es un trastorno del neurodesarrollo debido a la expansión completa del triplete CGG del gen *FMRI*, y que afecta de forma mayoritaria a varones. El fenotipo clínico en niñas difiere de las manifestaciones clásicas en niños, y puede resultar difícil de reconocer de forma precoz.

Presentamos una revisión de la evolución clínica de nueve pacientes (niñas y adultas jóvenes) con diagnóstico de síndrome de X-frágil. La característica clínica constante ha sido un fenotipo cognitivo-conductual compatible con un perfil de nivel de inteligencia normal-bajo o límite y ansiedad social. La mayoría presentaba un retraso en la adquisición del lenguaje y posteriormente dificultades escolares leves (especialmente en la lectoescritura y la coordinación visuoespacial). Las pacientes presentaron conductas obsesivas o reiterativas concretas durante la evolución. En más de la mitad de los casos, el diagnóstico se realizó a partir de la identificación de un hermano u otro familiar afecto de síndrome de X-frágil.

La expansión completa del triplete CGG en niñas tiene una incidencia aproximada de 1/6000, pero está actualmente infradiagnosticada. Dada la implicación a nivel personal para el paciente y su familia, y la posibilidad de un consejo genético, es importante plantear el diagnóstico de síndrome de X-frágil en niñas con trastorno de ansiedad social y capacidad cognitiva normal-baja o límite.

SÍNDROME DE POTOCKI-SHAFFER: UN CASO INHABITUAL DE SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS.

Hedrería Fernández, A.; Cancho Candela, R.; Del Villar Guerra, P.; Domínguez Uribe-Etxeberria, M.; Garrote Adrados, J.A.; Lobo Valentín, R.; Alcalde Martín, C.; Centeno Malfaz, F.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Introducción:

El síndrome de Potocki-Shaffer (SPS) [OMIM #601224], descrito en 1996, es una rara entidad de la cual se han descrito 31 casos en 23 familias a nivel mundial. Se trata de un síndrome de genes contiguos por delección parcial de los genes EXT2 y ALX4 (región 11p11.2p12), que cursa con retraso mental, anomalías en SNC y malformaciones esqueléticas y craneofaciales entre las que destacan la *foramina parietalia* y la exóstosis múltiple.

Caso clínico:

Niña de 12 años en la actualidad, de padres sanos y hermano sano, que presenta síndrome polimalformativo con microcefalia, hipotelorismo, microftalmía y defectos craneales de osificación parietal (*foramina parietalia*) patentes desde el nacimiento. Retraso severo en desarrollo. Epilepsia en tratamiento con valproato. Síndrome de Wolff-Parkinson-White ablacionado. Obesidad. Cariotipo multibandeado sin alteraciones. A los 11 años muestra exostosis múltiple, con sospecha de SPS, por lo que se realiza estudio genético específico mediante CGH-arrays para búsqueda de alteraciones en región 11p11.2p12, que detecta delección intersticial de 8,62Mb que afecta a los genes contiguos EXT2 (exóstosis múltiple) y ALX4 (*foramina parietalia*).

Conclusiones:

La concurrencia de retraso mental, *foramina parietalia* y exóstosis múltiple debe hacer sospechar SPS, requiriendo estudio genético específico para la delección 11p11.2p12. Los pacientes con este síndrome pueden presentar anomalías en muy diversos aparatos, por lo que requieren un seguimiento multidisciplinar.

SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL: UN CUADRO CLÍNICO POCO FRECUENTE

Ulate-Campos, A.; Natera-De Benito, D.; Darling, A.; De Diego-Almarza, V.; Sariego-Jamardo, A.; Fons-Estupiñá, C.

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción:

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una entidad neuromucocutánea rara y existen pocos casos descritos en edad pediátrica. Se caracteriza por la triada de edema orofacial, parálisis facial recurrente y lengua fisurada (lingua plicata), aunque solo un 8-25% de los pacientes presenta la triada completa. El hallazgo más frecuente es el edema facial, principalmente a nivel labial. En la biopsia se encuentran granulomas de células epitelioides no caseisantes. La etiología es desconocida pero se han planteado factores genéticos e inmunitarios involucrados. Se ha reportado buena respuesta con esteroides sistémicos o inyectados de forma local.

Caso Clínico:

Niña de 13 meses, hija de padres sanos, no consanguíneos con antecedente personal de dermatitis atópica y alergia al huevo. Acude a consulta de neurología por episodios recurrentes desde los 6 meses, de edema de la mejilla izquierda, con asimetría facial y desviación de la comisura bucal, sin alteración del cierre ocular. Este cuadro no se asocia a proceso infeccioso, fiebre, dolor ni eritema. La analítica sanguínea general con aminoácidos, creatinfosfoquinasa, complemento, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide fueron negativos. La resonancia magnética cerebral y el electromiograma (nervio facial izquierdo) fueron normales. Al examen físico llama la atención una asimetría facial persistente así como dificultades de relación y comunicación. Por el momento no se inició tratamiento.

Comentarios:

El síndrome de Melkersson-Rosenthal debe considerarse ante un paciente con edema orofacial y parálisis facial recurrente y se podría considerar la biopsia de piel y un ciclo de esteroides como tratamiento.

AMPLIANDO EL FENOTIPO DE MUTACIONES EN EL GEN ARX: MUJER CON RETRASO MENTAL Y DIPLEJIA ESPÁSTICA

Soto-Insuga, V.; Blanco-Kelly, F.; Rodrigo Moreno, M.; Lorda-Sánchez, I.; Babín López, L.; Losada Del Pozo, R.; Martínez González, M.; Blanco Rodríguez, M.; Soriano-Guillén, L.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción:

Mutaciones del gen *ARX* (aristaless-related homeobox gene) se relacionan con síntomas variados que incluyen malformaciones del desarrollo cortical, encefalopatías epilépticas, trastornos cognitivos y espectro autista.

Caso clínico:

Niña de 7 años con retraso psicomotor estático moderado-severo tanto en lenguaje (10-15 bisílabos referenciales), en motricidad gruesa-fina y trastorno cognitivo (Colegio Especial). No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés. En la exploración neurológica destacaba microcefalia junto con una hipertonía de miembros inferiores (psoas1/4, aductores2/4, isquiotibiales2/4, tríceps sural3/4) lo que le ocasionaba una limitación para la marcha (desplazamiento de rodillas). Además se observaban ROT patelares y aquíleos aumento de área reflexógena y una respuesta Babinsky bilateral, sin movimientos distónicos. Presentaba asimismo endotropía con nistagmus en resorte y una telarquía prematura fluctuante. No ha presentado crisis epilépticas. Las pruebas complementarias que incluían una resonancia cráneo-medular, electroencefalograma de sueño-vigilia, analítica con perfil metabólico, cariotipo, estudio MLPA de deleciones subteloméricas y la determinación de fenilalanina materna fueron normales. En el estudio del gen *ARX* se objetivó una mutación “de novo” en heterocigosis.

Conclusiones:

Clásicamente se consideraba que la mayoría de los pacientes con trastornos neurológicos por mutaciones en gen *ARX* eran varones, mientras que las mujeres portadoras eran asintomáticas o paucisintomáticas (trastornos psiquiátricos o aprendizaje). El fenotipo es cada vez mayor y son más los casos descritos de encefalopatías epilépticas o retraso mental en mujeres. Este es el primer caso descrito de una niña con diplejía espástica, retraso psicomotor moderado-grave sin epilepsia causado por una mutación en el gen *ARX*.

SINDROME DE MOWAT-WILSON: PRESENTACION DE DOS CASOS

Ruiz Espinoza, C.; García Barcina, M.J.; Fernández Cuesta, M.A.; Sarasola Díez, E.; Sánchez González, E.

Hospital Universitario Basurto, Bilbao

El síndrome de Mowat Wilson (SMW) es un trastorno poco frecuente, caracterizado por fenotipo facial típico, múltiples anomalías congénitas y discapacidad intelectual moderada a severa, causado por mutaciones en el gen ZEB2 (2q22).

En este trabajo presentamos la descripción clínica y molecular de dos casos con SMW

CASO 1

Niña de 3 años y siete meses con hipertelorismo, cejas anchas en llamarada en la parte media, raíz nasal ancha con punta redondeada y columnela prominente, lóbulos de las orejas volteados hacia arriba con depresión central. Presenta microcefalia, agenesia cuerpo calloso, cardiopatía congénita, estreñimiento pertinaz y retraso psicomotor.

El análisis directo del gen ZEB2 permitió la identificación de la mutación c.916+2T>A, que provoca una alteración en el procesamiento del mRNA. Este cambio de novo no ha sido previamente descrito.

CASO 2

Niña con fenotipo muy similar, microcefalia, agenesia parcial del cuerpo calloso y retraso psicomotor

En el gen ZEB2 se ha identificado la mutación c.1648C>T que provoca la aparición de un codón de parada en la posición 550, tampoco descrita en la literatura y que daría lugar a una proteína truncada no funcional.

Conclusión:

Es importante la difusión de las características clínicas del SMW para el reconocimiento de un síndrome poco frecuente y en el que las características faciales establecen el punto de partida del diagnóstico. El estudio molecular permite la confirmación de este diagnóstico y poder ofrecer a la familia el consejo genético adecuado. Aunque se han esbozado relaciones genotipo-fenotipo es necesario profundizar en estas relaciones.

INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE DOWN EN NUESTRA REGIÓN. TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE MOTIVARON SU DERIVACIÓN A UN HOSPITAL TERCIARIO

Ceán Cabrera, L.; Martínez Salcedo, E.; López Expósito, I.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

El síndrome de Down(SD) es la causa más frecuente de retraso cognitivo de origen genético. Los trastornos neurológicos(TN), sin incluir el retraso cognitivo y la hipotonía, son problemas frecuentes y su prevalencia puede llegar hasta el 40%.

Objetivo:

1. Conocer la incidencia del SD en nuestra región.
2. Describir los TN que han motivado la derivación a un hospital terciario.

Pacientes y Métodos:

1. Revisión del número de recién nacidos vivos (RNv) con diagnóstico de SD entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2012.
2. Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se revisaron las historias clínicas de los niños de 0 a 11 años, con diagnóstico de SD, remitidos a la Sección de Neuropediatría entre enero de 2000 hasta enero de 2014.

Resultados:

Incidencia: 1/750RNv. Remitidos: 33 niños, con edad media de 35 meses y discreto predominio masculino (1,4:1). TN más frecuentes: trastornos oculomotores (45,5%), trastornos paroxísticos no epilépticos (36,4%), síndromes epilépticos(SE) (30,3%), trastornos del sueño (21,1%), TEA (12,1%), hipoacusia neurosensorial (12,1%), ACV (9,1%), entre otros. Dentro de los SE, el más frecuente fue el Síndrome de West/Espasmos infantiles(SW/EI) (80%), con retraso diagnóstico medio de 3,5 meses (rango 0,5-9,5meses).

Conclusión:

Los trastornos paroxísticos, en conjunto, constituyen la causa más frecuente de remisión. En el 45% de estos casos puede reconocerse un SE, siendo el más frecuente el SW/EI. Destaca el retraso en el diagnóstico. Mantener un alto índice de sospecha, puede conducir a un diagnóstico y tratamiento precoz de los TN en el SD.

ATROFIA CEREBELOSA PROGRESIVA EN EL SINDROME DE GUILLESPIE

Laña Ruiz, B.; Vaquero Garrido, M.; Navedo De Las Heras, A.; Vélez Galarraga, M.D.R.; Sánchez-Carpintero Abad, R.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

El síndrome de Gillespie es una entidad con baja incidencia, que cursa con aniridia parcial, ataxia cerebelosa no progresiva congénita y retraso mental global. Presenta desde el punto de vista estructural hipoplasia cerebelosa, con especial afectación del vermis.

Caso:

Presentamos a una niña de 2 años que cursó desde el nacimiento con midriasis arreactiva bilateral, como único hallazgo ocular. En los primeros meses de vida se objetivó un desarrollo psicomotor levemente retrasado e hipotonía. A los 7 meses de edad con el inicio de la sedestación se empezó a observar ataxia que persistía a los 13 meses con el inicio de la bipedestación. Se realizó resonancia magnética cerebral a los 7 meses, que resultó normal. La repetición de la prueba a los dos años de edad mostró una atrofia cerebelosa de nueva aparición. El cociente glonal de desarrollo con 2 años es de 58.

Conclusión:

El síndrome de Gillespie es una entidad a tener en cuenta en pacientes con aniridia congénita. Es necesario el seguimiento neurológico para iniciar un tratamiento de estimulación temprana y fisioterapia y paliar el cuadro de ataxia y el retraso psicomotor. Con este caso se describe por primera vez que la afectación cerebelosa es adquirida de forma progresiva y no responde, como se pensaba, a una malformación estructural congénita.

COMUNICACIONES ORALES

CEFALEAS Y MISCELÁNEA

TUMORES INTRAMEDULARES EN NIÑOS: RECONOCER LA SINTOMATOLOGÍA INICIAL. NUESTRA EXPERIENCIA

Velez Galarraga, M.D.R.; Vaquero Garrido, M.; Sánchez-Carpintero Abad, R.; Patiño García, A.; Sierrasesúmaga Ariznavarreta, L.; Narbona García, J.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

Los tumores primarios de la médula espinal son poco frecuentes en la edad pediátrica, representan entre un 1-7% del total de tumores del SNC del niño. Reconocer su sintomatología inicial es necesario para evitar retrasos en el diagnóstico y el tratamiento y mejorar el pronóstico.

Objetivos:

Presentar el cuadro clínico inicial de los niños con tumores intramedulares tratados en nuestro centro, los últimos 30 años.

Método:

Estudio descriptivo, retrospectivo.

Resultados:

Se incluyeron 11 niñas y 5 niños, con una edad media al diagnóstico de 8,4 años y una media de 19 meses desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico. La histopatología fue compatible con 6 ependimomas, 9 astrocitomas y 1 ganglioneuroblastoma. La localización fue bulbo-medular (6 casos), dorso-lumbar (5 casos), cervical (2 casos), dorsal (2 casos), cervico-dorsal (1 caso) y cola de caballo (1 caso). Los síntomas iniciales referían una patología raquídea (torticolis, escoliosis) o medular (alteración de la marcha, afectación de la sensibilidad y/o fuerza) en la mayoría de los casos, 2 pacientes sufrían un dolor abdominal insidioso y otro presentaba ptosis palpebral intermitente. El examen neurológico detectó signos de sufrimiento mielo-radicular en todos los sujetos y la neuroimagen confirmó la existencia del tumor. Todos fueron tratados mediante cirugía y algunos con quimioterapia adyuvante, según el grado de malignidad.

Conclusiones:

La sintomatología de los tumores intramedulares puede ser tan inespecífica como raquialgia y/o abdominalgia; la asociación de torticolis o de envaramiento raquídeo debe levantar la sospecha. Un examen neurológico cuidadoso es fundamental para el diagnóstico precoz.

PARÁLISIS AISLADA DEL SEXTO PAR CRANEAL (PASP) TRAS TRAUMATISMO CRANEAL. A PROPÓSITO DE UN CASO PECULIAR

Fernando Martínez, R.; Castán Larraz, B.; Peralta Rufas, E.; López Pisón, J.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

La causa más frecuente de PASP en la infancia es la traumática, seguida de tumoral, infecciosa e hipertensión intracraneal. Dada la importancia del manejo, se presenta un caso peculiar para su discusión.

Caso:

Niña de 7 años, sin antecedentes de interés, que presenta de forma aguda, tras traumatismo frontal banal, estrabismo convergente de ojo izquierdo, posteriormente bilateral, con diplopia horizontal, sin otros síntomas asociados.

Exploración: endotropía ojo izquierdo con déficit en abducción bilateral. No alteración en agudeza visual, resto de exploraciones normales. Se establece diagnóstico de sospecha de estrabismo paralítico convergente de ojo izquierdo por PASP, con antecedente de traumatismo. Se realizaron fondo de ojo, TC craneal y RM craneo-cervical que fueron normales. Se pautó tratamiento oclusivo alternante diario. En los primeros 10 días de evolución presentó espectacular mejoría con remisión casi completa.

Discusión:

Este caso de PASP tiene especial interés por la instauración aguda, aislada y tan llamativa del estrabismo inmediatamente después del traumatismo frontal banal. En general, ante presencia de PASP, debe sospecharse patología intracraneal y cuando asocie “traumatismos mínimos” es imprescindible descartar un tumor subyacente. En la literatura revisada, el mecanismo por el que un traumatismo produce PASP es por fracturas o HTIC secundaria, sin embargo también encontramos referencia a traumatismos más banales, en concreto frontales, que por contragolpe/cizallamiento causan PASP.

Conclusiones:

PASP es infrecuente en la infancia y se asocia con patologías de muy diverso significado. Nuestro caso fue peculiar por la asociación con un traumatismo frontal aparentemente banal y la evolución espectacular hacia la recuperación.

EPIDEMIOLOGÍA Y DATOS CLÍNICOS DE LA INFECCIÓN POR VRS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL (FIVE)

Rumbao Aguirre, J.M. ⁽¹⁾; Calvo Rey, C. ⁽²⁾; Moreno Pérez, D. ⁽³⁾; Pelaez, M.J. ⁽⁴⁾; Piñeiro Pérez, R. ⁽⁵⁾; Lillo Lillo, M. ⁽⁶⁾; Couceiro Ganzo, J.A. ⁽⁷⁾; Sánchez Forte, M. ⁽⁸⁾; Guillén, S. ⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ⁽²⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid; ⁽⁵⁾ Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital General Universitario de Albacete, Albacete; ⁽⁷⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽⁸⁾ Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería; ⁽⁹⁾ Hospital de Getafe, Madrid.

Objetivos:

Determinar el porcentaje de ingresos por infección por VRS en pacientes con enfermedad neurológica subyacente sobre el total de niños menores de 5 años hospitalizados y comparar las características clínicas.

Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo observacional, multicéntrico nacional, entre diciembre 2011 y marzo 2012. Se definieron como casos aquellos niños con patología neurológica subyacente y como controles los niños sanos hospitalizados por infección VRS (proporción 1/2). Se compararon las características clínicas y la evolución.

Resultados:

Fueron hospitalizados 1753 niños con infección por VRS en el periodo de estudio. De ellos, 225 presentaron enfermedades subyacentes (14,9%), de los que 28 tenían patología neurológica. Los principales cuadros neurológicos fueron: Parálisis cerebral infantil (67,8%), hipotonía pendiente de filiar (14,3%), epilepsia refractaria al tratamiento (7,1%), miopatía 1 (3,5%) y mielomeningocele 1 (3,5%). La edad media de estos pacientes fue de 16,8 meses, significativamente mayor que el grupo control (5,5 meses). No alcanzaron significación estadística en cuanto a la duración del ingreso, necesidad de cuidados intensivos, tratamiento con oxigenoterapia, necesidad de ventilación mecánica y de alimentación por sonda nasogástrica, debido fundamentalmente al número de pacientes de la muestra. Si presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la necesidad de sueroterapia (OR 4,47; IC 95% 1,65-12,11).

Conclusiones:

Un porcentaje significativo de niños hospitalizados por infección VRS con patología de base presentan enfermedad neurológica, con una edad significativamente mayor que el niño sano. Aunque limitados por el tamaño muestral, estos pacientes presentan datos de mayor gravedad respecto al grupo control.

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA SIALORREA EN EL PACIENTE NEUROPEDIÁTRICO

García Ribes, A.; Velerdas Martínez, Z.; Martínez González, M.J.; Olabarrieta Hoyos, N.; Pérez Bascaran, J.; Pacheco Boiso, M.; Martín Gómez, J.I.; Martín Rodríguez, J.C.

Hospital de Cruces, Baracaldo, Bilbao

El babeo se define como la imposibilidad para controlar las secreciones orales y es considerado un fenómeno fisiológico en lactantes. Las causas de babeo son múltiples estando asociado a diferentes patologías neurológicas, el 28% de dichos pacientes presentan babeo (10-37% PCI). Además de su importante incidencia, debemos tener en cuenta su magnitud y repercusiones abordándolo multidisciplinariamente. El manejo del babeo incluye la terapia oral motora, fármacos o toxina-botulínica y tratamientos quirúrgicos. Actualmente, continúa existiendo falta de consenso respecto a que intervenciones son más efectivas.

Objetivo:

Revisar las opciones terapéuticas, evaluar nuestros resultados y plantear un protocolo de manejo del babeo en pacientes neuropediátricos.

Resultados:

23 pacientes neuropediatricos tratados por babeo excesivo. Casi todos con logopedia. Diez han sido tratados con anticolinérgicos (trihexifenidilo/parches de escopolamina), 18 infiltraciones con toxina-botulínica en parótidas y/o submaxilares y 3 sometidos a trasposición de conductos secretores. En nuestra experiencia, el tratamiento con anticolinérgicos solo fue eficaz en un caso. La toxina-botulínica obtuvo respuesta en el 70% basándonos en la reducción de la puntuación obtenida en la escala de sialorrea. Actualmente solo 6 continúan infiltrándose de forma periódica, en el resto no consiguió cumplir las expectativas esperadas. Los tres pacientes quirúrgicos han presentado resultados excelentes. Ninguno de los pacientes tratados en las diferentes modalidades presentó efectos secundarios importantes.

Conclusiones:

Proponemos un protocolo de manejo del babeo escalonado. Comenzar con anticolinérgicos, si no obtenemos resultados o efectos secundarios infiltrar toxina-botulínica y si no hay mejoría y el babeo es incapacitante, pensar en cirugía. En todos los casos, asociar terapia oral motora.

MEDIDAS PREVENTIVAS PARA CEFALEA EN UNA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA. REVISIÓN DE UN AÑO

Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; Salas Salguero, J. ⁽²⁾; Muñoz Cabeza, M. ⁽²⁾; Gutiérrez Aguilar, G. ⁽²⁾; Ortiz Tardío, J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital San Agustín, Linares, Jaén; ⁽²⁾ Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz

Introducción:

Las cefaleas en Neuropediatría suponen en nuestro centro hasta el 10% de las consultas. Tienen características especiales en cuanto a intensidad y repercusión en la vida diaria, por lo que precisan un abordaje especializado.

Objetivos:

Definir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes seguidos por cefalea en consulta. Revisar las medidas preventivas indicadas (medidas generales y farmacológicas). Valorar el grado de cumplimiento y eficacia referida por los pacientes. Propuestas de mejora.

Metodología:

Estudio observacional retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes seguidos en consulta de Neuropediatría por *cefalea*, durante 1 año. Se recogieron variables epidemiológicas y clínicas, medidas preventivas indicadas, cumplimiento de dichas medidas y valoración de eficacia.

Resultados:

87 pacientes consultaron por cefaleas primarias (edad media 9,69 años; mujeres 54%). El 75% cumplía criterios *IHS* para migraña. Al 100% de los pacientes se le habían recomendado medidas generales (hábito sueño, identificar desencadenantes) y realizar calendario de síntomas, pero sólo lo aportaron el 63%. El 57% de los pacientes tenía prescrito tratamiento farmacológico preventivo continuo (69% en subgrupo migraña), los fármacos más usados fueron flunarizina y topiramato. El 82% de los pacientes completó el tratamiento el tiempo indicado.

Comentarios:

Es importante insistir en las medidas no farmacológicas para prevención de crisis. Elaborar el calendario resulta fundamental como medida terapéutica y para valorar respuesta a las medidas indicadas. La mayoría de los pacientes mostraron apego y buena respuesta al tratamiento. Son necesarios en Pediatría estudios prospectivos para establecer la idoneidad de los fármacos utilizados.

DISTRIBUCIÓN MENSUAL DE LOS INGRESOS POR CEFALEA Y FACTORES PRECIPITANTES PSICÓGENOS

Carratalá Marco, F.; Andreo Lillo, P.; García Avilés, B.; Gavilán Martín, C.; Nso Roca, A.P.; Ruíz Miralles, R.M.; Pastor Ferrándiz, L.; Juste Ruíz, M.

Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante

Introducción:

El ingreso por cefalea (IC), está en relación con la intensidad del cuadro y la necesidad de terapia parenteral prolongada. Se han descrito factores físicos ambientales como desencadenante, pero se conoce menos la influencia de los factores psicógenos en la periodicidad de presentación anual.

Objetivos:

Comprobar si existe una periodicidad anual en IC que se pueda asociar a factores precipitantes reconocidos.

Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo del número de pacientes IC (por mes y año) que, cumpliendo los criterios de migraña, cefalea tensional o mixta, son ingresados en la sala de escolares de un servicio de pediatría cabecera de área, desde 2006 hasta 2013 por presentar un cuadro de cefalea aguda que requirió ingreso para tratamiento. Se analiza la tendencia de la presentación, y la frecuencia acumulada por meses en comparación con la frecuencia del número de ingresos acumulados por mes/año en la misma sala. Se analizan en tablas de doble entrada con el módulo Statcalc de Epi Info 7.

Resultados:

Los meses de mayo (n=27; 15.98%; OR=2.13: 1.4-3.25) y de noviembre con 24 (14.2%; OR=1.62-2.53) presentaron frecuencias más altas significativas respecto al resto de los meses. La frecuencia en meses vacacionales (n=40; 29.59%) frente a los lectivos (n=119; 70.41%) resultó significativamente menor (OR= 0.65: 0.47-0.92) para aumentar de nuevo si se comparaban los meses de evaluaciones escolares (noviembre, marzo y mayo) (n=66; 39.05%) frente al resto (n=103; 60.95%) (OR=1.73: 1.27-2.37).

Conclusiones:

Los factores ambientales que influyeron en los IC fueron mayoritariamente de origen psicógeno/tensional.

CEFALEA HEMICRANEAL PAROXÍSTICA: UNA RARA CAUSA DE CEFALEA PRIMARIA EN LA INFANCIA

Hedrerá Fernández, A.; Cancho Candela, R.; González Martín, L.; Salamanca Zarzuela, B.; Domínguez Uribe-Etxeberria, M.; Centeno Malfaz, F.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Introducción:

La cefalea hemicraneal paroxística (CHP) es una cefalea trigémino-autonómica descrita por Sjaastad y Dale en 1974. Los síntomas, reconocidos en la segunda edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas, consisten en ataques breves de dolor intenso unilateral en el recorrido de la rama oftálmica del trigémino, acompañados de signos y síntomas oculofaciales, junto a estricta unilateralidad y su respuesta absoluta a indometacina. La CHP es infrecuente en adultos y excepcional en edad pediátrica

Caso clínico:

Niño de 8 años sin antecedentes patológicos de interés. No antecedentes de cefalea primaria familiar. En los últimos doce meses ha presentado alrededor de veinte episodios de cefalea hemicraneal izquierda, más intensa retrorbitaria, acompañados de edema periorbitario de predominio en párpado inferior de horas de duración, sin acompañarse de síntomas inflamatorios sugerentes de celulitis. No desencadenante aparente. No características migrañosas. Inicialmente se acompañaron de alguna lesión habonosa-urticarial local facial. Estudios alérgicos normales. RMN cerebral normal. Ante la sospecha de CHP se inicia tratamiento con indometacina, que resulta muy efectivo, reduciendo el número de episodios en primer mes hasta su desaparición completa en los seis meses siguientes.

Conclusiones:

Ante un cuadro de cefalea estrictamente unilateral, que se acompaña de signos y síntomas oculofaciales, debe sospecharse una CHP y realizar tratamiento de prueba con indometacina, que, en caso de ser eficaz, confirmará el diagnóstico.

¿EN QUÉ PENSAR ANTE UNA TORTÍCOLIS ADQUIRIDA?

Martínez González, M.; Soto Insuga, V.; Mateos Segura, C.; Fontoira Moyer, E.; Ordoñez González, C.; Rodrigo Moreno, M.; Losada Del Pozo, R.; Babín López, L.; Rodríguez Oyaga, A.

Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción:

Ante una tortícolis aguda en niños debemos plantearnos un amplio diagnóstico diferencial que incluya tanto procesos benignos como contracturas musculares o alteraciones de agudeza visual, como cuadros más complejos como infecciones, traumatismos o tumores del sistema nervioso central.

Caso clínico:

Niña de 7 años que acude por inclinación cervical derecha progresiva desde hace un año sin otra sintomatología neurológica asociada. Aunque se negaba la existencia de un traumatismo previo, el inicio del cuadro coincidió con el desarrollo de actividad deportiva intensiva (gimnasia rítmica). En la exploración destacaba la lateralización e inclinación de cabeza (40°) hacia la derecha irreductible, esternocleidomastoideo (ECM) derecho prominente, junto con inclinación troncular compensatoria. El resto de exploración física y neurológica era normal. Tras una valoración oftalmológica que descartó problemas visuales, se realizó una ecografía cervical que demostró un acortamiento del ECM derecho y un TAC cervical que confirmó una rotación del axis respecto al atlas (subluxación atlo-axoidea). El tratamiento conservador mediante fisioterapia durante 6 meses no fue efectivo por lo que precisó dos intervenciones quirúrgicas posteriores (tenotomía de ECM y halo-chaleco posterior) con evolución favorable.

Conclusiones:

La tortícolis por subluxación atlo-axoidea puede producirse por intervenciones quirúrgicas cervicales, infecciones (síndrome Grisel) o traumatismos como aparentemente sucede en nuestro caso. No es una entidad infrecuente en población infantil, en la que una identificación y tratamiento precoz evita complicaciones neurológicas. En la evaluación inicial de un niño con tortícolis adquirida debemos incluir la búsqueda de un antecedente traumático o infeccioso que nos oriente al diagnóstico de subluxación atlo-axoidea.

ANÁLISIS DE REDES EN EL ESTUDIO DE LA MARCHA DE ESCOLARES CON PARÁLISIS CEREBRAL TIPO DIPARESIA ESPÁSTICA GMFCS II-III

Gómez-Andrés, D.⁽¹⁾; Pulido-Valdeolivas, I.⁽¹⁾; Cinza-González, A.⁽²⁾; Rodríguez-Andonaegui, I.⁽³⁾; Martín-Gonzalo, J.A.⁽³⁾; López-López, J.⁽⁴⁾; Rausell, E.⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ⁽³⁾ Escuela Universitaria de Fisioterapia, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

Introducción:

La marcha se configura a través de relaciones complejas entre movimientos articulares. El análisis de redes puede estudiar conglomerados de parámetros cinemáticos que estructuran la marcha y cómo esas relaciones se alteran en función de la situación neurológica.

Objetivo:

Analizar las propiedades de la marcha como sistema en los escolares diparéticos espásticos (DE) con GMFCS II-III.

Material y método:

Los parámetros seleccionados por Schutte et al., 2000 (16 izquierdos y 16 derechos) fueron medidos (Codamotion, Charnwood Dyn) en 27 escolares sanos, 22 con DE-GMFCSII y 22 con DE-GMFCSIII. Se definió una red para cada grupo (“nodos”: 32 parámetros de marcha; “vínculos ponderados”: coeficientes de Spearman) y se analizaron las propiedades de cada red según Rubinov y Sporns, 2010.

Resultados:

La integración de las redes aumenta con el grado de dependencia. La modularidad es mayor en las redes DE (tienden a aparecer conglomerados de parámetros) pero sin diferencias importantes entre DE-GMFCSII y DE-GMFCSIII. A medida que progresa la dependencia, aumenta la centralidad de los parámetros espaciotemporales y del rango de flexión de cadera. En el grupo DE-GMFCSIII, aparece un nuevo conglomerado que agrupa todas las variables espaciotemporales. Un conglomerado existente en el grupo sano formado por flexión mínima de cadera y anteversión pelviana media desaparece en los grupos de DE.

Conclusiones:

Las propiedades de la red de marcha de la DE divergen de la normalidad y cambian con el grado de dependencia. Los parámetros de marcha se hacen más dependientes entre sí con el aumento de dependencia indicando menor adaptabilidad.

EVOLUCIÓN DE CRANEOSINOSTOSIS INTERVENIDAS EN UN HOSPITAL TERCIARIO

Villar Vera, C.; Alarcón Torres, B.; Lozano Pérez, R.M.; Castelló Pomares, M.L.; Andrés Celma, M.; Pérez Herrezuelo, G.; Miragall Alba, L.; Bordes García, V.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia

Objetivos:

Revisar las características clínicas de los pacientes intervenidos de craneosinostosis, indicaciones quirúrgicas, evolución postoperatoria y desarrollo psicomotor posterior.

Material y métodos:

Se revisan los casos de craneosinostosis intervenida entre enero de 2007 y diciembre de 2011 (n=32), dividiéndose en tres grupos: niños con patología perinatal grave (16), craneosinostosis aislada (12) y craneosinostosis sindrómica (4). Se incluyen datos clínicos, técnica quirúrgica, neuroimagen (ecografía, TAC-3D, RM cerebral con volumetría) y seguimiento entre 2 y 6 años tras la cirugía.

Resultados:

Predominio del sexo masculino con 19 niños (59.3%) y 13 niñas (40.6%). Edad de la intervención quirúrgica entre 3 meses y 3 años. Del grupo de craneosinostosis aislada, 7 casos de trigonocefalia (58.3%), 4 escafocefalias (33.3%) y una plagiocefalia anterior (8.3%). En los que presentaban patología perinatal grave hay 5 trigonocefalias (31.8%), 4 plagiocefalias (25%), 2 escafocefalias (12.5%) y en el resto están afectadas más de una sutura. En el grupo sindrómico, una escafocefalia, una trigonocefalia y los otros dos, afectación múltiple de suturas. No hubo complicaciones mayores de la cirugía, sólo algún problema estético leve. En dos casos se relacionó temporalmente la intervención quirúrgica con el cese de crisis. Se apreció un retraso del lenguaje en 4 niños con craneosinostosis aislada, aunque con buena evolución posterior.

Conclusiones:

Aunque se precisan más estudios, la corrección quirúrgica de la craneosinostosis parece obtener buenos resultados tanto estéticos como en el desarrollo psicomotor, siendo menos evidente en aquellos casos en los que existe una patología de base.

QUISTES SUBARACNOIDEOS ¿SON SIEMPRE UN HALLAZGO CASUAL?

Roncero Sánchez-Cano, I.; Rekarte García, S.; Málaga Diéguez, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Introducción y Objetivos:

Los quistes subaracnoideos (QSA) suponen un hallazgo frecuente neuroimagen. En muchas ocasiones solo precisan seguimiento, sin embargo, debido a su tamaño o a la clínica asociada algunas veces precisan tratamiento quirúrgico. Presentamos 3 casos que recibieron cirugía

Métodos:

Revisión de historias clínicas y neuroimagen de 3 pacientes con QSA que precisaron tratamiento quirúrgico

Resultados:

Caso 1. Niño de 4 años con cefalea progresiva. En la exploración destacaba abombamiento de los huesos del cráneo a nivel temporal izquierdo. La resonancia magnética nuclear craneal (RMNc) mostró, bajo la deformidad del cráneo, un QSA de gran tamaño. Ante el empeoramiento de la cefalea y la asociación de diplopia, se decidió drenaje quirúrgico.

Caso 2: niño de 11 años con cefalea pulsátil y alteración campimétrica. La RMNc mostró un gran QSA frontal. Inicialmente se siguió actitud expectante. A los 2 meses ingresó por debut de epilepsia focal sintomática a dicho quiste, por lo que se realizó drenaje del mismo.

Caso 3. Lactante de 12 meses que ingresa por crisis parciales complejas. En estudio de video EEG se objetivó lentificación parietotemporal derecha. En RMNc se encontró a nivel frontal de dicho hemisferio un QSA voluminoso que fue drenado. Los tres pacientes no presentaron complicaciones quirúrgicas importantes y sus síntomas se vieron aliviados tras la cirugía

Conclusiones:

A pesar de la posible morbilidad asociada al abordaje quirúrgico de estos quistes, ésta quedaría justificada cuando originan clínica neurológica, como es el caso de los 3 pacientes que presentamos

EPILEPSIA SINTOMÁTICA ASOCIADA A TUMORES SNC EN PEDIATRIA, REVISION DE CASOS EN LOS ULTIMOS 15 AÑOS

Calvo Medina, R.; Moreno Medinilla, E.; Madrid Rodríguez, A.; Mora Ramírez, M.D.; Martínez Anton, J.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

Introducción y objetivos:

Describir el comportamiento de las crisis epilépticas en una serie amplia de tumores del SNC según los datos obtenidos durante un periodo de 15 años en un hospital terciario

Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo en pacientes diagnosticados de epilepsia asociada a tumor del SNC en la edad pediátrica en ese periodo.

Resultados:

Se analizaron de 272 pacientes con tumores del SNC. De ellos 29 debutaron con crisis epilépticas, y otros 18 las presentaron a lo largo del seguimiento. crisis más frecuente: parciales complejas. también se recogen 3 casos de status epiléptico, un debut con espasmos infantiles. En el EEG al ingreso 13 pacientes presentaban foco coincidente con la localización del tumor, en 10 no existía correlación EEG/neuroimagen (sobre todo en localizaciones fosa post y intraventriculares, asociados a Htic.) en 9 el eeg fue normal. La localización tumoral fue supratentorial en 81%. Tras la resección tumoral que se realizó en 26 de los pacientes presentaron mejoría evidente 70% con desaparición o reducción de las crisis en un periodo de seguimiento que en alguno de los casos llega a más de 5 años

Conclusiones:

La epilepsia es un síntoma poco frecuente en el diagnóstico de procesos expansivos intracraneales en niños. La forma habitual de presentación es como crisis parciales, la aparición de estas en un paciente previamente sano obliga a la realización de neuroimagen, en especial si se asocia a déficit neurológico. Estas crisis son en muchos casos un proceso circunstancial que desaparece tras actuar sobre el foco expansivo, por lo que es discutible el uso profiláctico de anticonvulsivantes.

COMUNICACIONES ORALES

EPILEPSIA II

ALUCINACIONES EN NIÑOS

Laña Ruiz, B.; Navedo De Las Heras, A.; Vélez Galarraga, M.D.R.; Vaquero Garrido, M.; Sánchez Carpintero Abad, R.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

Las alucinaciones son un efecto secundario conocido, aunque infrecuente, de la toma de fármacos antiepilépticos (FAE). Describimos una serie de 8 pacientes entre 3 y 17 años que presentaron alucinaciones por toma de FAE.

Material:

Padecían los siguientes tipos de epilepsia: idiopática generalizada(3), rolándica benigna de la infancia(2), epilepsia focal (2) y multifocal no clasificada. En 6 casos las alucinaciones aparecieron con la toma de levetiracetam, los restantes con la toma de zonisamida (1) y lamotrigina (1). Las alucinaciones fueron auditivas y visuales en 5 casos y auditivas en 3. Cinco fueron nocturnas y produjeron miedo intenso al niño. Como patología concomitante a la epilepsia presentaban: TDAH (2), ansiedad(3) y déficit cognitivo leve (2). En 6 casos las alucinaciones cedieron con la retirada completa del FAE. En uno de los pacientes los efectos secundarios cedieron con una disminución de dosis y posteriormente volvieron a aparecer cuando se volvió a aumentar. En el caso restante las alucinaciones cedieron al retirarse conjuntamente el FAE y el metilfenidato.

Conclusión:

Los efectos secundarios psicóticos de la toma de FAE son infrecuentes pero tienen un gran impacto en la calidad de vida del paciente. En el caso de los niños, es especialmente importante tenerlos en cuenta por sus dificultades en la descripción de los síntomas y la frecuente aparición de los mismos en las horas del sueño, pudiendo plantear confusión con pesadillas. En todos los casos la retirada del FAE o la disminución de su dosis lleva a la remisión completa de las alucinaciones.

EL HAMARTOMA HIPOTALÁMICO COMO CAUSA INFRECUENTE DE CRISIS EPILÉPTICAS EN LA INFANCIA: REVISION DE NUESTRA EXPERIENCIA RECIENTE

Lalchandani Lalchandani, D.S.; Martín Viota, L.; Arango Sancho, P.; Duque Fernández, R.; López Mendoza, S.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife

El hamartoma hipotalámico es una malformación no neoplásica que se asocia a síntomas neurológicos y/o endocrinos. Su localización habitual es entre el receso infundibular y los cuerpos mamilares. Tiene una prevalencia en la edad pediátrica de 1-2 casos/100.000 habitantes y la forma más frecuente de presentación es de manera esporádica, aunque puede presentarse excepcionalmente formando parte del Síndrome de Pallister-Hall.

La principal característica del hamartoma hipotalámico es su capacidad epileptogénica intrínseca por la presencia de unos pequeños grupos neuronales GABAérgicos que originan crisis de manera espontánea. Ello se traduce en uno de los síntomas más frecuentes y característicos de esta tumoración que son las crisis gelásticas y/o dacrísticas, frecuentemente acompañadas de semiología autonómica y movimientos orofaciales. Este tipo de crisis no suelen ser detectada en los estudios electroencefalográficos y el tratamiento con fármacos antiepilépticos es poco efectivo. Aunque estos síntomas son muy característicos, el espectro clínico es muy amplio, oscilando desde formas asintomáticas que se descubren de manera casual, a otras formas donde se expresan síntomas endocrinos, como puede ser la pubertad precoz que puede presentarse de manera aislada o acompañando a las crisis epilépticas anteriormente mencionadas y al deterioro cognitivo y del comportamiento que pueden presentar estos pacientes.

En el presente trabajo presentamos dos pacientes de 2 y 4 años afectos de hamartoma hipotalámico con diferente clínica al debut.

RECURRENCIA TARDÍA EN PACIENTE CON ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA DURANTE EL SUEÑO

Prados Alvarez, M. ⁽¹⁾; Martín Del Valle, F. ⁽²⁾; Delgado Ledesma, F. ⁽¹⁾; Pulido Ovalle, E. ⁽¹⁾; Navarro Romero, J.P. ⁽³⁾; Díaz Negrillo, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario Torrejón, Torrejón, Madrid; ⁽³⁾ Hospital de Torrevieja, Torrevieja, Alicante

Niño sano que a los 6 años presenta crisis nocturnas con semiología de epilepsia benigna rolándica controladas con antiepilépticos (FAES). Al año reaparecen las crisis, con foco frontocentrotemporal con mal control (valproico, topiramato lamotrigina, clobazam). Seis meses después inicia patrón de punta onda continua durante el sueño lento (POCS), se introduce terapia con corticoesteroides 3 meses, normalizándose el trazado. Adecuado control de crisis, asintomático salvo leve clínica inatencional. Dos años después reaparecen las crisis con semiología parcial y baja frecuencia. Registros eléctricos en vigilia y sueño normales durante un año cuando reaparece el trazado de POCS generalizado. Presenta bajo rendimiento académico, dificultades en comprensión lectora y sintomatología afectivo-conductual. Se reinicia tratamiento corticoideo, manteniéndolo en pauta descendente hasta 12 meses. Desaparición de las crisis y mejoría progresiva del trazado hasta su normalización a los 6 meses de tratamiento. Persistencia de sintomatología inatencional, dificultades escolares y labilidad emocional tras resolución eléctrica.

Conclusiones:

Los síndromes epilépticos con POCs pueden ocasionar un deterioro cognitivo y conductual importante. El tratamiento debe lograr la normalización eléctrica y no sólo el control de crisis, existiendo una ventana terapéutica. Los FAEs son eficaces para el control de crisis pero no siempre para revertir la POCs. El tratamiento con corticoides parece ser más eficaz, pero durante menos de 6 meses aumenta el riesgo de recurrencia, como en nuestro caso. Nuestro paciente presentó una recurrencia muy tardía, tres años después del primer episodio, ensombreciendo más su pronóstico neurocognitivo. Además de un tratamiento precoz es necesaria una vigilancia, incluso años después.

PACIENTE CON COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA Y EPILEPSIA REFRACTARIA CONTROLADA CON ESTIMULADOR DEL NERVIOS VAGO

Hortigüela Saeta, M.M.; Ruiz- Falcó Rojas, M.L.; Cantarín Extremera, V.; Villalobos Reales, J.; Duat Rodríguez, A.; Jiménez Echevarría, S.; Puertas Martín, V.; Carreras Sáez, I.; Carral Domínguez, J.; Bernardino Cuesta, B.; Maraña Pérez, A.I.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad multisistémica autosómica dominante causada por la mutación en uno de los genes TSC1/TSC2. El 80-90% de los pacientes con CET presentan epilepsia, siendo aproximadamente la mitad de estas refractarias al tratamiento farmacológico. El tratamiento de primera línea son los fármacos antiepilépticos seguidos de cirugía de la epilepsia. El tratamiento con estimulador del nervio vago puede ser una opción segura y efectiva en aquellos pacientes no candidatos a cirugía de la epilepsia.

Caso clínico:

Niña de 10 años en seguimiento en neuropediatría por CET. Presenta manchas hipocrómicas desde el nacimiento; a los veinte meses de vida en contexto de crisis epiléptica se realiza resonancia magnética craneal encontrándose varios túberes corticales realizándose el diagnóstico de CET. Desde ese momento evoluciona hacia una epilepsia refractaria a tratamiento. Posteriormente se valora cirugía de la epilepsia que se rechaza por presentar varios focos de descarga. A los cinco años de edad se coloca estimulador del nervio vago quedándose sin crisis a los tres meses de su implantación. Actualmente continúa sin crisis con video-electroencefalogramas normales y sin alteraciones neuropsiquiátricas asociadas. Presenta controles normales a nivel cardiológico, oftalmológico y renal mostrando únicamente múltiples túberes cortico-subcorticales y nódulos subependimarios sin criterios de astrocitoma subependimario de células gigantes.

Conclusiones:

En pacientes con CET y epilepsia refractaria no tributaria a tratamiento quirúrgico, es conveniente considerar implantar un estimulador del nervio vago ya que está demostrada su eficacia en la reducción de crisis epilépticas y en la mejoría cognitivo-conductual de estos pacientes.

SINDROME DE DOOSE Y EPIELPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA DE LA INFANCIA, REVISIÓN DE NUESTRA CAUSÍSTICA

Villacieros Hernández, L.; Martínez Cayuelas, E.; Ceán Cabrera, L.; Martínez Salcedo, E.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia

Introducción:

Revisamos dos síndromes epilépticos idiopáticos: la epilepsia con crisis mioclónico-astáticas o síndrome de Dose (EMA) y la epilepsia mioclónica benigna de la infancia (EMBI).

Objetivos:

Conocer la epidemiología e historia natural de pacientes diagnosticados de EMA y EMBI en nuestra comunidad.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo, 16 pacientes con diagnóstico de EMA y 9 con EMBI. Se analizaron las historias clínicas y se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y electroencefalográficos.

Resultados:

Varones/mujeres: EMA:9/7, EMBI:7/2. Antecedentes familiares de epilepsia: EMA:5, EMBI:4, de crisis febriles: EMA:2, EMBI:0. Antecedentes personales de crisis febriles: EMA:5, EMBI:2. Edad media primera crisis: EMA:32, EMBI:23 meses. Localización crisis mioclónicas (orden de frecuencia): EMA: Masivas con ataques de caída, caídas de cabeza, axorizomielicas, aisladas de miembros superiores. EMBI: Sutiles con parpadeo, axorizomielicas, aisladas de miembros superiores, caídas de cabeza. Otros tipos crisis: EMA:6. EMBI: 4. EEG convencional alterado: EMA:50%. EMBI:33,3%. VideoEEG prolongado alterado: EMA:70%. EMBI:89%. Buena respuesta al valproato: EMA:75%, EMBI:67%. Politerapia: EMA:25%, EMBI:33%. Control de crisis: 100%. Evolución: déficit cognitivo: EMA:5, EMBI: 0. Problemas aprendizaje: EMA:3, EMBI:2. Trastorno lenguaje: EMA:6, EMBI:1. Alteración comportamiento: EMA:4, EMBI:1.

Conclusiones:

Nuestros datos muestran que EMA y EMBI son dos síndromes epilépticos bien diferenciados. La mayoría de los pacientes con EMBI tuvieron un buen resultado respecto a control de crisis y aspectos neuropsicológicos. En los pacientes con EMA, el porcentaje de pacientes con mala evolución no es tan elevado como se refiere en la bibliografía. El vídeoEEG es primordial por la sutileza de las mioclonias en ocasiones.

CRISIS CONVULSIVAS EN URGENCIAS: REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA

Sáez Sánchez, A. ⁽¹⁾; Ortega Rodríguez, M. ⁽¹⁾; Onsurbe Ramírez, I. ⁽¹⁾; Cerdán Oncala, S. ⁽¹⁾; Sanz Zafrilla, E. ⁽¹⁾; Malagón Ruiz, S. ⁽²⁾

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete

Introducción:

Las convulsiones son un motivo de consulta frecuente en Urgencias de Pediatría.

Objetivos:

Analizar el perfil epidemiológico del paciente que consulta por ese motivo.

Material y método:

Estudio descriptivo de las convulsiones atendidas en Urgencias del 01/01/2013 al 01/01/2014.

Criterios de inclusión: pacientes en los que se confirmó fenómeno epileptogénico clínico. Variables estudiadas: edad, sexo, primer episodio, patología de base, tipo de crisis, tratamiento en Urgencias, hospitalización, realización de EEG y/o neuroimagen, derivación a consulta y tratamiento de mantenimiento.

Resultados:

Se incluyeron 126 pacientes del total que consultan (26.549). Edad media de 3,5 años (rango 3 días - 13 años). El 63% eran varones. En el 62% era el primer episodio. El 23% de los pacientes presentaban patología epileptogénica de base. Si nos referimos al tipo de crisis, las más frecuentes fueron las febriles (42.8%). El 24.6% precisa tratamiento en Urgencias para yugular la crisis. El 46% ingresa, derivándose a Consulta el 63.4% (incluyendo los derivados desde urgencias y hospitalización); se realizó EEG en todos estos pacientes (80), presentando alteraciones significativas en el 60%. Se indicó estudios de neuroimagen en el 36%, con hallazgos patológicos en el 49%. Requieren tratamiento de forma habitual un 34%.

Conclusiones:

En nuestro estudio, el tipo de crisis más frecuente fueron las febriles. La mayoría de las convulsiones no precisaron tratamiento en el momento agudo, siendo una minoría los pacientes con tratamiento anticonvulsivante habitual. La mayoría no presentaba alteraciones en la neuroimagen. Requirieron ingreso un bajo porcentaje de pacientes.

REVISIÓN DE 10 AÑOS DE SÍNDROME DE WEST EN NUESTRO CENTRO: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y EVOLUTIVO

Fernández García, M.Á.⁽¹⁾; Cajaraville Martínez, S.⁽¹⁾; Pablos Sánchez, T.⁽²⁾; Suárez García, F.⁽¹⁾; Martínez Barjas, C.M.⁽¹⁾; Felgueroso Juliana, B.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera - Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña; ⁽²⁾ Hospital Quirón A Coruña, A Coruña

Introducción:

El síndrome de West (SW) es una encefalopatía epiléptica de presentación clínica en la edad de lactante en forma de espasmos, asociando un trazado EEG de hipsarritmia y una detención del desarrollo psicomotor.

Objetivos:

Describir las características clínicas de los niños/as diagnosticados de SW en los últimos 10 años en nuestro centro. Evaluar el tratamiento empleado, la respuesta terapéutica y las variables influyentes en la evolución posterior.

Material y método:

Estudio observacional descriptivo con seguimiento retrospectivo de los niños/as diagnosticados de SW en nuestro centro entre los años 2000 y 2010.

Resultados:

Se identificaron 24 casos de SW en el período señalado. La edad media al diagnóstico fue de 6 meses, predominando la etiología sintomática en el 70% de los casos (destacando la encefalopatía hipóxico-isquémica como causa predominante). Se emplearon Vigabatrina y Prednisona oral como tratamientos de primera línea, con una remisión completa en monoterapia en el 18% y 54% de los casos, respectivamente. Hemos valorado la evolución según el desarrollo de otras formas de epilepsia y el grado de retraso psicomotor, siendo la etiología y los antecedentes personales los factores más determinantes (sin diferencias significativas según el tratamiento recibido ó la respuesta farmacológica inicial).

Conclusiones:

Nuestra experiencia es superponible a lo publicado anteriormente en la literatura acerca de la etiología y respuesta al tratamiento del SW. Aportamos datos y analizamos los factores de mal pronóstico para el desarrollo de otras epilepsias y la asociación de retraso psicomotor.

SÍNDROME DE KLÜVER-BUCY TRAS RESECCIÓN TEMPORAL EN COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Boronat Guerrero, S. ⁽¹⁾; Newberry, P. ⁽²⁾; Thiele, E. ⁽²⁾

⁽¹⁾ *Hospital Vall d'Hebron, Barcelona;* ⁽²⁾ *Massachusetts General Hospital, Boston*

El síndrome de Klüver-Bucy es un infrecuente trastorno de comportamiento que suele aparecer tras una lesión bitemporal aguda. La sintomatología principal consiste en compulsión para examinar objetos oralmente, hipersexualidad, placidez, hipermetamorfosis (impulso irresistible a inspeccionar cualquier cosa que aparece a la vista), agnosia visual y problemas de memoria. Es más frecuente en adultos que en niños. Presentamos el caso de un niño afecto de complejo esclerosis tuberosa, el cual, tras resección temporal izquierda por epilepsia refractaria, presentó un síndrome de Klüver-Bucy. A propósito del caso presentamos una revisión de los casos pediátricos de este síndrome publicados hasta el momento.

AUSENCIA DE RESPUESTAS EVOCADAS AUDITIVAS DE ESTADO ESTABLE EN NIÑOS CON DRAVET

Sánchez-Carpintero, R.; Urrestarazu, E.; Cieza, S.; Alegre, M.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

Alrededor del 80% de pacientes con Dravet tienen alteraciones en el gen SCN1A, que codifica la proteína α -1 de los canales de sodio voltaje-dependientes. Estos canales son importantes en la generación de actividad oscilatoria cerebral gamma. El objetivo del trabajo es el estudio de respuestas evocadas auditivas de estado estable en niños con Dravet.

Sujetos y Métodos:

Reclutamos 9 niños con síndrome de Dravet y 10 controles con epilepsias de otra etiología. En ambos grupos se buscaron respuestas de estado estable mediante la aplicación de un tono modulado en amplitud (chirp) mediante un senoide, cuyas frecuencias se incrementan de forma lineal de 1 a 120 Hz. Las respuestas evocadas se analizaron mediante transformadas de tiempo-frecuencia.

Resultados:

En los niños con Dravet no se detectaron incrementos de actividad oscilatoria a 40 Hz, a diferencia de los niños con otros tipos de epilepsia en los que se obtuvieron respuestas de máxima amplitud a 40 Hz y en el rango 80-120 Hz, como suele hallarse en sujetos sanos.

Conclusiones:

Las respuestas auditivas de estado estable están ausentes, o al menos gravemente afectadas, en niños con Dravet. Este hallazgo sugiere una alteración global de los mecanismos involucrados en la generación de actividad oscilatoria cerebral. La presencia de la epilepsia en sí o el tratamiento con fármacos antiepilépticos, no explican esta alteración lo cual sugiere un papel importante de la propia canalopatía.

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA PRE- Y POSTQUIRÚRGICA EN UNA PACIENTE EPILÉPTICA PEDIÁTRICA

Pomar, J. ⁽¹⁾; Andrés, P. ⁽¹⁾; Pico, G. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Grupo de Investigación Neuropsicología y Cognición, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición permanente para generar crisis epilépticas y por las consecuencias cognitivas, psicológicas y sociales asociadas.

El **objetivo** de este estudio fue realizar una evaluación neuropsicológica a una niña de 9 años de edad, diagnosticada de epilepsia del lóbulo temporal medial secundaria a un ganglioglioma del hemisferio izquierdo. El tumor afectaba a la circunvolución parahipocampal y en menor grado al giro fusiforme, así como a la amígdala y la cabeza del hipocampo. La paciente fue operada para la resección del tumor, realizándose una evaluación pre- y postquirúrgica (aproximadamente 6 meses después de la intervención). Se administraron tests de inteligencia verbal y procedimental, velocidad de procesamiento, atención y funcionamiento ejecutivo entre otros.

Los **resultados** mostraron ganancias y pérdidas cognitivas. A nivel de los beneficios postquirúrgicos, los resultados revelaron una mejora de la velocidad de procesamiento y de las funciones ejecutivas y atencionales. A nivel de las pérdidas se observó un decremento en comprensión verbal, razonamiento perceptivo y CI no verbal. También se observó un empeoramiento de la capacidad de almacenamiento en memoria a corto plazo (bucle fonológico y agenda visoespacial).

En **conclusión**, los resultados sugieren que los beneficios clínicos de la intervención quirúrgica son de mayor envergadura que las pérdidas. Una evaluación a largo plazo permitirá también determinar el verdadero impacto en las funciones cognitivas a largo plazo. A nivel teórico, los resultados son también congruentes con la hipótesis de una mayor lateralización de las habilidades lingüísticas que de las habilidades visuo-perceptivas.

ENCEFALITIS CON CRISIS REFRACTARIAS Y STATUS EPILEPTICO ASOCIADO A ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR GABA_A: SERIE DE CASOS, IDENTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO Y ANÁLISIS DEL EFECTO DE LOS ANTICUERPOS

Armangue, T. ⁽¹⁾⁽²⁾; Petit-Pedrol, M. ⁽¹⁾; Bataller, L. ⁽³⁾; Peng, X. ⁽⁴⁾; Raspall-Chaure, M. ⁽⁵⁾; Martínez-Hernández, E. ⁽²⁾; Graus, F. ⁽²⁾; Balice-Gordon, R. ⁽⁴⁾; Davis, R. ⁽⁵⁾; Dalmau, J. ⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Materno infantil Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽³⁾ Hospital Universitari Politècnic La Fe, Valencia; ⁽⁴⁾ Department of Neuroscience, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ⁽⁵⁾ Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; ⁽⁶⁾ ICREA a Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y University of Pennsylvania, Barcelona (Spain) and Philadelphia (USA)

Objetivos:

Determinar la presencia de anticuerpos y su diana antigénica en pacientes con encefalitis asociada a crisis epilépticas y/o status epilepticus de sospecha autoinmune

Métodos:

Estudio retrospectivo observacional clínico e inmunológico durante un período de 5 años. Estudio del LCR y suero de 140 pacientes con encefalitis, crisis epilépticas o status epiléptico y anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal desconocidos, y de grupos controles (400 pacientes), mediante técnicas de inmunohistoquímica, inmunoprecipitación, ensayo en células transfectadas (CBA) y análisis del efecto de los anticuerpos en cultivos disociados de neuronas hipocampales de rata

Resultados:

La inmunoprecipitación del suero de dos pacientes índice (16 y 40 años respectivamente) identificó el receptor GABA_A como antígeno diana de los anticuerpos de los pacientes. Mediante CBA transfectadas con las subunidades alfa1/beta3 del receptor se identificaron altos títulos en suero y LCR de estos anticuerpos en 4 pacientes adicionales. Los 6 (3-63 años) presentaron status epiléptico o epilepsia partialis continua, signos inflamatorios en la RM y LCR. De forma adicional se identificaron 12 pacientes con títulos bajos entre diferentes grupos de patología control (4 stiff-person, 2 opsoclonus-mioclónus, 6 encefalitis) pero no en controles sanos. En 12/15 pacientes la recuperación fue completa (3) o parcial (9) y 3 murieron. En cultivos de neuronas se demostró que los anticuerpos de los pacientes causan una reducción selectiva de los clusters de receptores GABA_A en la sinapsis

Conclusión:

Altos títulos de anticuerpos contra el receptor GABA_A en suero y LCR asocian a encefalitis con crisis refractarias y status epiléptico potencialmente tratable

COMUNICACIONES ORALES

EPISODIOS PAROXÍSTICOS

MIGRAÑA HEMIPLÉJICA FAMILIAR : A PROPÓSITO DE UN CASO

Jiménez Marina, L.; Pérez Fuertes, E.; González Santiago, P.; Gómez Carrasco, J.Á.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Introducción:

La migraña hemipléjica es una variante infrecuente de migraña con aura caracterizada principalmente por déficit sensitivo-motor transitorio. El subtipo denominado migraña hemipléjica familiar (MHF) es una canalopatía que se transmite con herencia autosómica dominante, con penetrancia variable.

Caso clínico:

El primer caso se trata de un varón, sin antecedentes personales de interés, que presenta un primer episodio a los 7 años de edad consistente en parestesias en miembros superiores, hemiparesia derecha y afasia de 15 minutos de duración que se resolvió sin ningún déficit y sin presentar cefalea posterior. Como antecedentes familiares, cabe descartar que la madre y la tía del paciente presentaban episodios de déficit sensitivo-motor con síntomas visuales seguidos de migraña. Además, la prima por rama materna del paciente posteriormente ha estado en estudio por crisis comiciales y migraña con aura atípica, siendo los primeros episodios de déficit sensitivo y hemiparesia sin cefalea. Tras descartarse en nuestros pacientes la etiología infecciosa, lesiones expansivas y vasculares del sistema nervioso central, los antecedentes familiares y la evolución han hecho sugestivo el diagnóstico de migraña hemipléjica familiar. Los pacientes han presentado en su evolución episodios de migraña con aura típica y sin aura, controlados con tratamiento con Topiramato y Ácido valproico. En la actualidad están pendientes de resultado del estudio genético.

Conclusión:

Un cuidadoso diagnóstico diferencial de otras etiologías, la historia familiar, y la evolución son claves para el diagnóstico de estos pacientes, siendo recomendable la confirmación con estudio genético.

IMPORTANCIA DE LOS EPISODIOS PAROXÍSTICOS EN LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL EN UNA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA

Conejo Moreno, D.; Hortigüela Saeta, M.M.; Hernández Frutos, E.; Pérez Santaolalla, E.; Portugal Rodríguez, R.; Angulo García, M.; Urquiza Físico, J.L.

Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Introducción:

El diagnóstico de epilepsia, en ocasiones, es difícil, y con frecuencia es confundido con otros tipos de trastornos que cursan de forma episódica. Objetivos: Análisis descriptivo de los datos más relevantes de la primera visita a una consulta de neuropediatría de los pacientes remitidos por presentar episodios paroxísticos.

Pacientes y método:

Se estudiaron los pacientes nuevos remitidos a la consulta de neuropediatría por presentar episodios paroxísticos desde el 1 de Julio de 2011 al 30 de Junio de 2012. El total de niños valorados fue 92. Se analizaron las variables: sexo, edad, antecedentes; procedencia y destino; pruebas complementarias; tratamiento y diagnóstico.

Resultados:

El motivo de consulta más frecuente de todos los pacientes remitidos a la consulta fueron los episodios paroxísticos; 92 de 368 (25%). Más del 70% de los pacientes fueron remitidos desde atención primaria. El 28,3% fueron diagnosticados de epilepsia, el 3,3% de crisis febriles y el 68,5% de trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE). Dentro de los TPNE el diagnóstico más frecuente fueron los síncope (25,4%), seguidos de los tics (14,3%). Se realizó electroencefalograma en el 59,8% y no se realizaron pruebas complementarias al 30,4%. El 26,1% de los niños fueron dados de alta en la primera visita y un 31,5% tras los resultados iniciales.

Conclusiones:

Los TPNE son un motivo frecuente de consulta, angustian al entorno familiar y pueden confundirse con crisis epilépticas. La anamnesis detallada es la herramienta fundamental para el diagnóstico de los TPNE. Únicamente cuando existen dudas razonables es aconsejable realizar una monitorización vídeo-EEG.

TRASTORNO PAROXÍSTICO NO EPILÉPTICO EN LA CONSULTA: IMPACTO ECONÓMICO-ASISTENCIAL

Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; Salas Salguero, J. ⁽²⁾; Muñoz Cabeza, M. ⁽²⁾; Gutiérrez Aguilar, G. ⁽²⁾; Ortiz Tardío, J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital San Agustín, Linares, Jaén; ⁽²⁾ Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz

Introducción:

Los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) son valorados frecuentemente en Neuropediatría. Para su diagnóstico lo esencial es una adecuada anamnesis, insistiendo en la identificación de factores precipitantes y descripción precisa del evento. Sin embargo, en la práctica recurrimos con frecuencia a exámenes complementarios para apoyar el diagnóstico.

Objetivos:

Cuantificar el volumen de niños valorados con diagnóstico final de TPNE. Definir los más prevalentes. Cuantificar las pruebas complementarias solicitadas, consultas generadas y hacer una estimación de gasto sanitario. Propuestas para mejorar.

Metodología:

Estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de historias de pacientes valorados en consulta de Neuropediatría cuyo diagnóstico final fue TPNE (1 año).

Resultados:

Recogimos un total de 56 pacientes (6% de toda la consulta). Hasta 22 pacientes habían consultado en Urgencias, 7 habían estado ingresados y 39 fueron valorados previamente en consulta de Pediatría General. Los TPNE más prevalentes fueron: síncope/presíncope (13), tics motores (7), espasmo del llanto (7), vértigo paroxístico (6), terrores nocturnos (4), tortícolis paroxística (3). Las pruebas más solicitadas habían sido EEG (38), neuroimagen (19), estudio cardiológico ECG+Ecocardiografía (15), analítica (16). También se solicitaron estudio Holter-24h; polisomnografía, ecografía, pH-metría, poligrafía respiratoria e interconsultas a Salud Mental, ORL y oftalmología. Estimamos un gasto medio de 1.290 euros/paciente.

Comentarios:

Consideramos las dudas diagnósticas y la ansiedad familiar factores fundamentales que pueden justificar el elevado número de consultas y pruebas solicitadas. Formación en los principales TPNE y disponer de más tiempo en consulta pueden ser elementos a mejorar. La visualización directa de episodios (vídeos) resulta de gran utilidad.

EL MIOCLONUS FEBRIL, MANIFESTACIÓN BENIGNA POCO CONOCIDA SECUNDARIA A UN PROCESO FEBRIL

López Lafuente, A. ⁽¹⁾; García-Navas, D. ⁽¹⁾; Cano Plasencia, R. ⁽²⁾; García Flores, C. ⁽²⁾; Llanos Alonso, N. ⁽¹⁾; Tort I Cartrò, C. ⁽¹⁾; Izquierdo Martín, A. ⁽¹⁾; Martín Fernández, R. ⁽¹⁾; Pérez Muñoz, S. ⁽¹⁾; López Rodríguez, M.J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Servicio de Neurofisiología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Introducción:

El mioclonus febril es un síntoma neurológico benigno que ocurre muy raramente en los niños durante un proceso febril. No lo hemos encontrado descrito en los manuales de pediatría ni de neuropediatría y solo hemos encontrado 8 publicaciones en la literatura. Presentamos un niño con mioclonus febril durante el sueño.

Caso-Clinico:

Niño de 24 meses remitido por haber presentado a los 10, 18 y 24 meses coincidiendo con fiebre de 40°C, mioclonías de extremidades en el sueño durante toda la noche. Ha presentado otros episodios febriles sin mioclonías. No antecedentes familiares de crisis febriles ni epilepsia. Padres y hermana de 5 años, sanos. Antecedentes personales: Embarazo y parto normal. PRN 3690gr. T 50cm. PC 36cm. Desarrollo psicomotor normal. Exploración Física: Peso P50-75. Talla P75-90. PC: 0,5cm>P97. Exploración neurológica normal. Pruebas complementarias: EEG basal y sueño: normal. Evolución: Presentó un episodio de mioclonías del sueño afebril a los 27 meses. EEG control normal. Último episodio de mioclonías del sueño febriles a los 33 meses. EEG crítico: mioclonias de sueño atípicas por su gran expresividad, no se acompañan de alteraciones EEG. Al presentar un episodio de mioclonias del sueño afebril y tener macrocefalia, decidimos realizar una IRM cerebral (normal) y hacer seguimiento evolutivo.

Conclusiones:

El reconocimiento del mioclonus febril como un síntoma benigno, en niños sanos y con adecuado DPM, evita la realización de estudios complementarios innecesarios y costosos y permite poder tranquilizar a los padres. No hemos encontrado en la literatura la asociación de mioclonias del sueño febriles y afebriles.

TRASTORNOS PAROXÍSTICOS CON DESENLACE CARDIOLÓGICO A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Hortigüela Saeta, M.M.; Cantarín Extremera, V.; Ruiz-Falcó Rojas, M.L.; Tamaríz- Martel Moreno, A.; Duat Rodríguez, A.; Villalobos Reales, J.; Jiménez Echeverría, S.; Puertas Martín, V.; Carreras Sáez, I.; Bernardino Cuesta, B.; Domínguez Carral, J.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

Los episodios paroxísticos son motivo de consulta usual en unidades de neuropediatría, siendo más frecuentes los episodios paroxísticos no epilépticos. La recogida de antecedentes familiares y personales junto con una correcta anamnesis del episodio son de gran utilidad para realizar un adecuado diagnóstico diferencial.

Caso clínico:

Niño de dos años derivado por epilepsia. Presenta desde los dos meses de vida episodios paroxísticos consistentes en pérdida de conciencia, hipotonía global y revulsión ocular de escasa duración con posterior periodo postcrítico. Como antecedentes de interés presenta un retraso del lenguaje secundario a una hipoacusia neurosensorial bilateral. El segundo caso es una niña de cuatro años en seguimiento por el servicio de ORL por una hipoacusia neurosensorial bilateral; desde dicho servicio se deriva a neuropediatría para estudio por realización de episodios de pérdida de conciencia brusca asociada a hipertensión. En ambos casos se inició tratamiento antiepiléptico por sospecha de epilepsia. Posteriormente se realizó interconsulta a cardiología donde se objetivó intervalo QT largo en el electrocardiograma con diagnóstico de síndrome Jervell-Lange-Nielsen.

Conclusiones:

El síndrome QT largo es una alteración de la repolarización miocárdica; presentándose inicialmente en forma de síncope, convulsiones o paro cardíaco. El síndrome Jervell-Lange-Nielsen es una forma de síndrome QT largo congénito y recesivo que se acompaña de hipoacusia neurosensorial. Tanto los trastornos paroxísticos como los retrasos del lenguaje son motivo de consulta frecuente en neuropediatría, por ello ante estas situaciones debemos realizar un estudio cardiológico con el fin de realizar un diagnóstico precoz de estas entidades evitando desenlaces potencialmente graves.

HEMIPLEJIA ALTERNANTE BENIGNA NOCTURNA DE LA INFANCIA

Vázquez-López, M.E.; Pérez-Pacín, R.; Molares-Rodríguez, M.; Pérez-Gay, L.

Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Introducción:

La hemiplejia alternante de la infancia es una enfermedad rara, caracterizada por episodios repetidos de hemiplejia de uno u otro hemicuerpo que ceden con el sueño. Suele iniciarse antes de los 18 meses, asociarse a retraso en el desarrollo y precederse de otros episodios paroxísticos como movimientos oculares anormales, trastornos autonómicos o ataques tónicos y distónicos. Existe una forma de hemiplejia alterante, mucho menos frecuente, que no se asocia a retraso psicomotor, no se precede de alteraciones paroxísticas y ocurre exclusivamente durante el sueño, definiéndose como hemiplejia alternante benigna nocturna de la infancia.

Caso clínico:

Niño de 25 meses de edad con desarrollo psicomotor normal que desde los 23 meses presenta durante la noche episodios repetidos de hemiplejia alternante con una duración de 4 a 10 minutos. Despierta con un llanto inusual e inconsolable y la hemiplejia afecta más a la extremidad inferior que a la superior. Durante los episodios el niño está despierto pero irritable e hiporreactivo. La recuperación de la movilidad se inicia por la extremidad inferior, después la superior y tras ceder el llanto se queda dormido, despertando al día siguiente con una exploración física normal. Tanto la exploración neurológica como el desarrollo psicomotor y las exploraciones complementarias realizadas son normales.

Conclusión:

La hemiplejia alternante benigna nocturna de la infancia es un cuadro muy poco frecuente, con un buen pronóstico final. Esto nos obliga a diferenciar esta entidad de la clásica y más conocida hemiplejia alternante de la infancia que habitualmente se asocia un marcado retraso.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS EN PACIENTES CON SEGUIMIENTO POR NEFROLOGÍA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA

Petanàs, J.; Vila, A.; Ramos, M.; Vila, J.; Sans, O.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción:

El síndrome de piernas inquietas (SPI) afecta aproximadamente a un 1.9% de la población pediátrica. Se define por “urgencia/necesidad” para mover las piernas durante la inactividad, con predominio vespertino y aliviándose con el movimiento. Se ha descrito que 10-35% de niños con nefropatía crónica asocian SPI y que una ferritina sérica < 50 ng/ml puede desencadenar la sintomatología.

Objetivo:

Evaluar la proporción de niños con seguimiento en CCEE de Nefrología y sospecha de SPI, así como la presencia de estudio del metabolismo del hierro (EMH).

Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes en seguimiento en CCEE de Nefrología de nuestro centro durante el año 2013. Se entregó el cuestionario de Owens de forma consecutiva a familias de pacientes en seguimiento por nefrología. Sobre éstos se analizó además, la presencia de EMH mediante la revisión de su historia clínica.

Resultados:

Aceptaron participar en el estudio 141 pacientes, en 38 de los cuales pudimos recoger toda la información. De los 141 pacientes, 12 (8.5%) cumplieron criterios diagnósticos de SPI (7 niñas). El EMH fue realizado en 9/38 pacientes (uno con SPI), siendo el motivo del estudio el protocolo de su enfermedad de base.

Conclusiones:

La prevalencia de SPI en nuestro estudio fue del 8.5%, cifra superior a descrita en la población general e inferior a lo descrito para este grupo de riesgo. No hubo diferencias significativas en la proporción de SPI según el sexo. A pesar de la relación entre ferritina sérica y SPI, sólo 1 de los 12 pacientes con sospecha contaba con EMH siendo su indicación el protocolo de su patología de base.

PREVALENCIA DE TRASTORNOS DE SUEÑO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE CEFALEA EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA

GRUPO DE TRABAJO DE TRASTORNOS DE SUEÑO DE LA SENEP

Castaño De La Mota, C.⁽¹⁾; Losada Del Pozo, R.⁽²⁾; Martín Del Valle, F.⁽³⁾; Martínez Bermejo, A.⁽⁴⁾; Pérez Villena, A.⁽⁵⁾; Rodrigo Moreno, M.⁽²⁾; Martínez Carrascal, A.⁽⁶⁾; Monfort Belenguer, L.⁽⁷⁾; Moreno Acero, N.⁽⁸⁾; Miravet Fuster, E.⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Universitario de Torrejón, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁵⁾ Hospital La Moraleja-Sanitas, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital General de Requena, Valencia; ⁽⁷⁾ Hospital de Manises, Valencia; ⁽⁸⁾ Hospital del Sueste, Madrid; ⁽⁹⁾ Hospital Universitario son Dureta, Palma de Mallorca

Introducción:

La cefalea es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Neuropediatría. Las alteraciones del sueño pueden estar relacionadas con su aparición y cronicidad.

Objetivo:

Definir la prevalencia de trastornos de sueño (TS) en el subgrupo de pacientes diagnosticados de cefalea como objetivo secundario del "Estudio multicéntrico de TS en consulta de Neuropediatría".

Material y Métodos:

Se realizó la encuesta de sueño BEARS en niños con cefalea. Se definieron 3 grupos: Grupo-A (2-5 años); Grupo-B (6-12 años); Grupo-C (>12 años).

Resultados:

Fueron diagnosticados de cefalea 209 niños (22.5% de muestra total). GrupoA: 21 niños (media 4.48 años, 55.7% mujeres); el subtipo más frecuente fue "cefalea no especificada" (66,7%). El 76,2% referían algún aspecto del sueño alterado; siendo los ronquidos y la excesiva somnolencia diurna (28,6% en ambos) los más frecuentes. GrupoB: 134 niños (media 9,4 años, 61.2% mujeres); subtipo más frecuente fue migraña (40,3%). Hasta el 72,4% presentaban algún problema de sueño; los despertares frecuentes fue el trastorno más prevalente (45,5%). GrupoC: 54 niños (media 13,5 años, 63% mujeres); la migraña fue el subtipo más frecuente(57,4%). Más de la mitad referían algún trastorno en el sueño; la excesiva somnolencia diurna fue el trastorno más prevalente(48,1%). En este grupo que duermen una media de 7,9 horas, el acostarse ≥ 2 horas de diferencia entre diario y fin de semana se asoció con la presencia de migrañas ($p < 0,05$).

Conclusiones:

Los TS son frecuentes en los niños con cefaleas, en especial la excesiva somnolencia diurna.

OPINIÓN DE LOS NEUROPEDIATRAS SOBRE EL IMPACTO Y LA IMPORTANCIA DE LOS TRASTORNOS DE SUEÑO EN LA CONSULTA

GRUPO DE TRABAJO DE LA SENEP TRASTORNOS DEL SUEÑO

Soto-Insuga, V. ⁽¹⁾; Pons Rodríguez, M. ⁽²⁾; Pérez Villena, A. ⁽³⁾; Miravet Fuster, E. ⁽⁴⁾; Merino Andreu, M. ⁽⁵⁾; Losada Del Pozo, R. ⁽¹⁾; Martínez Carrascal, A. ⁽⁶⁾; Martín Del Valle, F. ⁽⁷⁾; Polo Martínez, A. ⁽⁸⁾; Martínez Bermejo, A. ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽²⁾ Hospital de Manacor, Palma de Mallorca; ⁽³⁾ Hospital La Moraleja, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca; ⁽⁵⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital de Requena, Valencia; ⁽⁷⁾ Hospital Torrejón, Madrid; ⁽⁸⁾ Hospital Cáceres, Cáceres

Introducción:

Los trastornos de sueño (TS) son frecuentes en niños con trastornos neurológicos. En un estudio reciente el 58-92% de los padres-pacientes que acudían a consultas de Neuropediatría referían tener algún aspecto del sueño alterado.

Objetivo:

Conocer la opinión de los neuropediatras españoles acerca la importancia de los TS.

Material y método:

Se envió una encuesta de 11 ítems acerca de la prevalencia estimada de TS de e importancia de los mismos a los miembros de SENEP.

Resultados:

Se recibieron 61 encuestas (16,75% del total enviadas). Los neuropediatras opinaron que los TS afectaban a menos de una cuarta parte de sus pacientes (24,5%) y hasta un 23% afirmaron que la prevalencia es <10%. Al preguntar sobre el tipo específico de TS, los de mayor prevalencia estimada fueron el insomnio de conciliación (17,9%), el insomnio de mantenimiento (15,1%) y los trastornos del ritmo vigilia-sueño (11,3%), mientras que la excesiva somnolencia diurna fue considerada el menos frecuente (4,1%). En el 5,2% de las consultas de Neuropediatría las alteraciones del sueño son el motivo de consulta principal; sólo un 15,8% de los neurólogos no preguntan específicamente sobre estos problemas. y la mayoría (64,4%) opinaron que las consultas sobre los problemas del sueño aumentarán. La inmensa mayoría considera necesaria una mayor formación e investigación sobre estos trastornos en Neurología infantil (93,4%).

Conclusiones:

Aunque la mayoría de los neuropediatras subrayan la importancia de un diagnóstico y tratamiento de los TS en población infantil con trastornos neurológicos, se suele infraestimar su frecuencia (riesgo de infradiagnóstico).

HÁBITOS DE SUEÑO EN LA POBLACIÓN INFANTIL

Martín Del Valle, F.; Retamosa Rodríguez, M.; Álvarez Gil, N.; Comín Cabrera, C.; Vecino López, R.

Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid

Introducción:

los trastornos del sueño (TS) son muy frecuentes en la población infantil. Unos hábitos correctos se relacionan con una mejor calidad del sueño y menor prevalencia de trastornos.

Objetivos:

Conocer los hábitos de sueño en la población infantil de nuestro área.

Material y métodos:

Se entregó una encuesta de hábitos de sueño (Motivo de consulta, horarios, actividades previas a acostarse, lugar donde se duerme, rendimiento académico), y la Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) a los niños entre 2 y 15 años vistos en las consultas de Pediatría del 15 de Diciembre de 2013 al 5 de Febrero de 2014.

Resultados:

Se recogieron 194 pacientes (60 <6 años, 82 de 6-10 años y 52 >10 años). El 70% duermen solos, 25% con hermanos y el 5% con los padres. La media de abandono de la habitación de los padres son los 13,2 meses. El 60% ven la televisión antes de acostarse, y el 39% leen o escuchan un cuento. El 48% presentan trastornos del sueño, el 28% de inicio y mantenimiento, y el 25% trastornos respiratorios. No hay relación entre el lugar donde duermen, actividad antes de acostarse ni la lactancia materna y los TS, pero son menos frecuentes en niños con hábitos de lectura al acostarse. Los pacientes con cefalea, asma y TDAH presentaban mayor frecuencia de TS ($p<0,05$).

Conclusiones:

Los trastornos del sueño son frecuentes en pacientes con cefalea, TDAH y asma. Los hábitos de lectura previos a acostarse pueden relacionarse con mejor calidad del sueño.

PREVALENCIA DE TRASTORNOS DE SUEÑO EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA. GRUPO DE TRASTORNOS DEL SUEÑO DE LA SENEP.

Pérez-Villena, A. ⁽¹⁾; Losada-Del Pozo, R. ⁽²⁾; Moreno-Acero, N. ⁽³⁾; Monfort-Belenguer, L. ⁽⁴⁾; Polo-Martínez, A. ⁽⁵⁾; Castaño-De La Mota, C. ⁽⁶⁾; Soto-Insuga, V. ⁽²⁾; Rodrigo-Moreno, M. ⁽²⁾; Pons-Rodríguez, M. ⁽⁷⁾; Merino-Andreu, M. ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital del SurEste, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital de Manises, Valencia; ⁽⁵⁾ Hospital de Cáceres, Cáceres; ⁽⁶⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid; ⁽⁷⁾ Hospital de Manacor, Palma de Mallorca; ⁽⁸⁾ Hospital La Paz, Madrid

Introducción:

Los trastornos de sueño son una patología común en la infancia. A menudo están infradiagnosticados.

Objetivo:

Conocer la prevalencia de trastornos de sueño en la consulta de neuropsiquiatría.

Material y Métodos:

Estudio multicéntrico prospectivo. Se realizó la encuesta de sueño BEARs en la consulta a los pacientes durante un periodo de 2 meses. Se definieron 3 grupos: Grupo A (2-5 años); Grupo B (6-12 años); Grupo C (más de 12 años)

Resultados:

Se recogieron 925 encuestas. 544 eran varones (58,8%) Los principales motivos de consulta fueron: Grupo A trastornos del neurodesarrollo (32,4%) y epilepsia (21,4%); Grupo B y C Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (30,1 % y 32,4 % respectivamente) y cefalea (27,6 % y 25,1 % respectivamente). En el grupo A (209 niños), la edad media fue 3 años. Refirieron 32,4% problemas para acostarse; 59,5% excesiva somnolencia diurna; 31,4% despertares durante la noche y 19,5% horario de sueño irregular. En el Grupo B (521 niños), la edad media fue 8,9 años. Refirieron 33% problemas para acostarse; 32,1% excesiva somnolencia diurna; 34,5% despertares durante la noche y 28,8% horario de sueño irregular. En el grupo C (195 niños), la edad media fue 13,7 años. Refirieron 30,1% problemas para acostarse; 33% excesiva somnolencia diurna. Duermen 8,1 horas de media. El 25% se levanta con dos o más horas de diferencia los fines de semana.

Conclusiones:

Los principales trastornos de sueño son problemas para acostarse, despertares y excesiva somnolencia diurna. Son más frecuentes en varones y a menor edad.

COMUNICACIONES ORALES

PATOLOGIA DEL NEURODESARROLLO / TEA / TDAH I

ADAPTACIÓN DEL *CHILDREN'S COMMUNICATION CHECKLIST*-CCC COMO MEDIDA DEL USO PRAGMÁTICO DEL LENGUAJE EN LENGUA ESPAÑOLA

Crespo-Eguílaz, N.⁽¹⁾; Magallón, S.⁽²⁾; Narbona, J.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

Children's Communication Checklist (CCC) de Bishop es una prueba útil para la valoración de la pragmática.

Objetivo:

Pretendemos comprobar la fiabilidad y la validez de la misma en nuestra adaptación española.

Sujetos y método:

El CCC es cumplimentado por los padres de 200 niños con trastornos del neurodesarrollo y del aprendizaje (trastorno por déficit de atención, trastorno de la coordinación, trastorno pragmático del lenguaje -trastorno de la comunicación social DSM5- y trastorno del espectro autista) y de 160 escolares típicos; todos ellos, de edades entre 4 y 12 años, con capacidad intelectual normal. Se realizan análisis: factorial para agrupar los 55 ítems del cuestionario, discriminante para comprobar si clasifica bien a los afectos de dificultades en el uso funcional del lenguaje, y de fiabilidad de las nuevas escalas.

Resultados:

Se obtienen siete factores (KMO: 0,852) con moderada similitud a las del CCC original: Relaciones sociales, Intereses y otros cinco que constituyen la escala Pragmática (habilidades conversacionales, coherencia y comprensión, compenetración, conducta y comunicación no verbal). La correlación es significativa entre todas las escalas, en el grupo control, y entre las cinco escalas y Pragmática, en los grupos clínicos (rPearson). La fiabilidad de las escalas es buena (Alpha Cronbach: 0,914). No se han encontrado diferencias debidas a la edad. El cuestionario clasifica bien al 98,9% de los casos agrupados con y sin trastorno pragmático del lenguaje.

Conclusiones:

Nuestra versión española del CCC es altamente válida y fiable. Los estadísticos que se aportan pueden ser utilizados como valores de referencia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO DE COMUNICACIÓN SOCIAL. UTILIDAD DEL *CHILDREN'S COMMUNICATION CHECKLIST* (CCC)

Narbona, J. ⁽¹⁾; Crespo-Eguílaz, N. ⁽¹⁾; Sánchez-Carpintero, R. ⁽¹⁾; Magallón, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

El trastorno de comunicación social (TCS, en el DSM-5), el trastorno de espectro autista (TEA) y, con bastante frecuencia, el trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC) y el trastorno por déficit de atención (TDAH) tienen en común dificultades en la pragmática del lenguaje.

Objetivo:

Comprobar si nuestra adaptación española del Cuestionario de Comunicación (CCC) de Bishop permite precisar diferencias cualitativas entre estos grupos.

Sujetos y método:

Se analiza el CCC contestado por los padres de 360 niños/as de 4 a 12 años, con inteligencia normal: 160 del grupo control y 200 del grupo clínico (n=68 TDAH; n=77 TDC; n=25 TCS y n=30 TEA). Se compara los índices parciales y de Pragmática entre el grupo control y los demás grupos; y entre los grupos clínicos entre sí (ANOVA). Se realiza también análisis discriminante.

Resultados:

Todos los grupos, excepto el TDAH, se diferencian de controles en Relaciones sociales. El TEA se diferencia de los demás en Intereses. Los grupos clínicos se diferencian de los escolares típicos en las cinco dimensiones de Pragmática (habilidades conversacionales, coherencia-comprensión, compenetración, conducta y comunicación no verbal); excepto el TDAH en esta última. Pero difieren entre ellos en la gravedad de las dificultades pragmáticas, en presencia e intensidad de los síntomas (TDAH<TDC<TCS=TEA). Además, el TCS y el TEA rinden peor que el TDC en Coherencia-comprensión. Se destacan ítems típicos del TCS. El cuestionario clasifica bien al 78% de los participantes.

Conclusiones:

El CCC detecta las dificultades pragmáticas y diferencia el TCS de otras patologías.

SAFETY OUTCOMES FROM THE CLINICAL DEVELOPMENT PROGRAMME FOR LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE: A PRODRUG STIMULANT FOR THE TREATMENT OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Hernández Otero, I.⁽¹⁾; Cardo, E.⁽²⁾; Sorooshian, S.⁽³⁾; Caballero, B.⁽³⁾; Civil, R.⁽⁴⁾; Coghill, D.R.⁽⁵⁾

⁽¹⁾ *University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime Hospital, Torremolinos, Málaga;* ⁽²⁾ *Son Llàtzer Hospital and Research Institute on Health Sciences, Palma de Mallorca, Spain;* ⁽³⁾ *Shire, Eysins, Switzerland;* ⁽⁴⁾ *Shire, Wayne, USA;* ⁽⁵⁾ *University of Dundee, Dundee, UK.*

Introduction:

Currently, six short-term, randomized, double-blind, parallel-group phase 3 trials and four longer-term extension studies of the stimulant prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) have been completed.

Objectives:

Review the safety and tolerability of LDX.

Patients and methods:

LDX safety and tolerability data for children, adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) were extracted from clinical study publications and reports.

Results:

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as adverse events that either started or worsened during treatment. The frequency of TEAEs was similar across all short-term studies (LDX, 69–79%; placebo, 47–59%); the most frequently occurring TEAEs in all studies (reported by ≥10% of patients receiving LDX) were decreased appetite (LDX, 25–39%; placebo, 2–6%) and insomnia (LDX, 11–19%; placebo, 0–5%). Where recorded, weight loss was reported by 9–22% of patients receiving LDX and 0–1% receiving placebo. Most TEAEs were mild to moderate. Serious TEAEs (0–3% of patients) were not considered to be LDX related. TEAEs leading to study discontinuation occurred in 4–9% of patients. LDX treatment was associated with modest increases in mean blood pressure and pulse rate but not with clinically-relevant changes in ECG parameters. Safety outcomes in the studies of ≥6 months' duration were similar to those of the short-term trials with ≥10% of patients receiving LDX reporting decreased appetite (14–33%), headache (17–21%) and insomnia (12–20%).

Conclusions

LDX has a safety and tolerability profile similar to other stimulant ADHD medication.

Supported by funding from Shire.

10 AÑOS DE CONSULTA DE TOXINA BOTULINICA EN UNA UNIDAD DE NEUROPEDIATRIA

Peña Segura, J.L.; Monge Galindo, L.; Fernando Martínez, R.; López Pison, J.
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Objetivo:

Analizar la actividad en consulta de toxina botulínica (TB) en la unidad de neuropediatría en un hospital de referencia regional.

Material y métodos:

Se revisan, en la base de datos de la unidad, los niños con espasticidad en programa de TB desde su inicio en noviembre-03 hasta febrero-14.

Resultados:

Durante el periodo de 10 años y 4 meses, se infiltraron 256 pacientes con espasticidad. 159 niños (62%) y 97 niñas (38%). Distribución según formas clínicas: 83 (32%) tetraparesias, 29 (11%) triparesias, 72 (28%) diparesias y 72 (28%) hemiparesias. Distribución según GMFCS: nivel I 69 (27%), nivel II 65 (25%), nivel III 38 (15%), nivel IV 44 (17%) y nivel V 40 (15%). Según el origen de la PC: prenatales 81 (32%), prematuridad 101 (39), otras perinatales 33 (13%), postnatales 11 (4%). Otras espasticidades 31 (12%). Tienen neuroimagen realizada 249 (97%), alterada 221 (89%). Otros diagnósticos asociados: discapacidad intelectual 129 (47%); epilepsia 74 (29%); trastornos de aprendizaje 33 (13%); déficit visual 30 (12%); trastornos del lenguaje 10 (4%); hipoacusia 10 (4%); autismo 8 (3%). Objetivos: mejorar marcha (61%); mejorar uso de manos (23%); postural 19%; paliativos 36%. Repuestas según escala de O'Brien modificada: 92% positivas de 1-4. Efectos secundarios en 35 (14%). Seguimiento: 162 (63%) siguen; 20 (8%) pasan a adultos; 9 (4%) exitus; 51 (20%) suspensión y 10 (4%) abandonan.

Conclusiones:

Se ha elaborado en mayo-13 un protocolo de actuación para el adecuado manejo de la parálisis cerebral en consulta de neuropediatría con la participación de todas las especialidades implicadas.

APORTES DE LA NEUROPSICOLOGICA EN LA DETECCIÓN DE LOS PERFILES NEUROCOGNITIVOS DE LOS SUB-TIPOS DE TDAH

Pistoia, M.B. ⁽¹⁾; Herrera Pino, J.A. ⁽²⁾; Barbero Aguirre, P. ⁽³⁾

⁽¹⁾ CoNoCe, Valencia; ⁽²⁾ Neurobehavioral Institute of Miami. EEUU; ⁽³⁾ Hospital Universitario La Fe, Valencia

Objetivo:

La actual controversia científica en relación a si los subtipos de Trastorno por déficit de Atención del Subtipo-Combinado (TDAH-C) y del Subtipo Inatento (TDAH-I) son entidades nosológicas diferentes o bien el continuo de una misma, es hoy una tarea ineludible de investigar.

Metodología:

El presente estudio recoge una muestra de 128 niños de 7 a 15 años de edad, 56 presentaban TDAH (DSM-IV) 26 TDAH-C, 18 TDAH-I y 78

conformaban el grupo control. Las muestras fueron equiparadas en edad, sexo, IQ y nivel socio-económico, siendo evaluados por una amplia batería neurocognitiva de funciones corticales superiores.

Resultados:

El estudio neurocognitivo evidencia que funciones como la de alerta atencional y las mnésicas, muestran ser factores determinantes del TDAH en ambos sub-tipos ($P < 0,01$). Evidenciándose, que las funciones ejecutivas, aunque comprometidas, no mostraron ser un factor determinante del TDAH ($P < 0,05$) y WCST ($P > 0,01$). Por otra parte, los resultados no refieren diferencias de niveles significativos entre los perfiles neurocognitivos de los sub-tipos TDAH-C y TDAH-I. Sin embargo los perfiles cognitivos/conductuales asociados al tipo de fracaso escolar de cada sub-tipo, si evidencian perfiles diferentes.

Conclusiones:

De los resultados se infiere que los subtipos TDAH-C y TDAH-I parecerían no responder a cuadros nosológicos diferentes. Sin embargo y dado los resultados de fenotipos cognitivo/conductual y de los resultados en relación al tipo de fracaso escolar de los subtipos de TDAH, se infiere que se deberá seguir investigando los endofenotipos ligados a cada uno de ellos en mayor profundidad y bajo técnicas de mayor especificidad

APRENDIZAJE PROCEDIMENTAL EN NIÑOS AFECTOS DE TRASTORNO DE LA COORDINACIÓN MOTORA

Magallón, S.⁽¹⁾; Crespo Eguílaz, N.⁽¹⁾⁽²⁾; Narbona García, J.⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

Todo parece indicar que la disfunción primaria del trastorno de la coordinación motora (TCM) es un déficit de memoria procedimental (MP).

Objetivos:

Estudiar los recursos de MP en niños afectados de TCM, en comparación con niños con otras afectaciones.

Material y método:

Se ha contado con un grupo control (n=90) y con tres grupos experimentales: TCM y trastorno por déficit de atención/hiperactividad comórbidos -TCM+TDAH- (n=30); dislexia y TDAH asociados (n=48); y TDAH puro (n=19). Se han empleado dos tareas de aprendizaje de procedimientos: *Ensamblaje*, con elevada carga motriz, y *Dibujo en Espejo*, con mayor componente cognitivo. Los niños realizan cada tarea tres veces consecutivas y una cuarta tras un proceso de interferencia. La influencia de la repetición de las tareas sobre el rendimiento se ha estudiado mediante la Prueba T para muestras relacionadas; y las comparaciones entre grupos, a través de la Prueba T para muestras independientes.

Resultados:

El grupo con TCM+TDAH rinde más bajo que el resto de los grupos en todos los ensayos de las dos tareas ($p<0.01$). Sin embargo, mejora significativamente su rendimiento mediante el entrenamiento y conserva esta mejora a largo plazo ($p<0.05$). No obstante, su trayectoria de aprendizaje es más baja que la de los grupos restantes ($p<0.05$).

Conclusiones:

Los niños con TCM+TDAH mejoran el uso de procedimientos mediante un periodo corto de entrenamiento. El TCM no implica, por tanto, una incapacidad para el aprendizaje de destrezas, sino una dificultad para automatizarlas. El recurso de la repetición podría ser empleado en programas de intervención.

SINDROME DE RETT Y SU ASOCIACIÓN CON INTERVALO QT LARGO. REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA

Arrabal Fernández, L.M.; Medina Martínez, I.; Ruiz Molina, A.M.; Perín, F.; Roldán Aparicio, S.; Martín García, J.A.; García Álvarez, P.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Introducción:

El Síndrome de Rett (SR) es un desorden del neurodesarrollo progresivo causado fundamentalmente por mutaciones del gen MECP2. Estudios recientes revelan alteraciones del ritmo cardíaco y QT prolongado en un 18.5%; habiéndose descrito el 26% de muertes súbitas.

Objetivo:

Principal: analizar la presencia de intervalo QT largo en nuestros pacientes con SR. Secundarios: valorar la posible asociación de dicho hallazgo al estadio clínico, epilepsia y medicación recibida.

Material y métodos:

Revisión descriptiva de 6 niñas con Síndrome de Rett con la mutación MECP2 diagnosticadas entre 2006 y 2012.

Se recogen: hallazgos electrocardiográficos, sintomatología, estadio clínico, presencia de epilepsia y medicaciones recibidas.

Resultados:

Se obtiene intervalo QTc de 491 en un caso, diagnosticado en estadio II. De las restantes, una se encuentra en estadio II, tres en estadio III y una en IV.

Hallamos epilepsia en 3 pacientes, no desarrollada en la paciente con QT prolongado. Antiepilépticos recibidos: carbamazepina, valproato y levetiracetam (mono/ biterapia).

Nuestra paciente con QT prolongado no recibió medicación previa o concomitante al ECG. Tratamiento actual con atenolol, asintomática. La monitorización Holter no mostró taquiarritmias.

Conclusiones:

A pesar de contar con una muestra pequeña, encontramos incidencia similar a la recogida en la literatura. En nuestro caso, el estadio clínico, no parece constituir un predictor para intervalos QT prolongados en Síndrome de Rett, así como la presencia concomitante con epilepsia. Destacar la importancia de la detección de anomalías cardíacas, fundamentalmente QT prolongado precozmente, así como la necesidad profundizar en el estudio del tratamiento adecuado.

REHABILITACIÓN EN EL DAÑO CEREBRAL AGUDO. A PROPOSITO DE DOS CASOS

Lorenzo Ruiz, M. ⁽¹⁾; Mateos Gordo, P. ⁽²⁾; Mazagatos Angulo, D. ⁽¹⁾; García Pérez, A. ⁽¹⁾; Martínez Granero, M.A. ⁽¹⁾; Sanz Álvarez, E.M. ⁽³⁾; Agustino Blázquez, I. ⁽³⁾; Díaz Pareja, R.M. ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid; ⁽²⁾ Sección Departamental de Psicobiología, Facultad de Educación. Universidad Complutense de Madrid, Madrid; ⁽³⁾ Centro GF Rehabilitación Física y Neurológica, Villaviciosa de Odón, Madrid.

Introducción:

El daño cerebral adquirido es una lesión de cualquier origen que ocurre de forma aguda en el encéfalo causando un deterioro neurológico temporal o permanente. Hay pocos estudios en edad pediátrica sobre las secuelas cognitivas y eficacia de los tratamientos rehabilitadores.

Casos clínicos:

Caso 1: Varón de 12 años con episodio anóxico severo por PCR secundaria a hemo/neumotórax. RMC y EEG con datos de encefalopatía. Al alta de UVI: afasia de Wernicke, ceguera cortical y hemiparesia derecha. Al mes lenguaje normal, no hemiparesia, agudeza visual normal. Evaluación neuropsicológica tras 2 meses: dificultad visoperceptiva-visoconstructiva y en razonamiento visual, fallos en atención y memoria de trabajo y pobre velocidad de procesamiento. Tras periodo de rehabilitación un año y medio mejoría en todas las áreas y escolarización ordinaria.

Caso 2: Mujer de 16 años. Remitida 1 mes tras meningoencefalitis por meningococo. Presenta bradipsiquia, afasia mixta e hipoacusia neurosensorial izquierda. RMC: afectación cortical parietal, temporal y occipital bilaterales, insula y lóbulo frontal derechos. Estudio neuropsicológico a los 2 meses: afectación en orientación espacial y pobre atención sostenida, persistencia de bradipsiquia y afasia mixta. Tras 9 meses de tratamiento rehabilitador, mejoría en todas las áreas, destacando la lingüística, situada ya en rangos de normalidad.

Conclusiones:

Es importante realizar una evaluación neuropsicológica del niño o adolescente tras un episodio de daño cerebral para valorar las secuelas y dirigir el tratamiento rehabilitador más apropiado. Presentamos dos pacientes con muy buena evolución con un tratamiento dirigido y precoz, a pesar de tratarse de una edad pediátrica avanzada.

EL ADOLESCENTE TDAH. UNA ETAPA CRÍTICA EN TIERRA DE NADIE

Ricci, E. ⁽¹⁾⁽²⁾; Mazagatos Angulo, D. ⁽²⁾; Lorenzo Ruiz, M. ⁽²⁾; Heras Sánchez, E. ⁽²⁾; García Pérez, A. ⁽²⁾; Martínez Granero, M.Á. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Grupo Hospital de Madrid, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

Objetivos:

Revisamos los TDAH diagnosticados entre 14-16 años para ver su evolución y su transferencia a la medicina de adultos.

Pacientes y métodos:

Estudio retrospectivo de 70 adolescentes TDAH diagnosticados en Neuropediatría entre 1998-2013.

Resultados:

TDA 59% / TDAH 41%. 53 varones / 17 mujeres. 39 de 14 años; 28 de 15; 3 de 16. CI (Raven): 3% de 70-85, 25% de 85-100; 47% de 100-115 y 25% ≥ 115 .

Antecedentes: trastorno lenguaje 9%, 21% de lectoescritura, 9% repitieron en Primaria, 18% recibieron psicoterapia, 19% alguna vez metilfenidato (MTF) y 3% atomoxetina (ATM). Comorbilidad: desmotivación 10%, ansiedad 9%, depresión 4%, trastorno conductual 19%.

Tratamiento: 19% remitimos a Salud Mental, 72% MTF, 6% ATM, 3% ATM+MTF. De ellos 27% abandonan, 44% respondedores, 15% respuesta parcial, 14% no respondedores.

De los que han continuado en seguimiento: 65% (30 pacientes) repiten en la ESO pero titulan, 15% (7) cursan un PCPI, pero todos siguen estudiando.

A los 17 años continúan en Neuropediatría 12%, hemos remitido en algún momento a psiquiatría/SM 33%, dados de alta 35%.

En Psiquiatría, del 24% que consta que han ido (17 pacientes): 5 son TDAH, 4 trastorno de personalidad, 1 ansiedad, 3 depresión, 2 TOC, 1 psicosis, 2 consumo drogas.

Conclusiones:

Aún siendo TDAH más capacitados o que han compensado hasta más tarde, es llamativa la alta tasa de abandono y comorbilidad. En Psiquiatría pocos adolescentes se diagnostican de 'TDAH', y más de su comorbilidad. En Neuropediatría voluntariamente alargamos la tutela del TDAH adolescente intentando atenderlo en esta etapa crucial para sus logros.

PERFIL SENSORIAL EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) Y NIÑOS CON DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Herrero Lladró, R.⁽¹⁾; Martínez Sanchís, S.⁽²⁾; Abad Más, L.⁽¹⁾; Ros Cervera, G.⁽³⁾

⁽¹⁾ CEDECO Red cenit, Valencia; ⁽²⁾ Universidad de Valencia, Valencia; ⁽³⁾ Invanep, Valencia

Los estudios han comparado, la comunicación y las habilidades cognitivas, (teoría de la mente y funciones ejecutivas) pero las anomalías en el procesamiento sensorial siguen siendo en gran parte inexploradas. El objetivo de este estudio es examinar similitudes y diferencias en el perfil sensorial de niños con TEA Y TDAH. Un total de 44 niños fueron incluidos en este estudio, de edades comprendidas entre los 6 y 9 años. 22 niños diagnosticados de TEA y 22 niños diagnosticados de TDAH. Como instrumento para la medida del procesamiento sensorial utilizamos la información aportada por los padres mediante el cuestionario Short Sensory Profile (SSP) (McInstosh, Miller, Shyn&Dunn, 1999). El cual consta de 38 preguntas que se dividen en 7 subpruebas: (1) sensibilidad táctil, (2) sensibilidad al sabor/olor, (3) sensibilidad del movimiento, (4) baja sensibilidad/búsqueda de sensaciones (5) filtro auditivo, (6) energía débil/baja, (7) sensibilidad visual/auditiva. En el grupo con TEA se hallan anomalías confirmadas en la sensibilidad olfativa/gustativa, en la búsqueda de sensaciones y el filtro auditivo así como baja energía. En el grupo con TDAH, en cambio sólo se hallaron en la búsqueda de sensaciones y el filtro auditivo. Estos datos confirman lo hallado en estudios anteriores sobre procesamiento sensorial en población con TEA, en los que se encuentran trastornos de la modulación sensorial en varios canales y dificultades en la discriminación auditiva. Las similitudes en ambos grupos en cuanto a la búsqueda de sensaciones sugerirían intentos de autorregular los posibles déficits de atención.

LOS PADRES Y EL NIÑO CON TDAH: UNA APROXIMACIÓN CUALITATIVA

Layne, C. ⁽¹⁾; Fernández- Alcántara, M. ⁽²⁾; Correa, C. ⁽¹⁾; Fuentes, T. ⁽²⁾; Robles, C. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario San Cecilio “Unidad de Atención Temprana”, Granada; ⁽²⁾ Facultad de Psicología, Universidad de Granada, Granada

Introducción:

El proceso de parentalidad de un niño con TDAH puede desencadenar emociones complejas que inciden en la relación paterno-filial y el entorno familiar.

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de este trastorno en los padres a través del testimonio directo de un grupo de padres de niños con TDAH.

Método:

Se empleó un diseño cualitativo de corte fenomenológico, a través de la realización de un grupo focal, en el que participaron 5 padres y 8 madres de niños con TDAH. Las edades de los niños estuvieron comprendidas entre 10 y 14 años. Se realizó un análisis de contenido que permitió extraer los temas más relevantes del relato de los padres.

Resultados:

La categoría que emerge como central es la medicación, asociada a la detección del trastorno. A partir de ella se establece una división en los códigos principales identificados: vida cotidiana, tipo de relación con el hijo, emociones y preocupaciones. La evaluación del relato pone de relieve como el desconcierto e impotencia de los padres ante el hijo se modifican a partir del diagnóstico e intervenciones en las diferentes áreas estudiadas.

Conclusiones:

Este estudio pone de relieve el impacto del hijo con TDAH en los padres y los cambios respecto al hijo a partir de conocer el diagnóstico y tratamiento. Conocer estos aspectos es necesario para mejorar las intervenciones con la familia.

COMUNICACIONES ORALES

VASCULAR INFLAMATORIO INFECCIOSO

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS, CORRELACIÓN ENTRE LA NEUROIMAGEN Y LA CLÍNICA NEUROLÓGICA

Marco Hernández, A.V.; Menor Serrano, F.; Cernada Badía, M.; Tomás Vila, M.
Hospital Universitari La Fe, Valencia

Introducción:

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en países desarrollados (0.3-0.6% de los fetos). Se estima que aproximadamente un 20% de los infectados desarrollan secuelas permanentes, como hipoacusia neurosensorial (HNS) y discapacidad intelectual (DI).

Objetivos:

Estudiar las alteraciones encontradas en la neuroimagen y los hallazgos en la exploración neurológica en los pacientes que presentaron infección congénita por CMV.

Paciente y método:

Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de infección congénita por CMV entre 2004 y 2013, revisando patología asociada, los estudios de neuroimagen realizados y citándolos para exploración neurológica detallada.

Resultados:

Son 32 pacientes, 57% mujeres y 43% hombres. El 37% fueron prematuros, de estos 27% menores de 28SEG, 27% de entre 29 y 32SEG, 45% mayores de 33SEG. Un 13% de los pacientes asociaban algún tipo de cardiopatía y un 3% un síndrome polimalformativo. El 73% de los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento con valganciclovir y de estos el 40% presentaron neutropenia secundaria al tratamiento. En la evolución el 40% de los pacientes presentan HNS, el 60% algún grado de DI, y el 43% PCI, de estos un 70% con GMF IV-V. El 50% de los pacientes presentaron alteración en la neuroimagen, un 73% calcificaciones, 66% alteraciones de la sustancia blanca, 47% atrofia cerebral, 40% alteraciones de la migración, 20% LPV, 13% alteraciones en el cuerpo calloso y 7% eran portadores de válvula de derivación ventriculoperitoneal. En la evolución el 77% de los pacientes presentaban microcefalia. Un 10% crisis.

ICTUS PEDIATRICO: UTILIDAD DEL REGISTRO EN NUESTRA COMUNIDAD

Martínez Salcedo, E.; Cean Cabrera, L.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Comarcal Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Objetivos:

Conocer la incidencia de ictus isquémico pediátrico en una Comunidad Autónoma. Analizar las variables demográficas, clínicas, exámenes complementarios y la evolución posterior.

Material y métodos:

Pacientes con ictus arterial isquémico (IAI) y trombosis de senos venosos (TSV) mayores de 28 días y menores de 11 años, atendidos en la Sección de Neuropediatría de referencia Comunitaria desde 2011-2013. Registro Nacional de Ictus Pediátrico.

Resultados:

Registramos 9 casos en una población menor de 11 años de 194.000. Incidencia de 1,54 casos/100000. Varones 7, mujeres 2. Edad media al diagnóstico: 57,5 meses. TSV 4, IAI 5. Clínica: focal: 8/9 (hemiparesia en 3/8), general: 5/9 (cefalea y papiledema en 4/5). Crisis convulsivas 1/9. Enfermedad previa aguda 4/9. Tiempo de evolución hasta el diagnóstico por imagen de 3,19 días (min 18h máx 15 días). Diagnóstico: sospecha en TC urgente 5/9, confirmado en RM 9/9, AngioTC 1 caso. Factores de riesgo: 5/9; hipercolesterolemia 2, Anticuagulante Lúpico 1, cirugía de tumor cerebral 1, Sd. Down 1. Tratamientos: Terapia antitrombótica: 6; Trombectomía intraarterial en 1 (IAI territorio posterior) con buenos resultados.

Evolución:

El tiempo medio de ingreso fue de 19,2 días. Al alta 7/9 mostraban anomalías neurológicas. Seguimiento medio: 18,33 m. Mejoría clínica 5/9, empeoramiento 1/9, sin cambios 3/9. Ninguna recurrencia observada.

Conclusiones:

El registro ha permitido conocer mejor el ictus pediátrico. Debemos mejorar la recogida. Persiste retraso diagnóstico del IAI. Existe mejoría evolutiva global, pero el 55% presenta déficits neurológicos establecidos. Algún caso podría entrar en código ICTUS.

NEURITIS ÓPTICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA. REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS

Torres Torres, M.C.⁽¹⁾; López Lafuente, A.⁽²⁾; Gallego De La Sacristana López-Serrano, D.⁽¹⁾; González Jimeno, A.⁽¹⁾; García-Navas Núñez, D.⁽²⁾; Domínguez Hidalgo, L.⁽¹⁾; García Bermejo, A.⁽¹⁾; Llanos Alonso, N.⁽²⁾; Muñoz Serrano, A.⁽¹⁾; Torres Cañadillas, M.C.⁽¹⁾; Madrid Pinilla, A.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real; ⁽²⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Introducción:

La neuritis óptica (NO) es una afectación del nervio óptico por inflamación, degeneración o desmielinización. La incidencia en niños es muy baja: 0,09-0,18/100.000. Suele presentarse de forma aislada (generalmente postinfecciosas o postvacunales), aunque puede hacerlo asociada a otras enfermedades desmielinizantes (más frecuente en adultos). Presentamos 3 casos clínicos y revisamos la literatura.

Casos clínicos:

Caso 1: Niña de 6 años con dolor en ojo derecho (OD) y pérdida bilateral de visión de 5 días de evolución. FO: Edema papilar bilateral. BOC IgG: positivo. PEV: Patrón desmielinizante bilateral. RM craneal: normal. Diagnóstico: NO anterior bilateral.

Caso 2: Niño de 10 años que en el curso de EMDA refiere hipovisión con OD. FO: normal. RM craneal: múltiples lesiones hiperintensas en sustancia blanca cerebral y cerebelosa. PEV: Aumento de latencias en OD. Diagnóstico: NO retrobulbar de OD.

Caso 3: Niña de 7 años con diplopía y visión borrosa con OD de 12 horas de evolución. Oftalmología: Agudeza visual OD<0,1; campimetría OD: alterada. BOC IgG: positivo. RM craneal y PEV: normales. Diagnóstico: NO retrobulbar OD.

Conclusiones:

Destacamos de nuestros pacientes el predominio de las formas unilaterales y retrobulbares, al contrario de lo descrito en la literatura pediátrica: formas bilaterales y papilitis. Acorde con lo publicado, los casos descritos anteriormente son aislados (salvo uno asociado a EMDA), la recuperación visual es buena (excepto en el caso 3 que refiere pequeño escotoma visual de OD persistente), y hay un ligero predominio del sexo femenino. Ninguno ha recaído (tiempo de seguimiento: 4 meses-7 años).

SECUENCIA DIAGNÓSTICO-TERAPEÚTICA DE UN CASO DE ENCEFALOMIELITIS GRAVE CON NECROSIS DE GANGLIOS BASALES

Rekarte García, S.; Roncero Sánchez-Cano, I.; Málaga Diéguez, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias

Introducción:

Las encefalopatías agudas con afectación de los ganglios basales son poco frecuentes y suponen un reto diagnóstico-terapéutico, por su amplio diagnóstico diferencial y por disponer de un arsenal terapéutico limitado.

Caso Clínico:

Lactante de 15 meses, vacunado de la triple vírica tres semanas antes, que ingresa en UCIP por disminución del nivel de conciencia y convulsiones. El líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró pleocitosis linfocitaria e hiperproteínorraquia. Se instauró tratamiento empírico con cefotaxima y aciclovir a la espera de resultados microbiológicos. La resonancia magnética (RM) fue informada como probable rombencefalitis. La evolución resultó desfavorable, sin recuperación del nivel de conciencia y presentando estado de mal convulsivo. Se inició metilprednisolona y se realizó estudio de anticuerpos antineuropilo, que resultó negativo. En el LCR se encontró únicamente ARN de sarampión. En la segunda RM, esta vez con espectroscopia, se constató necrosis estriatal bilateral y del troncoencéfalo asociadas a pico de lactato. Ante la posibilidad de un síndrome de Leigh se añadieron vitaminas y cofactores. El estudio metabólico y la biopsia muscular no mostraron hallazgos significativos. En la tercera RM, se objetivó necrosis hemorrágica de los ganglios basales y afectación de la sustancia blanca compatible con encefalomielitis aguda hemorrágica (EAH).

Finalmente se administró inmunoglobulina intravenosa, sin ninguna mejoría. Actualmente presenta estado de mínima conciencia, tetraparesia espástica y epilepsia focal sintomática.

Comentarios:

La elevada complejidad diagnóstica en pacientes con encefalopatías agudas con afectación de ganglios profundos en muchas ocasiones conlleva, como en nuestro caso, un retraso diagnóstico y terapéutico, con resultados catastróficos para el paciente.

ICTUS ISQUÉMICO DE CIRCULACIÓN ANTERIOR EN UNA PACIENTE DE 14 AÑOS TRATADO CON TROMBOLISIS INTRAVENOSA SEGUIDA DE TROMBECTOMÍA MECÁNICA

Simón De Las Heras, R.; De Fuenmayor Fernández De La Hoz, C.; Camacho Salas, A.; Núñez Enamorado, N.; Villora Morcillo, N.; Berenguer Potenciano, M.; Campollo Velarde, J.
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción:

El nivel de evidencia en el tratamiento del ictus pediátrico es pobre debido a la exclusión sistemática de los menores de 18 años en los ensayos clínicos terapéuticos

Caso clínico:

Paciente de 14 años, previamente sana, con cuadro brusco de hemiparesia densa, hemihipoestesia y hemianopsia izquierdas por infarto tipo TACI de ACM derecha. La TAC-angiografía urgente mostró un defecto de repleción de carótida interna derecha supraclinoidea y de cerebral media derecha. Se practicó trombolisis i.v con rTPA, completada a las 3 horas del inicio del ictus, sin mejoría clínica. Se optó por realizar trombectomía mecánica, lográndose la recanalización de carótida supraclinoidea y parcial de ACM. No hubo complicaciones pero tampoco beneficio clínico. En el estudio etiológico se descartó disección, cardiopatía, proceso infeccioso, autoinmune o trombofílico, siendo el cuadro concordante con arteriopatía cerebral focal. Evolucionó como infarto maligno con clínica de herniación uncal, procediéndose a hemicraniectomía descompresiva que revirtió los signos clínicos de herniación. A los 3 meses de evolución la paciente ha mejorado notablemente (Rankin de 2)

Conclusiones:

Existen descripciones aisladas o pequeñas series no controladas de fibrinólisis i.v en ictus pediátrico y aún menos sobre terapia endovascular, posiblemente con un sesgo hacia la publicación de casos exitosos. Actualmente no se recomienda ninguna de las dos terapias en las guías terapéuticas, salvo en investigación, en niños. No hay consenso sobre el uso de fibrinólisis i.v en adolescentes mayores.

Se precisan ensayos terapéuticos controlados en población pediátrica que aclaren la incertidumbre actual sobre el tratamiento óptimo del ictus en niños.

MIDRIASIS CONGÉNITA, DUCTUS ANEURISMÁTICO Y ARTERIOPATÍA CEREBRAL POR MUTACIÓN EN ACTA2

Fonseca Santos, E.; Boronat Guerrero, S.; Fernández Álvarez, P.; García Arumí, E.; Macaya Ruiz, A.; Del Campo Casanelles, M.

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Presentamos el caso de un neonato de 35 semanas y 5 días de gestación afecto de midriasis congénita, ductus aneurismático e hipertensión pulmonar. En la RM craneal realizada a las 3 semanas de vida se observó una hipoplasia de cuerpo calloso con colpocefalia, alteración de señal en ambos tálamos y globus palidus y rectificación de los vasos craneales intradurales en la angioRM. Se realizó el estudio molecular de *ACTA2*, demostrándose un cambio patogénico p.Arg179Cys.

Las mutaciones de este gen, que codifica la alfa-actina de las células de músculo liso, se han descrito asociadas a diversos fenotipos vasculares, incluyendo dilataciones, aneurismas y disecciones de aorta torácica y arteriopatía coronaria. Las mutaciones que provocan un cambio del aminoácido arginina en posición 179, como la que presenta nuestro paciente, son las que presentan un fenotipo neurológico grave. Dichos pacientes suelen presentar además midriasis congénita, ductus arterioso, arteriopatía y variable afectación sistémica de tracto genitourinario, gastrointestinal y pulmonar.

La vasculopatía cerebral que presentan se caracteriza por ectasia arterial de vasos grandes y estenosis de vasos pequeños, así como una rectificación del trayecto de los vasos intradurales. Los mayores niveles de expresión de *ACTA2* a nivel cerebral ocurren al final de la gestación y en periodo neonatal, por lo que algunas manifestaciones de estos pacientes, como disgenesia de cuerpo calloso, colpocefalia o leucomalacia periventricular, se inician intraútero, mientras que en periodo postnatal se ha descrito dilatación de aorta torácica y accidentes vasculares cerebrales isquémicos, que frecuentemente provocarán una leucoencefalopatía progresiva por oclusión de vasos pequeños.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL AGUDA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CASO DE VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; García Jiménez, E. ⁽¹⁾; Ledro Carabaño, C. ⁽¹⁾; González Espín, A. ⁽²⁾; Ramírez Tortosa, C. ⁽²⁾; Cózar Olmo, J.A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital San Agustín, Linares, Jaén; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén

Introducción:

El síndrome de hipertensión intracraneal (HIC) aguda en un niño supone una emergencia médica que requiere evaluación y tratamiento urgente. En ocasiones, el diagnóstico etiológico es difícil de establecer. Presentamos la descripción de un caso clínico de HIC aguda con curso desfavorable como forma de presentación de una vasculitis primaria del SNC (cPACNS), las pruebas de neuroimagen y las imágenes de la necropsia.

Caso clínico:

Niño de 13 años es traído a Urgencias por cefalea de 2 semanas de evolución, de mayor intensidad en las últimas 48 horas, asociando visión borrosa, diplopía, vómitos y pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo. Exploración: afebril, postrado, discreta obnubilación (GCS 11/15), VI par izquierdo, no meníngeos. Pruebas de laboratorio y TC craneal normales. Deterioro neurológico progresivo, precisa intubación, conexión a ventilación mecánica y se inician medidas antiedema. RMN: lesión focal en cuerpo calloso de dudosa significación. Se inicia tratamiento con antibióticos, Aciclovir y Dexametasona. Evolución tórpida, presentando miosis arreactiva bilateral, crisis hipertensivas y bradicardia. Punción lumbar: LCR hipertenso con pleocitosis linfocitaria leve, investigación de agentes infecciosos negativa. Muerte encefálica a las 24 horas de su ingreso. Necropsia SNC: intenso y difuso infiltrado linfoide a nivel meníngeo y pared de vasos, depósito de macrófagos intramurales con granulomas epiteloides perivasculares. Diagnóstico: meningitis linfocitaria con arteriolitis, venulitis y capilaritis asociada a reacción granulomatosa focal.

Comentarios:

Las cPACNS en niños son entidades poco frecuentes, suponen un reto diagnóstico y terapéutico. La sospecha de la entidad y el inicio del tratamiento precoz pueden ser cruciales para el pronóstico.

ICTUS ISQUÉMICO INFANTIL POSTNATAL EN ESPAÑA. ESTUDIO DESCRIPTIVO PRELIMINAR DE 40 CASOS

Miguel Martín, B. ⁽¹⁾; Martínez Salcedo, E. ⁽²⁾; González Álvarez, V. ⁽³⁾; Aguilera Albasa, S. ⁽⁴⁾; Arce Portillo, E. ⁽⁵⁾; López Laso, E. ⁽⁶⁾; Cabrera López, J.C. ⁽⁷⁾; Tomás Vila, M. ⁽⁸⁾; Ley Martos, M. ⁽⁹⁾; López Marín, L. ⁽¹⁰⁾.

⁽¹⁾ Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Virgen Arrixaca, Murcia;

⁽³⁾ Hospital San Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁴⁾ Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ⁽⁵⁾

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ⁽⁶⁾ Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁽⁷⁾ Hospital Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria; ⁽⁸⁾ Hospital La Fe, Valencia; ⁽⁹⁾ Hospital Puerta del Mar, Cádiz; ⁽¹⁰⁾

Hospital Niño Jesús, Madrid

Introducción y objetivos:

Descripción de las características de los ictus isquémicos infantiles postnatales en nuestro medio.

Material y método:

Estudio multicéntrico descriptivo de 40 pacientes con ictus isquémico sufrido entre el mes de vida y los 15 años analizando características etiológicas, clínicas, radiológicas y terapéuticas.

Resultados:

Incidencia: infarto arterial isquémico (IAI) 85%, trombosis de senos venosos (TSV) 15%. *Media de edad aparición:* 53 meses. *Localización:* IAI: Circulación anterior 85%. No predominio hemisférico. Con transformación hemorrágica secundaria y asociación de hematoma subdural: 12,5%. TSV: 66,5% en sistema superficial (83% en el seno transversal). *Debut clínico:* hemiparesia (77,5%), paresia facial (32,5%) y afasia (22,5%). Signos difusos (cefalea 9/40, obnubilación/somnolencia 11/40) y debut con crisis epilépticas (6/40). *Origen:* cardíaco: 47,5%; 14/19 congénita y 9/19 cirugía cardíaca previa. Vasculopatía 17,5% (3/7 arteriopatía cerebral transitoria del niño). Asocia enfermedad crónica sistémica el 17,5% y aguda el 22,5%. Patología crónica de cabeza y cuello 5% y aguda 17,5%. *Estudio de trombofilia:* realizado en el 70% (patológico 21,4%). *Neuroimagen:* TAC y RM al 75% pacientes, mostrando alteración el 80% y 97%, respectivamente. *Tratamiento:* En el 82% de los IAI (28/34): 15, enoxaparina; 17, AAS y 5, acenocumarol. Ninguno recibió tratamiento fibrinolítico. En el 100% de los TSV se pautó anticoagulación, principalmente enoxaparina. Otros tratamientos: 47% antiepilépticos y 22,5% corticoides.

Conclusión:

En nuestra muestra destaca escaso número de debut con crisis, incluyendo lactantes. El diagnóstico del 20% casos se consiguió únicamente tras la RM. El tratamiento empleado es el correcto según guías clínicas. Debería plantearse trombolisis en adolescentes.

EMBOLIZACIÓN ENDOVASCULAR DE FÍSTULA DURAL MEDULAR CERVICAL EN NIÑO DE DOS AÑOS

Periáñez Vasco, Á.; Muñoz Cabello, B.; Correa Vela, M.; Arce Portillo, E.; Blanco Martínez, B.; Madruga Garrido, M.; López Lobato, M.; Rivero Gavira, M.; Alonso Luengo, O.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

Las fistulas arteriovenosas perimedulares (PMAVFs) son lesiones espinales extremadamente raras en la infancia que se manifiestan de manera inespecífica.

Los síntomas se deben a la presencia de una mielopatía progresiva secundaria a hipertensión venosa, hemorragia o efecto masa de la lesión.

Presentamos el caso de un niño de dos años con una fistula arteriovenosa medular cervical tratada exitosamente mediante embolización endovascular.

Caso clínico:

Niño de dos años con cuadro subagudo caracterizado por tetraparesia, hipotonía global, hiperalgesia, pérdida de control de esfínteres y disfagia. La clínica inicial consistió en inestabilidad, pérdida de fuerza y arreflexia de miembros inferiores acompañada de fiebre, irritabilidad y rigidez de nuca lo que planteó el diagnóstico diferencial entre Guillain-Barré y meningoencefalitis. Recibió tratamiento con antibióticos, antivíricos, corticoides e inmunoglobulinas sin mejoría. A las dos semanas y ante el empeoramiento progresivo se realizó resonancia magnética craneal en la que se visualizaron imágenes compatibles con fistula dural cervical. La arteriografía vertebral confirmó la presencia de una fistula arteriovenosa originada en la arteria vertebral izquierda que drenaba por el plexo venoso perimedular hacia la vena yugular interna izquierda. Se realizó tratamiento endovascular mediante cierre de la fistula con espirales de platino presentando el paciente una evolución favorable con recuperación progresiva.

Conclusiones:

El diagnóstico y tratamiento precoz de las PMAVFs evita el desarrollo de mielorradiculopatía isquémica irreversible.

Dada la escasa prevalencia de esta entidad en niños no existe un tratamiento estandarizado, no obstante, la embolización endovascular constituye una opción segura y con excelentes resultados en casos seleccionados.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES INFANTILES POSTNATALES DIAGNOSTICADOS DURANTE 10 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER ORDEN

Pablos Sánchez, T. ⁽¹⁾; Fernández García, M.Á. ⁽²⁾; Cajaraville Martínez, S. ⁽²⁾; Felgueroso Juliana, B. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Quirón A Coruña, A Coruña; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña

Objetivos:

Nos proponemos estudiar la incidencia, hallazgos radiológicos, clínica, etiología y tratamiento de los ictus pediátricos postnatales diagnosticados en nuestro centro, así como analizar la posible influencia de cada una de las variables en la presencia o no de secuelas en el seguimiento.

Pacientes y métodos:

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de aquellos pacientes de más de 1 mes y menos de 16 años con diagnóstico de Accidente Cerebrovascular (ACV) entre 2002 y 2013 (n=56). Excluimos aquellos pacientes con ictus de origen presumiblemente perinatal, con neuroimagen dudosa y/o aquellos a los que no se pudo acceder a la historia clínica completa, siendo la muestra definitiva de 30 niños.

Resultados:

El ictus isquémico fue el más frecuente (21, incluidas 2 trombosis de senos venosos), frente a 9 hemorrágicos. La mayoría presentaron afectación motora (60%) o crisis comiciales (60%) inicialmente. La etiología más frecuente fue la enfermedad vascular (20%), no encontrándose causa en el 23.3%. El 36.7% no recibió tratamiento agudo. Un 33.3% precisaron fármacos antiepilépticos (FAE), presentando la gran mayoría secuelas motoras y/u otras discapacidades (cognitivas, conductuales, del lenguaje y/o crisis epilépticas). Un 76% del total tiene alguna secuela actualmente, principalmente discapacidad motora (65%) y epilepsia (41%), con 1 solo fallecimiento por ictus.

Conclusiones:

No encontramos diferencias significativas en la evolución de estos pacientes respecto al manejo terapéutico del ictus, aunque hay que tener en cuenta el reducido tamaño muestral. La variable predictiva de discapacidad motora y de otras discapacidades ha sido la administración de FAE al ingreso.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN LA EDAD PEDIÁTRICA. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL INFANTIL Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

López-Sobrino, G.; Huete Hernani, B.; García Romero, M.D.M.; García Guixot, S.; Gómez Andrés, D.; Pascual Pascual, S.I.; Martínez-Bermejo, A.

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción:

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune e inflamatoria. El diagnóstico se realiza entre la tercera y cuarta década y rara vez en la infancia, por lo que constituye un reto para el neurólogo infantil.

Objetivo:

Describir el espectro clínico y valorar la eficacia de los tratamientos. Evaluar el pronóstico a largo plazo de los pacientes pediátricos con esclerosis múltiple.

Pacientes y Métodos:

Se analizan los datos clínicos de 5 pacientes diagnosticados de EM y seguidos prospectivamente entre los años 2003 y 2013. Se describe la edad, sexo, clínica inicial, pruebas de imagen y laboratorio, número de brotes y tratamientos recibidos. Realizamos una revisión de la clínica, diagnóstico diferencial y tratamiento en la literatura más actual.

Resultados:

Se estudiaron 5 pacientes (2 mujeres). La edad media fue de 11.2 años. La clínica inicial incluyó alteraciones sensitivas, visuales y motoras. Los potenciales evocados visuales estuvieron alterados en el 80% de los casos. La resonancia magnética mostró lesiones sugestivas de etiología desmielinizante. Todos los pacientes presentaron algún brote en el primer año con diversas manifestaciones neurológicas. El periodo medio de seguimiento fue de 32 meses. El tiempo medio de ingreso estuvo en 10.8 días. Todos recibieron tratamiento de los brotes con corticoides.

Conclusiones:

La EM pediátrica es poco frecuente, condiciona largas estancias hospitalarias y gran impacto en el entorno familiar. Las pruebas diagnósticas deben incluir la RM cráneo-medular con contraste, estudios neurofisiológicos y punción lumbar. Es necesario un diagnóstico temprano e iniciar el tratamiento óptimo para modificar su evolución.

PLASMAFÉRESIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA: ANÁLISIS DE NUESTRA EXPERIENCIA

Víllora Morcillo, N.; Berenguer Potenciano, M.; Núñez Enamorado, N.; Belda Hofheinz, S.; Camacho Salas, A.; Simón De Las Heras, R.

Hospital 12 de Octubre, Madrid

Introducción:

En los últimos años se han incrementado las indicaciones médicas de plasmaféresis, entre las cuales se encuentran diversas enfermedades neurológicas.

El objetivo de nuestro trabajo es describir las indicaciones y complicaciones de la técnica en los pacientes pediátricos con patología neurológica atendidos en nuestro centro.

Pacientes y métodos:

Se recogieron datos de pacientes pediátricos con patología neurológica tratados con plasmaféresis en nuestro centro desde 2010 hasta 2014. Incluimos, un caso de Miastenia Gravis (MG), dos casos de encefalitis autoinmune asociados contra el receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDA), un caso con encefalomiелitis aguda diseminada (EMAD) y otro con encefalitis temporal de posible origen autoinmune. Se describen los tratamientos utilizados, las características técnicas del procedimiento y las complicaciones.

Resultados:

De los cinco casos recogidos, en cuatro se observa buena y rápida respuesta clínica tras la plasmaféresis. Ninguno de los pacientes en los que utilizamos esta técnica tuvieron complicaciones graves. Las principales complicaciones fueron: 2 casos de anemización sin repercusión hemodinámica, 2 episodios de hipotensión leve y 1 caso de coagulopatía leve sin sangrado activo. En ningún caso impidieron continuar con la técnica.

Conclusión:

Recomendamos ante procesos neurológicos de posible etiología autoinmune, el uso de plasmaféresis como terapia de primera línea, junto a corticoides y/o inmunoglobulinas, ya que se trata de una técnica segura y con buenos resultados a corto plazo.

RESPUESTA DE UN NIÑO DE 6 AÑOS CON ENCEFALITIS LÍMBICA POR AC. ANTI – NMDA A TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR CON RITUXIMAB: A PROPÓSITO DE UN CASO

Villalobos Reales, J.; Maraña Pérez, A.; Hortigüela Saeta, M.M.; Gómez Martín, H.; Escobar Delgado, T.; Bernardino Cuesta, B.; Duat Rodríguez, A.; López Marín, L.; Fournier Del Castillo, C.; Blanco Beregaña, M.; Calleja Gero, L.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

La encefalitis límbica por anticuerpos anti-NMDA tiene un cuadro clínico característico, pródromos, síntomas psiquiátricos, convulsiones, discinesias óculofaciales, distonías, hipoventilación e inestabilidad hemodinámica, con anticuerpos específicos para el receptor NMDA, más frecuente en mujeres jóvenes, relacionado con teratoma. El tratamiento de primera línea son los megabolos de corticoides, las inmunoglobulinas y la plasmaféresis, cuando estos no funcionan se usan los de segunda línea inmunomoduladores (ciclofosfamida y rituximab) habiendo poca experiencia con estos en niños.

Caso clínico:

Niño de 6 años, previamente sano, presenta crisis convulsiva, posteriormente se asocia disartria, pérdida de memoria, clonías en comisura bucal, con nivel de conciencia fluctuante, semana previa GEA. Ingresa en UCIP, análisis de sangre, gasometría, TC craneal normal, punción lumbar LCR con pleocitosis, predominio mononucleares, ante la sospecha de encefalitis, se administra tratamiento con aciclovir, cefotaxima, inmunoglobulinas y levetiracetam. Se descartan infecciones víricas y bacterianas, se estudia autoinmunidad con Ac. Antimicrosomales positivos y Ac. anti-NMDA positivos en LCR. RM craneal hiperintensidades en hipocampos. Recibe tratamiento específico con megabolos de corticoides e inmunoglobulinas, presentando empeoramiento progresivo con desconexión del medio alternando episodios de agitación, movimientos mioclónicos y distónicos en el hemicuerpo derecho, anartria, hipoventilación, preciso intubación. Se administra plasmaféresis con leve mejoría. Ante la mala evolución se inicia tratamientos de segunda línea con Rituximab, 1 dosis semanal (4 dosis) asociado a ciclos de inmunoglobulinas, sin incidencias, con recuperación, mejor conexión, deambulación autónoma, habla coherente.

Conclusión:

En pacientes con mala evolución con los tratamientos de primera línea, pueden responder a los tratamientos inmunomoduladores como el rituximab.

CAVERNOMATOSIS MÚLTIPLE. CASO PROBLEMA

Martínez Álvarez, S.; González Pérez, J.; Fuertes Rodrigo, C.; Fernando Martínez, R.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

El cavernoma cerebral es una malformación vascular compuesta por vasos capilares, sin intervenir parénquima cerebral. Pueden ser asintomáticos o manifestarse, frecuentemente tras sangrados, con crisis epilépticas, focalidad neurológica o cefaleas. La cavernomatosis múltiple cerebral (CMC) se define por la aparición de más de un cavernoma o la presencia de un cavernoma y genética compatible. Se han identificado 3 genes conocidos como CCM1, CCM2 y CCM3.

Caso clínico:

Lactante de 9 meses que presenta desde hace 4 días 17 episodios de desconexión del medio con mirada perdida de segundos de duración, sin otros síntomas acompañantes. Como antecedentes, un hermano falleció a causa de un progonoma melanótico cerebral. Exploración normal. La TAC craneal muestra lesiones hiperdensas subcorticales y periventriculares, alguna de ellas con áreas hipodensas. La RM muestra múltiples alteraciones de aspecto nodular, con signos de sangrado interno y halo de hemosiderina en las de mayor tamaño, con edema perilesional, compatibles con cavernomatosis múltiple, una de ellas de mayor tamaño en región uncal temporal derecha. Se inicia tratamiento con Levetiracetam, cediendo las crisis. El estudio genético muestra mutación en heterocigosis c.474+5G>A en el gen PDCD10 (CCM3).

Discusión:

Actualmente mantenemos actitud expectante con controles de RM cerebral, limitados por la necesidad de anestesia. Se plantearía la cirugía (en principio de la lesión temporal) en caso de refractariedad de la epilepsia o afectación del desarrollo. Pendientes de estudio genético familiar. En caso de presentar la mutación algún familiar, se le plantearía estudio de RM cerebral.

SÍNDROME DE REACCIÓN A DROGAS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS) POR FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS. REVISIÓN DE CASOS EN LOS ÚLTIMOS CUATRO AÑOS

Jiménez Echevarría, S.; Cantarín Extremera, V.; Domínguez Carral, J.; Escobar Delgado, T.; Hortigüela Saeta, M.; Maraña Pérez, A.; Carreras Sáez, I.; Puertas Martín, V.; López Marín, L.; Ruiz-Falcó Rojas, M.L.

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

El síndrome de DRESS es una reacción rara, potencialmente mortal, inducida por la hipersensibilidad idiosincrática a fármacos, que puede cursar con exantema, fiebre, linfadenopatía, alteraciones hematológicas y afectación de distintos órganos.

Objetivo:

Revisar los casos de síndrome de DRESS por antiepilepticos (FAEs) diagnosticados en el servicio de neurología pediátrica de un hospital terciario en los últimos 4 años (2010-2013).

Material y método:

Análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de síndrome de hipersensibilidad a FAEs en este periodo.

Resultados:

13 pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad a FAEs, 6 han sido incluidos en el análisis por cumplir criterios de DRESS. 50% varones. Edad media: 11,8 años. Tiempo medio entre inicio del FAE y aparición de clínica: 23 días. Identificación del FAE responsable en 5 casos (2 fenitoina, 2 carbamazepina y 1 fenobarbital). Clínica: 83% fiebre, 100% exantema generalizado, 33% edema facial y 66,6% linfadenopatía. Alteraciones analíticas: 50% eosinofilia, leucocitosis 33%. Afectación hepática 83%, gastrointestinal 16%, esplenomegalia 16%. Tratamiento: 100% interrupción del FAE causante, 16% corticoides tópicos, 50% corticoides sistémicos y 16% ganciclovir e inmunoglobulinas por VHH-6. Evolución: 33% reagudización tras mejoría inicial, 100% curación en 15 días-1 mes. Según el score diagnóstico RegiSCAR, 16% son casos “posibles”, 50% “probables” y 33% casos “definidos” de síndrome de DRESS.

Conclusión:

La variabilidad clínica y la prolongada latencia entre la introducción del fármaco y la aparición de los síntomas, hacen que el síndrome de DRESS requiera un alto grado de sospecha para su diagnóstico.

CAVERNOMAS CEREBRALES. NUESTRA EXPERIENCIA

Martínez Álvarez, S.; González Pérez, J.; Fuertes Rodrigo, C.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

El cavernoma cerebral (CC) es una malformación vascular compuesta por vasos capilares, sin intervenir parénquima cerebral. La cavernomatosis múltiple cerebral (CMC) se define por la aparición de más de un cavernoma o la presencia de un cavernoma y genética compatible.

Material y Método:

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos pediátricos diagnosticados de CC y CMC en un hospital de III nivel entre el 01/01/1993 y el 31/01/2014.

Resultados:

10 CC: edad media al diagnóstico 8,7 años (rango 46 meses-14.3 años). Dos casos secundarios a radioterapia (astrocitoma y meduloblastoma). Los motivos de consulta fueron cefalea intensa (50%), crisis convulsivas (40%) y hemiparesia izquierda (10%). La localización fue supratentorial en el 70%. Se realizaron controles de neuroimagen en 8 pacientes, sin evidenciarse cambios. La mayoría continuaron presentando clínica, precisando tratamiento anticomitial (40%) y tratamiento quirúrgico (30%).

4 CMC: edad media al diagnóstico 7.6 años (rango 9 meses-14.5 años). La clínica fue en dos casos crisis convulsivas y en uno cefalea acompañada de tics, ptosis palpebral y somnolencia; el cuarto caso fue hallazgo en estudio de pubertad precoz. La localización de las lesiones fue supratentorial, siendo el número máximo de 6. En uno hubo aumento del número de lesiones. Tres de ellos precisaron tratamiento anticomitial y uno quirúrgico.

Conclusiones:

Los CC plantean tratamiento quirúrgico, en función de la clínica y accesibilidad de las lesiones. En el caso de la CCM la decisión es más compleja, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de nuevas lesiones.

EVOLUCIÓN DE UN PRIMER EVENTO DESMIELINIZANTE EN PEDIATRÍA

Lucea, L.; Martí, I.; Lafuente, M.; Castillo, T.

Hospital Universitario Donostia, San Sebastian- Donostia

Introducción:

Un primer evento desmielinizante agudo del sistema nervioso central puede ser monofásico o el inicio de una esclerosis múltiple (EM). La EM requiere al menos dos o más eventos separados en tiempo (≥ 4 semanas) y espacio. Menos del 1% de las EM debutan antes de los 10 años. La evolución de EMAD a EM varía de 8-29% según diferentes series.

Objetivo. Describir características epidemiológicas, clínicas y evolución de un primer evento desmielinizante agudo en pediatría.

Material y métodos:

Estudio retrospectivo de 2004-2013, por revisión de historias clínicas de pacientes de 0-14 años con un primer evento desmielinizante agudo.

Resultados:

Se obtuvieron 13 pacientes. Edad media 6 años-. 7 varones/6 mujeres. Tratados con corticoides 12/13. Grupo 1: n=9, curso monofásico: 1 neuritis óptica (NO), 2 mielitis transversa (MT), 6 EMAD. Edad media 4,8 años. Media de seguimiento 7 años (mínimo 24 meses en el caso de NO). Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo 4/9. Bandas oligoclonales (BOC) negativas 2/2. Neuroimagen con lesiones difusas y simétricas sugestivas de EMAD 6/9 y lesiones medulares aisladas en los casos de MT. Grupo 2: n=4, al menos un segundo evento. Edad media 8,5 años. Clínica de debut: 1 MT, 1 EMAD y 2 déficit neurológicos focales. Diagnósticos posteriores: 1 NO recurrente y 3 EM. Pleocitosis en líquido cefalorraquídeo 4/4. BOC positivas 3/4. Neuroimagen con lesiones sugestivas de EM 3/4.

Conclusiones:

En nuestra serie ninguna EMAD evoluciona a EM. La positividad de BOC y clínica neurológica focal parecen orientar al desarrollo de EM.

COMUNICACIONES ORALES

NEUROMETABÓLICAS NEURODEGENERATIVAS

SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIERES: NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN RNASEH2B

Ortiz Madinaveitia, S. ⁽¹⁾; Conejo Moreno, D. ⁽²⁾; Peña Segura, J.L. ⁽³⁾; López Pisón, J. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Santa Barbara, Soria; ⁽²⁾ Hospital Universitario Burgos, Burgos; ⁽³⁾ Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

El síndrome de Aicardi-Goutières es una encefalopatía subaguda genéticamente heterogénea caracterizada por atrofia cerebral, leucodistrofia, calcificaciones intracraneales (sobre todo a nivel de ganglios basales) y linfocitosis crónica con aumento del interferón alfa en LCR. La transmisión es mayoritariamente autosómica recesiva, aunque se han descrito casos de transmisión autosómica dominante (“mutaciones de novo” en TREX-1). Las mutaciones en TREX1 (25% de los casos), RNASEH2C (14%) y RNASEH2A (4%) provocan un fenotipo grave, mientras que las mutaciones en RNASEH2B (41%) y SAMHD1 (10%) tiene como consecuencia formas más moderadas.

Caso clínico:

Niño de 2 años, sin antecedentes familiares de interés, que desde el mes de vida presenta irritabilidad, problemas de alimentación, retraso psicomotor severo, asociado a importante microcefalia. En la RM y TAC cerebral se observa atrofia supratentorial global con ausencia de mielinización y múltiples focos de calcificación supra e infratentorial (mas marcados en ganglios basales). La punción lumbar presenta 25 leucocitos/mm³ (polinucleares 4 %, mononucleares 96 %); neopterina 409 nmol/L, biopterina 53 nmol/L. El estudio del gen RNASEH2B detectó en heterocigosis la variante p.Ala177Thr, mutación recurrente asociada a familias con síndrome de Aicardi-Goutières heredada por vía paterna, y la mutación en heterocigosis p.Lys170Lys, no descrita previamente y heredada por vía materna.

Conclusiones.

Se debe tener en cuenta esta entidad ante todo paciente con leucodistrofia asociada a calcificaciones en el SNC , una vez descartado patologías mas prevalentes como son las infecciones congénitas tipo TORCH. El análisis de los genes implicados permite ofrecer a las familias un pronóstico así como asesoramiento genético.

NIVELES DE VITAMINA B6 EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y RESPUESTA A PIRIDOXAL 5'-FOSFATO EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA

Cortès Saladelafont, E. ⁽¹⁾; Molero Luis, M. ⁽¹⁾; Temudo Duarte, S. ⁽²⁾; Armstrong Moron, J. ⁽¹⁾; Santmartí Vilaplana, F.X. ⁽¹⁾; O'callaghan Gordo, M.D.M. ⁽¹⁾; Fons Estupina, C. ⁽¹⁾; Pérez Dueñas, B. ⁽¹⁾; Ramos, F. ⁽¹⁾; Artuch Iriberry, R. ⁽¹⁾; García Cazorla, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Instituto de Medicina Molecular, Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa, , Lisboa

Introducción:

Mutaciones en el gen *PNPO* se relacionan con convulsiones neonatales que responden al piridoxal fosfato (PLP). El PLP es la forma activa de la vitamina B6 y cofactor de múltiples reacciones enzimáticas, la mayoría relacionadas con el metabolismo de los neurotransmisores.

Objetivos:

Describir 10 pacientes con déficit de PLP en líquido cefalorraquídeo (LCR) sin mutaciones en el gen *PNPO*, y su respuesta clínica al tratamiento con PLP. Pacientes y métodos: 10 pacientes (edades: de 1 día a 15 años) principalmente con encefalopatías epilépticas. 3 de ellos con etiología definitiva (Phelan McDermid, mutaciones en *KCNQ2* y *SCN9A*). 9 con fármacos antiepilépticos. Se realizó estudio del gen *PNPO*, así como de causas secundarias de déficit de PLP.

Resultados:

Vitamina B6 en plasma disminuida en 3 pacientes. No se evidenció anemia ni síndrome malabsortivo en ningún paciente. El estudio metabólico extenso (incluidos los aminoácidos en LCR y plasma, y la epilepsia dependiente de piridoxina) fue normal. El 5-HIAA, HVA y GABA eran bajos en 5, 1 y 1 paciente, respectivamente. La respuesta al tratamiento fue positiva en 5/10 pacientes en cuanto a la epilepsia, y respuesta cognitiva o motora. El tratamiento se interrumpió en 2 pacientes por efectos secundarios gastrointestinales.

Conclusiones:

Aparte de las mutaciones en el gen *PNPO* hay otras causas que pueden conducir a un déficit secundario de PLP en LCR. El tratamiento sustitutivo con PLP podría ser beneficioso en algunos casos independientemente de la patología de base, por lo cual parece aconsejable la realización de una prueba terapéutica.

NEURODEGENERACIÓN CON ACÚMULO CEREBRAL DE HIERRO ASOCIADA A *PLA2G6*: DESCRIPCIÓN DE DOS HERMANAS

Fernández Ramos, J.; Camino León, R.; López Laso, E.; Aguilar Quintero, M.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

La neurodegeneración asociada a fosfolipasa-A2, originada por mutaciones en el gen *PLA2G6*, es una de los subtipos de las enfermedades neurodegenerativas con acúmulo cerebral de hierro (NBIA). Comprende tres formas fenotípicas: distrofia neuroaxonal infantil, atípica y *PLA2G6* asociada a distonía-parkinsonismo. Presentamos dos hermanas afectas de una distrofia neuroaxonal atípica.

Caso 1.

Niña en seguimiento desde los 3 años por retraso psicomotor. Padres sanos no consanguíneos. Embarazo y parto normales. Desarrollo neurológico normal hasta los 2 años. A los 3 años presenta un retraso global de predominio en área cognitiva y social con rasgos autísticos. De manera insidiosa, en los años posteriores aparece ataxia y signos de piramidalismo, junto a nistagmo pendular y estrabismo. A los 9 años, presenta un retraso mental moderado y pérdida de autonomía para la marcha por tetraparesia espástica con signos de afectación cerebelosa. E. Complementarias: RM cerebral a los 3 y 8 años normales. RM cerebral a los 11 años presenta hipointensidad bilateral en núcleos pálidos en secuencia ponderada en T2 y atrofia cerebelosa leve. En estudio genético se evidencia cambio c.1604A>G en el gen *PLA2G6*.

Caso 2.

Hermana dos años menor con sintomatología similar de inicio más precoz, con retraso madurativo global con escaso desarrollo del lenguaje y desarrollo progresivo de espasticidad en miembros y ataxia.

Comentarios:

Las NBIA requieren un diagnóstico clínico-radiológico. La regresión psicomotora, la atrofia cerebelosa y las alteraciones en ganglios basales en RM cerebral son claves para establecer la sospecha diagnóstica. Los avances moleculares permiten un diagnóstico preciso y asesoramiento genético.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS POR ACUMULACIÓN CEREBRAL DE HIERRO: ESTUDIO MULTICÉNTRICO COLABORATIVO

Darling, A. ⁽¹⁾; Ulate Campos, A. ⁽¹⁾; Petanas, J. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; O'callaghan, M. ⁽¹⁾; Martí, M.J. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾; Serrano Gimaré, M. ⁽¹⁾; Poó Argüelles, P. ⁽¹⁾; Pérez Dueñas, B. ⁽¹⁾; Enach, G.E.P.E.E.D. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Clínic, Barcelona

Introducción:

Las enfermedades neurodegenerativas por acumulación cerebral de hierro (ENACH) comprenden un grupo de defectos genéticos de muy baja prevalencia. **Objetivos:** identificar la población española con ENACH y diseñar y validar un método cuantitativo para evaluar la severidad de estos defectos.

Pacientes y métodos:

Estudio transversal, observacional y multicéntrico de ámbito nacional. Diseño y aplicación de una escala de severidad clínica en pacientes con déficit de pantotenato kinasa (PKAN). Análisis retrospectivo de signos y síntomas en toda la población de ENACH. Divulgación y reclutamiento de pacientes a través de la Asociación Española de ENACH y asociaciones de profesionales.

Resultados:

Hemos identificado 35 pacientes en 15 centros del país. PKAN (n=20); distrofia neuroaxonal (n=8); ENACH sin diagnóstico genético (n=7). Edad media 20 años, rango 3-52 años; sexo masculino 13 pacientes. La escala diseñada para pacientes PKAN incluye cuatro subescalas: cognitiva, conducta, física y funcional. La valoración física será video-filmada y el material evaluado por 4 examinadores independientes. Las otras subescalas se puntuarán mediante una entrevista al paciente o al cuidador. Hemos aplicado la escala a 3 pacientes: PKAN típica (20 años), valor 67/140; PKAN atípica (40 años), valor 63/140; ENACH atípica (53 años), valor 35/140.

Conclusiones:

Hemos identificado 35 pacientes ENACH en España y creado una red de 15 centros nacionales que permitirá tener acceso a los pacientes sin necesidad de desplazamientos familiares. El diseño y aplicación de la escala PKAN permitirá conocer su utilidad como herramienta en futuras terapias.

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

Losada Del Pozo, R.; Soriano Guillen, L.; Babin López, L.; Rodrigo Moreno, M.; Soto Insuga, V.;
Martínez González, M.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción:

El hipertiroidismo es un trastorno raro en la infancia cuya causa más frecuente es la enfermedad de Graves, trastorno autoinmune producido por anticuerpos contra el receptor de TSH (TSI). Clínicamente cursa con nerviosismo, sudoración, intolerancia al calor, temblor, pérdida de peso, fatiga, palpitaciones y taquicardia. Síntomas menos frecuentes: trastornos conductuales, estado de ánimo, aprendizaje, Trastorno Déficit Atención e Hiperactividad (TDAH) y cefalea.

Casos clínicos:

Caso 1: Niño de 11 años seguido hasta los 9 por TDAH, trastorno control de impulsos y oposicionista-desafiante, respuesta parcial a metilfenidato. Antecedentes familiares (AF): padre epilepsia. Desde los 10 años empeoramiento clínico: mayor hiperactividad, impulsividad, inatención, labilidad emocional, agresividad; así como tricotilomanía, palpitaciones, polidipsia y polifagia. Ante este empeoramiento es valorado por psiquiatría pautándose risperidona, retirado por mala tolerancia. Exploración física (EF): Tensión arterial (TA): 117/61mmHg. Frecuencia cardiaca (FC) 111lpm. Inquietud motriz, nerviosismo, temblor y ausencia de pestañas. Pruebas complementarias (PC): TSH 0,010mUI/ml (0,35-5,5), T4libre 5,10ng/dl (0,89-1,76) y T3libre >20pg/ml (2,3-4,2); TSI positivos. Tratamiento: betabloqueante y metimazol mejorando las alteraciones conductuales.

Caso 2: Adolescente de 15 años consulta por cefalea crónica y ansiedad, además de palpitaciones, sudoración, poliuria, polidipsia, astenia, alopecia y diarrea. El último año empeoramiento del rendimiento escolar. AF: hermano enfermedad celíaca y anemia hemolítica autoinmune. EF: TA 139/59mmHg. FC 137lpm. Nerviosismo, labilidad emocional, temblor. PC: TSH 0,008mUI/ml, T4libre 10,17ng/dl y T3libre >20pg/ml; TSI positivos. Tratamiento: betabloqueante y metimazol, desapareciendo la sintomatología.

Conclusiones:

Ante pacientes con trastorno conductual moderado-grave de tórpida evolución, deberemos plantearnos en el diagnóstico diferencial un cuadro de hipertiroidismo.

FENOTIPO NEUROLÓGICO DEL SÍNDROME OCULOCEREBRORENAL DE LOWE EN 41 PACIENTES

Serrano Gimaré, M.⁽¹⁾; De Diego Almarza, V.⁽¹⁾; Cantarín, V.⁽²⁾; Maldonado, E.⁽³⁾; Vidal-Valls, J.⁽⁴⁾; Camino-León, R.⁽⁵⁾; Pascual, S.I.⁽⁶⁾; Pérez-Poyato, M.⁽⁷⁾; Pérez-Dueñas, B.⁽¹⁾; Nafría, B.⁽⁸⁾; Team, L.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Niño Jesús, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Río Carrión, Palencia; ⁽⁴⁾ C. Arcangel San Gabriel & CDIAP Aspace, Barcelona; ⁽⁵⁾ Hospital Reina Sofía, Córdoba; ⁽⁶⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ⁽⁸⁾ U-703 CIBERER Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Las mutaciones en *OCRL1* causan síndrome de Lowe (SL) y enfermedad de Dent-2. El SL es una enfermedad multisistémica con importante implicación neurológica. La información sobre la historia natural, las correlaciones genotipo/fenotipo, las complicaciones y su manejo...es escasa.

Objetivo:

Incrementar el conocimiento del SL utilizando Internet para llegar a pacientes /médicos.

Métodos:

41 familias de 10 países reciben información sencilla sobre la enfermedad y completan cuestionarios *online*. Sus médicos participan mediante cuestionarios *online* más complejos.

Resultados:

Todas las mutaciones fueron diferentes y localizadas a partir del exón 7. La mitad fueron *de novo*.

La hipotonía y/o cataratas al nacimiento fueron los signos principales iniciales (92%).

Más del 50% de niños a la edad de 4 años podían caminar, comer, vestirse, ducharse o ir al WC autónomamente o con escasa ayuda.

Fueron frecuentes las estereotipias predominando las propias de defecto visual.

2/3 presentaron epilepsia variada, principalmente mayores de 5 años. En la mitad fue refractaria.

La RM fue anormal en 2/3 de los pacientes. La anomalía más frecuente fue la presencia de quistes en sustancia blanca.

Conclusiones:

Las mutaciones *de novo* son frecuentes. No reconocemos *hot spots* dentro del *OCRL1*. Mayoritariamente las mutaciones que explican el SL se localizan a partir del exón 7, frente a lo habitual en enfermedad de Dent-2.

La epilepsia refractaria es una complicación frecuente a partir de la primera infancia y en ocasiones desencadena una regresión neurológica. Desconocemos el significado de las lesiones cerebrales identificadas mediante RM, puesto que no se correlacionan con los hallazgos clínicos.

SÍNDROME DE LEIGH CON DEBUT ATÍPICO EN NIÑO DE 10 AÑOS CON AFECTACIÓN DE TRONCO CEREBRAL

García Guixot, S.; Gómez Andrés, D.; Armero Pedreira, P.; Puente Goytizolo, A.; Martínez Bermejo, A.

Hospital Universitario La Paz, Madrid

El Síndrome de Leigh es una encefalopatía necrotizante que debuta típicamente antes de los 2 años, con retraso psicomotor, nistagmo, oftalmoparesia, atrofia óptica, ataxia, disfagia, parálisis de pares craneales, hipotonía, debilidad, distonía o problemas respiratorios. Niño de 10 años con antecedente de Síndrome de West idiopático a los 11 meses, que presenta dificultad para la deglución y episodios de atragantamiento. En RM cerebral presenta lesión a nivel del bulbo. Descartado el origen tumoral, ante la sospecha radiológica de proceso desmielinizante, se realiza estudio microbiológico e inmunológico y se administra tratamiento con Metilprednisolona, Gammaglobulina, Plasmaféresis y Rituximab, sin mejoría. En la evolución mantiene buena comprensión, nistagmo horizontal y vertical, parálisis de pares craneales (VI derecho, VII izquierdo, X, y XII). Hipotonía axial (pérdida de sostén cefálico y sedestación). Hemiparesia izquierda. Hiperreflexia, clonus y dismetría. Asocia atrofia óptica bilateral, pancreatitis, desnutrición y alteración tiroidea, realizándose estudio de síndrome paraneoplásico, sin confirmarse. No es hasta la cuarta RM cerebral con espectroscopia (día +64), cuando se objetiva afectación de ganglios basales y gran pico de lactato, lo que sugiere Síndrome de Leigh con predominio de afectación en tronco. Se confirma la mutación m.13513G>A en el gen del ADN mitocondrial que codifica para un componente del complejo I de la cadena respiratoria. La heterogeneidad clínica, bioquímica y genética es la norma en este síndrome. En nuestro caso, tanto el Síndrome de West referido, como la pancreatitis, podrían ser manifestaciones compatibles con el diagnóstico final. Algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con Coenzima Q y Biotina.

FOXG1 GENE: PHENOTYPE – GENOTYPE RELATION IN SPANISH PATIENTS

Pineda, M. ⁽¹⁾; Armstrong, J. ⁽²⁾; Gerotina Mora, E. ⁽²⁾; Quandt Herrera, E. ⁽²⁾; Rabaza Gairi, M. ⁽²⁾; Brandi Tarrau, N. ⁽²⁾; Cortes Saladefont, E. ⁽²⁾; Roche, A. ⁽³⁾; O'callaghan, M.D.M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Fundació Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽³⁾ Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona

Rett syndrome (RTT) is a neurodevelopmental disorder. The disease has classical forms and atypical variants. Most cases are due to mutations in *MECP2* gene, but other genes had been described causing atypical forms of the disease: *CDKL5* early epilepsy and *FOXG1* congenital. *FOXG1* is the first gene linked to autosomal RTT, located on chromosome 14q12

Materials and methods:

We studied the *FOXG1* gene by direct sequencing and MLPA (Probemix-P075, MC-Holland) in patients RTT-without *MECP2* mutation and in patients with mental retardation and Rett-like clinical features.

Results:

We analyzed 211 patients with clinical presentation likely to have mutations in *FOXG1* gene. 9 patients detected: six of them had point mutations and three large rearrangements in *FOXG1*. At diagnosis ages ranged from 1 to 9 years old and gender was 4 males/5 females.

All had severe early postnatal encephalopathy with deceleration of head growth in the first months of life and severe microcephaly from early childhood (-3ds/-4ds), developmental delay, hypotonia, none of them acquired independent walking and only 3 are able to seat unaided, absent language development, hand stereotypies, convergent strabismus, tongue protrusion, jerky arm movements, bruxism and epilepsy 5 patients. Brain imaging studies showed simplified gyral pattern, reduced white matter volume in frontal lobes and corpus callosum hypogenesis. VIDEO

Conclusions:

Screening the *FOXG1* gene should be done not only in females, but also in male patients with clinical features of congenital phenotype RTT.

FOXG1 is not an X-linked gene and therefore there can be a higher incidence of mutation detection in RTT-like males than in *MECP2* and *CDKL5* genes.

ATENCIÓN CONJUNTA DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS PEDIÁTRICOS Y EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA INFANTIL

Navarro Vilarrubí, S.; Escobar Ramírez, M.D.R.; Ciprés Roig, S.; Pérez Dueñas, B.; Fons, C.; González, V.; García, Á.; O'callaghan, M.; Nascimiento, A.E.; Campistol, J.; Caritg Bosch, J.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción y Objetivos:

La mayoría de enfermedades neurodegenerativas (EN) forman parte del grupo 3 de las enfermedades tributarias de recibir cuidados paliativos pediátricos. Se trata de enfermedades progresivas sin posibilidad de tratamiento curativo, donde el tratamiento es paliativo y se puede extender durante largo tiempo. Nuestro objetivo es analizar actividad realizada y las características de los pacientes tratados en la Unidad de Cuidados Paliativos Pediátrica (UCPP).

Métodos:

Análisis retrospectivo de las características de los pacientes afectos de EN que han sido atendidos en la UCPP del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona entre los años 2012-2014 hasta su fallecimiento.

Resultados:

20 pacientes afectos de EN (Rett, Gaucher, Hunter, AME, Aicardi, Zellweger, Krabbe, Filippo, Hiperglicinèmia, Nieman-Pick, Pompe, Vanishing White Matter, entre otros) (edad media 3 años, rango 15 días-14años; 12 varones) fueron atendidos durante una media de 5,5 meses (rango 24 horas-3 años). Durante su atención se realizaron una media por paciente de 10.5 visitas domiciliarias, 10.5 visitas hospitalarias y 37.5 llamadas telefónicas. En 15 pacientes se contactó con el centro de atención primaria y otros servicios de zona. 13 fallecimientos se produjeron en el domicilio.

Conclusiones:

Hemos atendido 18 tipos diferentes de enfermedades degenerativas. El curso clínico ha sido muy variable, con una media de seguimiento conjunto hasta el fallecimiento de 5 meses. La atención de la UCPP ha generado una media por paciente de 10 consultas al mes y ha permitido que la mayoría de pacientes hayan fallecido en su domicilio.

EVALUACIÓN CLÍNICO-RADIOLÓGICA DE PACIENTES ESPAÑOLES CON PMM2-CDG

De Diego, V. ⁽¹⁾; Serrano, M. ⁽¹⁾; O'callaghan, M. ⁽¹⁾; García-Cazorla, Á. ⁽¹⁾; Póo, P. ⁽¹⁾; Muchart, J. ⁽²⁾; Molero-Luis, M. ⁽³⁾; Pérez, B. ⁽⁴⁾; Briones, P. ⁽⁵⁾; De Trabajo En Cdg, G.E. ⁽⁶⁾; Pérez-Dueñas, B. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Servicio de Radiología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽³⁾ Servicio de Laboratorio, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁴⁾ Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ⁽⁵⁾ Institut de Bioquímica Clínica, Corporació Sanitària-Clínic (IBC), Universitat de Barcelona, Barcelona; ⁽⁶⁾ Varios centros, España

Introducción:

El déficit de fosfomanomutasa (PMM2-CDG) es el más común de los trastornos congénitos de glicosilación de proteínas.

Objetivos:

Evaluar las manifestaciones neurológicas en una población de pacientes españoles afectados de PMM2-CDG.

Material y métodos:

Estudio descriptivo sobre una población de pacientes con PMM-CDG atendidos en nuestro hospital. Cuantificación del daño cerebeloso desde el punto de vista clínico (escala de ICARS en niños mayores de 5 años) y radiológico (medición del volumen del cerebelo mediante resonancia magnética con un software específico). Correlacionar dichos resultados con los obtenidos tras la aplicación de la escala clínica de referencia para niños con CDG (Nijmegen Score).

Resultados:

18 pacientes con PMM2-CDG debutaron en el primer año de vida con hipotonía, retraso psicomotor, ataxia, estrabismo y atrofia cerebelosa. Los pacientes fueron evaluados con la escala de ICARS (6 pacientes; edad:5-15 años) (puntuación media 32.5 ± 27.55) y de Nijmegen (10 pacientes; edad:2-15 años) (puntuación media 14.4 ± 6.22). La evaluación fue grabada en vídeo y puntuada por 3 examinadores independientes. Encontramos una relación inversa entre el volumen cerebeloso y las puntuaciones en la escala de ICARS, no así con la escala de Nijmegen.

Conclusiones:

La escala de ICARS permite cuantificar la ataxia cerebelosa en los defectos PMM2-CDG a partir de los 5 años y se correlaciona con el grado de atrofia cerebelosa. Nuestros resultados sugieren que es necesario modificar los aspectos neurológicos de la escala de Nijmegen puesto que ésta no se corresponde con la severidad de la ataxia, el síntoma más invalidante de la enfermedad a largo plazo.

TRANSMISIÓN GABAÉRGICA ALTERADA EN EL SÍNDROME DE RETT: DESEQUILIBRIO EN LOS COTRANSPORTADORES DE CLORO EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Cortès-Saladelafont, E. ⁽¹⁾; Temudo Duarte, S. ⁽²⁾⁽³⁾; Sebastião, A.M. ⁽²⁾; Diógenes, M.J. ⁽²⁾; Armstrong Morón, J. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾; O'callaghan, M.D.M. ⁽¹⁾; Tristán, A. ⁽³⁾; Díez, H. ⁽³⁾; Artuch Iriberrí, R. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾; Pineda Marfà, M. ⁽¹⁾; García Cazorla, À. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Departamento de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona;

⁽²⁾ Instituto de Medicina Molecular, Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa

⁽³⁾ Laboratorio de Metabolismo Sináptico Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona;

⁽⁴⁾ Departamento de Genética Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽⁵⁾ CIBERER, ISCIII, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽⁶⁾ Laboratorio de Genética Bioquímica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción:

El síndrome de Rett (RTT) es una enfermedad del neurodesarrollo ligada al X debida a mutaciones en *MECP2* en un 90% de los casos. Las pacientes presentan un período de desarrollo normal con posterior regresión, estereotipias y discapacidad intelectual. *MeCP2* regula la expresión de múltiples genes mediante la metilación. Uno de éstos es el *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), implicado en maduración de las sinapsis GABAérgicas. Éstas regulan el equilibrio excitatorio/inhibitorio neuronal gracias a los cotransportadores KCC2 y NKCC1, los cuales modulan la concentración de cloro intracelular.

Objetivos:

Analizar expresión de KCC2 y NKCC1 en pacientes y modelos animales con RTT. Pacientes y métodos: Humanos: en muestras de LCR de 16 pacientes RTT y 67 controles se analizaron NKCC1 y KCC2 sensibles a bumetanida mediante inmunoblot. Modelo animal: se realiza el mismo análisis en tejido cerebral del modelo de ratón RTT B6.129P2[©]-Mecp2tm1.1Bird/J en distintas regiones cerebrales y en distintos estadios evolutivos.

Resultados:

Las dos proteínas se detectan en LCR y las RTT presentan niveles de KCC2 y ratio KCC2/NKCC1 significativamente reducidos. En el modelo animal se detectan los mismos cambios en córtex en estadios presintomáticos.

Conclusiones:

En LCR de RTT se objetiva una reducción en KCC2/NKCC1, lo cual sugiere la persistencia excitatoria de las neuronas gabaérgicas. Los resultados preliminares en el modelo animal confirman esta tendencia, evidenciando la disfunción GABAérgica, el desequilibrio excitatorio/inhibitorio y el detenimiento del desarrollo cerebral en un estadio inmaduro. Estos resultados ayudan a comprender la fisiopatología del RTT y sugieren nuevas estrategias terapéuticas.

NEUROTRANSMISION EN LA PRESENTACION CLASICA DE LA ENFERMEDAD DE ORINA DE JARABE DE ARCE: UNA APROXIMACION FISIOPATOLOGICA

Ramos, F.J.; Molero, M.; Casado, M.; Muchart, J.; Rebollo, M.; Castejon, E.; Meavilla, S.; Ormazabal, A.; Rodríguez Pombo, P.; Artuch, R.; García Cazorla, A.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

La Enfermedad de jarabe de Arce (MSUD) es una aminoacidopatía de herencia autosómica recesiva, causada por defectos en el complejo multienzimático deshidrogenasa de los aminoácidos ramificados (BCKDH), llevando a la acumulación tóxica de Leucina, Isoleucina, Valina y sus derivados cetoácidos de cadena ramificada (BCKA), fundamentalmente, a nivel del SNC. En la forma de presentación "clásica", pocos días después del nacimiento, los pacientes presentan un cuadro clínico característico consistente en rechazo al alimento, succión débil, movimientos anormales "bizarros" (tipo "boxeo-pedaleo"), deterioro progresivo de la conciencia pudiendo llegar al coma y muerte si no se instaura un tratamiento adecuado. Los mecanismos fisiopatológicos que sustentan estos particulares hallazgos neurológicos son probablemente conocidos, aunque, teorías recientes sobre la acumulación de aminoácidos ramificados (BCAA) en cerebro, son consistentes con un compromiso secundario tanto de los sistemas GABAérgicos como glutamatergicos.

Describimos el estudio de los neurotransmisores "clásicos" (aminas biogénicas y GABA) en 4 pacientes con MSUD, así como, datos clínicos, bioquímicos y de neuroimagen, durante el debut sintomático neonatal.

Una hipocinesia global con movimientos anormales de elevada amplitud y deterioro progresivo de la conciencia, además del compromiso de los ganglios basales en la neuroimagen, fue evidenciable en todos los pacientes. A pesar de que clásicamente se vincula a la Dopamina como mayor responsable en la naturaleza de los movimientos anormales, 3 de 4 de nuestros pacientes mostraron una tendencia a niveles bajos de GABA en LCR con valores normales de metabolitos dopaminérgicos. Nuestros hallazgos podrían sugerir un importante rol de la depleción de GABA en la fisiopatología del particular complejo sintomático en la MSUD.

HIPEREKPLEXIA SECUNDARIA A MUTACIONES EN EL TRANSPORTADOR PRESINAPTICO DE GLICINA

Gómez García De La Banda, M. ⁽¹⁾; Del Toro Riera, M. ⁽¹⁾; Roig Quilis, M. ⁽²⁾; Macaya Ruiz, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽²⁾ Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona

Introducción:

La hiperekplexia es un trastorno neurológico secundario a alteraciones en la neurotransmisión glicinérgica y se caracteriza por hipertonía y sobresalto excesivo desde el periodo neonatal. Se han descrito unos 100 pacientes con mutaciones en GLRA1, GLRB y SLC6A5. Estas últimas se asocian con apneas recurrentes y retraso en el desarrollo con mayor frecuencia que las de GLRA1.

Presentamos dos casos de hiperekplexia por mutaciones en SLC6A5

Casos Clínicos:

Se trata de dos pacientes de 8 y 11 años remitidos en los primeros meses para estudio de crisis tónicas con apnea de inicio en las primeras 24 horas de vida. Los estudios complementarios (ecografía craneal, EEG, RM craneal, estudio metabólico y LCR) resultan normales. A la exploración destaca: hipomimia facial, discreta hipertonía con hiperreflexia, hiperexcitabilidad (zona trigger fronto-nasal) y sobresaltos ante estímulos auditivos o táctiles que desencadenan espasmos tónicos. Ambos casos se diagnostican de hiperekplexia, se realiza estudio genético de GLRA1 que resulta negativo y posteriormente se confirman mutaciones en SLC6A5: caso 1 heterocigoto p.W151X y caso 2 heterocigoto compuesto P108L+fs25, I665K+fs1.

La evolución inicial fue favorable con tratamiento con clonazepam, mejorando las crisis tónicas y el desarrollo motor. A largo plazo han persistido dificultades oromotoras, espasmos tónicos ocasionales con apnea y trastorno de conducta y aprendizaje

Conclusiones:

Las crisis tónicas y apneas neonatales recurrentes deben alertar de un posible diagnóstico de hiperekplexia, lo que es imprescindible para un adecuado tratamiento precoz y evitar desenlaces fatales. Las mutaciones en SLC6A5 comportan un peor pronóstico cognitivo-conductual.

DEFICIT DE NEUROTRANSMISORES, UNA CAUSA TRATABLE DE SÍNDROME RÍGIDO-ACINÉTICO PEDIÁTRICO (SRA)

Ortigoza-Escobar, J.D.; Molero, M.; Darling, A.; González, V.; Poo, P.; Ormazabal, A.; Armstrong, J.; Artuch, R.; García-Cazorla, À.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

El SRA o parkinsonismo, raro en pediatría, suele ser incompleto y a menudo complejo asociando sintomatología neurológica variada. Puede estar producido por infecciones del SNC, encefalitis autoinmune, encefalopatía hipóxico isquémica, fármacos y errores innatos del metabolismo.

Casos clínicos:

Paciente 1. Varón, 1 año 5 meses. Retraso psicomotor con ausencia de sostén cefálico o sedestación autónoma. Pulgares incluidos con capacidad de coger objetos. Mejor movilidad por la mañana que por la tarde/noche. Lenguaje adecuado. Atragantamientos frecuentes con líquidos. Crisis oculógiras. Neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo (LCR): MHPG 12 nmol/L(20 - 80), 5 hidroxindolacético(5-HIAA) 74 nmol/L(170 - 490), ácido homovanílico(HVA) 120 nmol/L(344 - 906), Neopterin 86 nmol/L(8 - 43), Biopterina 4 nmol/L(11 - 39). Inicio tratamiento con L-dopa(1 mg/kg/d) y L-5-hidroxitriptófano (1 mg/kg/d) con mejoría progresiva de la sintomatología. RM cerebral normal. Estudio genético en curso.

Paciente 2. Mujer, 3 años. Debuta con SRA inicial a los 6 meses de edad. Hipotonía axial, rigidez de extremidades con discinética distal al dirigir mano al objeto y crisis oculógiras. LCR con déficit leve-moderado de HVA y 5-HIAA, con buena respuesta al tratamiento con L-dopa(9,4 mg/kg/d) y L-5-hidroxitriptófano (50 mg/12h), con mejoría de la rigidez/hipocinesia. Secuenciación de exoma en curso. La niña tiene ahora a los 4 años una inteligencia normal y una discreta torpeza en motricidad fina y grosera (dosis de L-dopa 9 mg/kg/día).

Conclusión:

Ambos pacientes se comportan como déficit primarios. Si no se trata, existe progresión de la enfermedad, mientras que su tratamiento permite que el niño lleve una vida normal.

FORMA PAUCISINTOMÁTICA DEL SÍNDROME DE DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE GLUCOSA TIPO 1

Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Blanco Barca, O. ⁽²⁾; Amado Puentes, A. ⁽²⁾; Melcón Crespo, C. ⁽²⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽²⁾; Reparaz Andrade, A. ⁽²⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

Introducción:

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 es un desorden neurometabólico, de herencia autosómica recesiva, causado por mutaciones en el gen SLC2A1. En su espectro clínico clásico puede cursar con epilepsia refractaria, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida y trastornos motores. El diagnóstico es clínico y metabólico (determinación de cociente glucorraquia/glucemia), con posibilidad de confirmación mediante pruebas funcionales y genéticas.

Caso clínico:

Niña de 8 años de edad. Hija única de padres con consanguinidad en primer grado. Inicio de trastornos paroxísticos motores (desviación tónica de la mirada) a los 7 meses de edad ante reacciones emocionales. Sedestación 10-11 meses, deambulación liberada 2.5 años. Trastorno del lenguaje (dificultades expresivas, morfosintácticas y pragmáticas). Retraso cognitivo leve y sobrepeso. A los 4 años debuta con una epilepsia generalizada con buen control con antiepilépticos. Marcha atáxico-distónica, con franco fenómeno de fluctuación en relación con una discinesia paroxística inducida por el ejercicio, que llega a impedir su marcha y mejora con reposo. Glucorraquia (48 mg/dl), cociente glucorraquia/glucemia 0.47. PET: hipocaptación cortical difusa con hipometabolismo significativo talámico bilateral. Se inició dieta cetogénica. Pendiente de confirmación genética.

Conclusiones:

Se debe tener en cuenta la presencia de fenotipos de espectro clínico más reducido, distintos de la forma clásica de presentación, en la que se debe establecer una elevada sospecha clínica por las formas más sutiles recientemente descritas y monosintomáticas de presentación, ya que se trata de una enfermedad tratable, sumándose el que un criterio importante de soporte como es el cociente glucorraquia/glucemia es de fácil realización.

VARIANTE DE WESTPHAL DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Losada Del Pozo, R.; Rodrigo Moreno, M.; Gavela Pérez, T.; Martínez González, M.; López Babin, L.; Soto Insuga, V.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción:

La enfermedad de Huntington (EH) se caracteriza por corea, demencia y manifestaciones psiquiátricas. Es autosómica dominante por la expansión del triplete CAG del gen IT-15 (4p16.3), más de 36 repeticiones en uno de los alelos confirma el diagnóstico. Se inicia en la 4ª-5ª década de la vida; el fenómeno de anticipación puede causar en generaciones sucesivas inicio en la infancia o adolescencia (menos 20 años) suponiendo el 10% de los casos, conocida como variante de Wesphal (EH juvenil), siendo el padre el portador en el 70-90% de los casos, los alelos tienen entre 60-70 repeticiones (algunos más de 100).

Caso clínico:

Niña 10 años vista en consulta por antecedentes familiares (AF) de EH, alteración comportamiento y trastorno aprendizaje. Con 7 años la exploración neurológica era normal y la evaluación psicométrica confirmaba un funcionamiento intelectual inferior al esperado para su edad. Con 10,5 años empeoramiento clínico: mayor torpeza motora, disartria, distonía mano y 2 dudosas crisis parciales complejas. AF: rama paterna: padre, abuelo, tío, tía y 2 tías-abuelas EH. Exploración física: Hipomimia facial, temblor voz, rigidez miembros superiores e inferiores (predominio miembro superior derecho), bradicinesia, clonus izquierdo y temblor. Pruebas complementarias: mutación gen IT15, un alelo normal con 22 repeticiones y otro alelo 90 repeticiones. Resonancia magnética craneal: parénquima cerebral hiperintensidad T2 y FLAIR y disminución de tamaño de ambos putámenes y núcleos caudados.

Conclusiones:

La variante de Wesphal se caracteriza por distonía, ataxia, epilepsia y síndrome rígido-acinético. Tiene progresión más rápida y peor pronóstico que la EH de inicio clásica.

ENCEFALOPATÍA AGUDA NECROSANTE FAMILIAR: UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO CON IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS.

Núñez-Enamorado, N. ⁽¹⁾; Camacho Salas, A. ⁽¹⁾; Simon De Las Heras, R. ⁽¹⁾; Martín Hernández, E. ⁽¹⁾; Berenguer Pulido, M. ⁽¹⁾; Villora Morcillo, N. ⁽¹⁾; Martínez De Aragon, A. ⁽¹⁾; García Hoyos, M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid; ⁽²⁾ Instituto de Medicina Genómica IMEGEN, Valencia.

Introducción:

La encefalopatía aguda necrosante familiar (ANE1) es una enfermedad de herencia autosómica-dominante y baja penetrancia. Se han descrito mutaciones del gen RANBP2. Se caracteriza por episodios recurrentes de encefalopatía asociados a infecciones, especialmente al virus influenza. Característicamente la RM craneal muestra afectación de ambos tálamos. Presentamos el primer caso español con mutación en el gen RANBP2.

Caso clínico:

Niño con episodios recurrentes de encefalopatía desde los 7 meses precipitados por infecciones. Tras 48-72 horas de fiebre presentaba disminución del nivel de consciencia y focalidad neurológica con crisis epilépticas, clínica piramidal, disfunción tronco-encefálica y movimientos anormales. Las RM craneales mostraron hiperintensidad en ambos tálamos con efecto masa, hipocampos, cápsulas externas y tronco-encéfalo, hipertransaminasemia leve (ALT<200) e hiperproteínoorraquia en LCR (525 mg/dL). Con 11 años en la actualidad presenta un retraso psicomotor, tetraparesia espástica asimétrica y crisis epilépticas. Destaca el fallecimiento de un hermano mayor a los 15 meses por un cuadro similar. Estaba en estudio de una posible enfermedad mitocondrial. En la última recurrencia, ante la sospecha de ANE1, se administraron corticoides a altas dosis mejorando más rápidamente y sin secuelas añadidas a su situación basal. Se encontró una mutación c.1754C>T en heterocigosis en el gen RANBP2.

Conclusiones:

El estudio genético del RANBP2 debería plantearse en pacientes con episodios recurrentes de encefalitis necrosante aguda (ANE) o historia familiar positiva o antecedentes de mono/polineuritis agudas asociadas a infecciones víricas. El tratamiento precoz de las recurrencias con corticoides podría mejorar el pronóstico. Se plantea si la inmunoterapia de mantenimiento pudiera resultar beneficiosa.

COMUNICACIONES ORALES

NEUROMUSCULAR SN PERIFERICO TRASTORNO DEL MOVIMIENTO

MIOPATÍA CONGÉNITA MEGAONIAL CON DEPLECIÓN DEL ADNMT SECUNDARIA A MUTACIÓN EN EL GEN CHKB

Dacruz Álvarez, D. ⁽¹⁾; Gómez Lado, C. ⁽¹⁾; Eirís Puñal, J. ⁽¹⁾; Fernández Rey, A. ⁽¹⁾; Pías Peleteiro, L. ⁽¹⁾; Pintos Martínez, E. ⁽²⁾; Beiras Iglesias, A. ⁽²⁾; Martínez Azorín, F. ⁽³⁾; Castro Gago, M. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ⁽²⁾ Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela; ⁽³⁾ Laboratorio de Enfermedades Mitocondriales, Instituto de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid

Introducción:

Recientemente se describió una nueva miopatía congénita megaconial secundaria a mutaciones en el gen para la colina kinasa beta (CHKB).

Caso clínico:

Varón de 2.5 años de edad, que a partir del inicio de la deambulación presenta poca fuerza y caídas frecuentes, dificultad para incorporarse del suelo, para correr y subir escaleras. En la exploración existe una ligera hipotrofia muscular, reflejos de estiramiento deprimidos, signo de Gowers, aumento de la base de sustentación con marcha de ánade, y deslizamiento moderado en la suspensión axilar. Se detecta un discreto aumento de la CK y de las transaminasas, normalidad del lactato y piruvato, del perfil de acilcarnitinas, y de los ácidos orgánicos. En la electromiografía existen potenciales miopáticos. En el examen ultraestructural de la biopsia de músculo se observó aumento en el número de mitocondrias y la presencia de megamitocondrias. En el homogenado muscular deficiencia de los complejos I, III y IV. Se detectó depleción del ADNmt muscular. Se instauró tratamiento con cofactores. A los 12 años en la exploración cardiológica existen ligeras alteraciones en la repolarización y un QT largo. Recientemente se confirmó la presencia en homocigosis de la mutación patogénica nonsense p.Tyr270X en el gen para la CHKB. A los 13 años de edad presenta una marcada hipotrofia muscular, marcha de ánade, y moderado signo de Gowers.

Conclusiones:

Esta nueva miopatía mitocondrial se debe sospechar ante la presencia en músculo de megamitocondrias. Es de resaltar que la existencia de depleción del ADNmt, no descrita previamente, no excluye su diagnóstico.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA A EN PARÁLISIS BRAQUIAL OBSTÉTRICA GRAVE

Gallardo García, R.; García Ron, A.; Blanco Lago, R.

Hospital Infanta Cristina, Parla, Madrid

Introducción:

La parálisis braquial obstétrica (PBO) es una entidad frecuente de incidencia variable (0.5-2/1000 RN vivos). El pronóstico es bueno con recuperación espontánea y completa (90%) en los primeros meses. Existen casos graves con secuelas motoras permanentes que generan gran discapacidad que debemos identificar y tratar de forma precoz. La toxina botulínica A (TB-A) podría mejorar la situación de desbalance muscular y evitar el desarrollo de patrones de aprendizaje motores patológicos de forma segura y eficaz.

Objetivo:

Describir nuestra experiencia en el tratamiento de la PBO con TB-A.

Pacientes y métodos:

Estudio prospectivo, descriptivo de PBO grave (grados IV-V de Sunderland) tratados con TB-A. Incluimos lactantes mayores de 6 meses con importante limitación funcional del miembro que hubieran recuperado al menos contracción del bíceps. Excluimos los que precisaron cirugía. Se realizaron infiltraciones periódicas con Abobotulinum toxina A, (Dysport, Ipsen 500 U vial) en músculos según limitación funcional (subescapular, dorsal ancho, pectoral, tríceps o pronador). Valoramos eficacia mediante Active Movement Scale Store (AMSS), videofilmación pre, post-infiltración y presentación de efectos adversos.

Resultados:

Presentamos tres pacientes, 1 varón con PBO completa grave y 2 niñas con PBO alta, tratados con Dysport. Obtuvimos 2 niveles de mejoría en AMSS en las PBO altas y 1 en la completa que mostramos en videofilmación. Ninguno tuvo efectos adversos. Conclusiones: La TB-A es un tratamiento seguro y eficaz. Resulta prioritario identificar precozmente las PBO que precisan tratamiento (quirúrgico/no quirúrgico), pues determina el pronóstico funcional del miembro y evita las posibles deformidades estructurales residuales.

DISTONÍA FIJA TRAS TRAUMATISMO PERIFÉRICO

Molina Cambra, A.; Tomás Vila, M.; Marco Hernández, A.V.; Jurado Portero, J.C.; Del Río Marina, A.; Martínez Barona, S.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Introducción:

La distonía fija (DF) es un trastorno poco frecuente, pero muy invalidante, que suele localizarse en miembros inferiores aunque puede afectar a otros grupos musculares. En su etiología se solapan diferentes factores y el pronóstico es pobre. Presentamos el caso de una DF de inicio precoz.

Caso Clínico:

Paciente de 11 años sin antecedentes personales de interés. Antecedentes familiares de enfermedades neuro-psiquiátricas. Ingresa por referir dolor en miembro inferior derecho (MID) asociado a imposibilidad de flexión de rodilla de varios meses de evolución con curso progresivo. Refiere inicio de la enfermedad tras traumatismo leve en rodilla. Al ingreso presenta hiperextensión de MID sin posibilidad para la flexión de rodilla ni de forma pasiva ni activa. Rotación interna de pié derecho, con limitación total de la movilidad hacia posición neutra. Hiperestesia relativa en rodilla y tobillo. Sensibilidad conservada. Imposibilidad para deambular. No sudoración. Refiere enrojecimiento y edema de rodilla y tobillo derecho vespertino. Resto exploración por aparatos sin alteraciones. Pruebas complementarias realizadas durante el ingreso y seguimiento posterior dentro de la normalidad. Actualmente 10 meses tras el ingreso sin mejoría tras tratamiento multidisciplinar y uso de múltiples fármacos.

Conclusiones:

La DF es una condición poco común que puede presentarse en la edad pediátrica y que interesa conocer. Genera discapacidad severa. El pronóstico generalmente es pobre siendo el enfoque multidisciplinar la mejor opción de tratamiento. Los traumatismos periféricos leves han sido documentados como causa de distonía fija apareciendo en ocasiones solapamiento con otras causas como trastornos psicógenos y la distrofia simpaticorefleja.

FENOTIPO DE CINTURAS CON DIAGNOSTICO DE MIOPATIA MITOCONDRIAL

Peña Segura, J.L. ⁽¹⁾; Narbona García, J. ⁽²⁾; Idoate Gastearena, M. ⁽²⁾; Montoya Villarroja, J. ⁽³⁾; Fernando Martínez, R. ⁽¹⁾; Monge Galindo, L. ⁽¹⁾; Muñoz Albillos, M. ⁽⁴⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽⁵⁾; López Pison, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁽²⁾ Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona;

⁽³⁾ Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Universidad de Zaragoza, Zaragoza; ⁽⁴⁾ Hospital Obispo Polanco, Teruel; ⁽⁵⁾ Hospital San Juan de Dios, Barcelona

MELAS es una encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios que semejan ictus. Suele debutar en la infancia con migrañas y cuadros deficitarios cerebrales. Los síntomas musculares consisten en debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, u oftalmoplejia. Con frecuencia presentan mutación puntual A3243G en gen tRNA^{Leu} del DNA mitocondrial.

Caso clínico:

Niño de 8 años con debilidad y fatigabilidad desde los 3. No corre, sube y baja escaleras con dificultad, se cansa al caminar, debilidad en brazos. Exploración: debilidad muscular, amiotrofia de predominio proximal, ROT presentes, Gowers +. Exámenes complementarios: CPK 228-409. Láctico 43. MLPA distrofina negativa. Estudio cardiológico normal. Alfa-glucosidasa normal. EMG: patrón miopático marcado en deltoides y tibial anterior. Test de estimulaciones repetitivas y estudio de fibra aislada: negativos. Genética CAPN3 negativa. Se planteó posibilidad de “miastenia de cinturas” DOK7, con respuesta favorable inicial a albuterol. Genética DOK7 negativa. Biopsia muscular: atrofia de fibras 1 y 2, reacción subsarcolemal frente a enzimas oxidativas succinatodeshidrogenasa y DPNH. ME: incremento densidad mitocondrial, mitocondrias “hinchadas” con despoblación de crestas y depósitos osmiofílicos en matriz. Metabolismo energético mitocondrial: elevada actividad citrato sintasa y cierta deficiencia de complejos I y IV. DNA mitocondrial en músculo: mutación A3243G en tRNA^{Leu} (UUR) con heteroplasmia del 70 %. Se ha estudiado en otros tejidos y en hermana, madre y abuela. RM cerebral normal.

Conclusiones:

La biopsia muscular es fundamental en el estudio de las miopatías. La mutación A3243G típica de MELAS se ha descrito con miopatía aislada. La evolución y seguimiento de nuestro paciente plantea numerosos interrogantes.

DESCRIPCIÓN DE NUEVA MUTACIÓN EN PACIENTE CON DYT-5

Castañó De La Mota, C. ⁽¹⁾; Losada Del Pozo, R. ⁽²⁾; Muñoz Jareño, N. ⁽¹⁾; Soto Insuga, V. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción:

La distonía sensible a L-dopa o enfermedad de Segawa es una patología de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta. Se presenta el caso de una paciente con nueva mutación en el gen GTP-CH1

Caso clínico:

Niña de 9 años que consulta por alteración de la marcha con pie derecho "en garra" desde hace 3 años, con empeoramiento a lo largo del día, acompañado desde el último año de contracción involuntaria de la mano derecha que le dificulta la escritura. Antecedente de infarto cerebeloso en la madre, sin otros antecedentes familiares ni personales de interés. En la exploración física presenta discreto aumento del tono en miembro superior derecho y actitud en flexión de 3° a 5° dedos del pie con marcha con discreto arrastre de dicho pie. Pruebas complementarias realizadas (analítica completa, perfil metabólico y RM cerebral) normales. Ante la clínica de distonía focal compatible con DYT-5, se inicia tratamiento con levodopa/carbidopa, con muy buena respuesta a dosis bajas. Presenta cuadro de alucinaciones visuales nocturnas coincidiendo con cambio de presentación del fármaco, que desaparece al reducir la dosis y volver a la presentación inicial. En el estudio genético solicitado se confirma mutación patogénica en heterocigosis en el gen CGH1 (Asn85Lys), no descrita previamente en la bibliografía consultada. En la última revisión presenta marcha normal, sin postura distónica de la mano aunque refiere sensación de "agarrotamiento" con la escritura

Conclusiones:

Ante una distonía focal o segmentaria se debe sospechar enfermedad de Segawa y probar tratamiento con levodopa dada la buena respuesta

NEUROPATIA AXONAL GIGANTE (GAN). PRESENTACIÓN DE UN CASO ASOCIADO A MACROCEFALIA Y PUBERTAD PRECOZ, Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

López Lafuente, A. ⁽¹⁾; García-Navas Núñez, D. ⁽¹⁾; Gómez Marcos, A.M. ⁽²⁾; Polo Antúnez, A. ⁽¹⁾; González De Buitrago Amigo, J. ⁽¹⁾; Barros García, P. ⁽¹⁾; Tort I Cartró, C. ⁽¹⁾; Arroyo Carrera, I. ⁽¹⁾; Berrocal, I. ⁽³⁾; Bharucha-Goebel, D. ⁽⁴⁾; López Rodríguez, M.J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Servicio Neurofisiología. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽³⁾ Servicio Rehabilitación. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽⁴⁾ NIH Clinical Center, Bethesda, Maryland

Introducción:

La GAN es una enfermedad pediátrica neurodegenerativa causada por una mutación autosómica recesiva en el gen GAN (cromosoma 16q24.1). Comienza como una neuropatía periférica motora-sensitiva grave y evoluciona con afectación del SNC. Un signo característico (no patognomónico) es el pelo ensortijado. Se han descrito unos 100 pacientes en el mundo. Nuestro caso es el primero descrito asociado a macrocefalia y pubertad precoz.

Caso Clínico:

Niño de 3⁶ años remitido por alteración de la marcha. Antecedentes Personales: Embarazo, parto normal. PRN: 3800g. TRN: 50cm. PCRN: 35cm. Desarrollo Psicomotor normal. Caídas frecuentes. Estrabismo acomodativo. Antecedentes Familiares: sin interés. No consanguíneos. Exploración: Peso P90-97. Talla P25-50. PC: 1,3cm>P97. Fenotipo normal. Pelo ensortijado. Debilidad proximal y distal en EEII. Arreflexia generalizada. Marcha dandinante. No balance ni variantes. Gowers +/- . Pies planos-valgos. Pruebas: Analíticas, CK, cobre, IRM cerebral-medular, EMG: normales. ENG disminución de amplitud de PAMc. Biopsia muscular: atrofia fibras tipo II. Evolución: 5⁶ años. Empeoramiento de la marcha. Leve nistagmus. Gowers positivo. Pubertad precoz (PP). IRM cerebral: hiperintensidades pedúnculos cerebelosos y sustancia blanca profunda prevermiana. ENG neuropatía axonal motora-sensitiva, predominante EEII distal y proximalmente. PEV neuropatía desmielinizante. PEAT afectación retrococlear. Estudio genético: identifica una mutación de cambio de sentido (*missense*) en homocigosis en el gen GAN p.Y89S.

Conclusiones:

La presencia de un pelo ensortijado en el contexto de una neuropatía axonal debe hacer pensar en la GAN. La asociación con PP es poco frecuente aunque existen casos descritos en niñas. Solo hemos encontrado en la literatura un caso de GAN con macrocefalia y no asociaba PP.

SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO POR MUTACIÓN DEL GEN CHRNE Y MIOPATÍA MULTIMINICORE: UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE

García Romero, M.D.M.; Esteban Rodríguez, M.I.; García Guixot, S.; Gómez De Andrés, D.; Huete Hernani, B.; López Sobrino, G.; Pascual Pascual, S.I.

Hospital La Paz, Madrid

Introducción:

La hipotonía en la infancia es un síntoma común a diversas enfermedades. En el caso presentado, una enfermedad muscular inicialmente asintomática, se manifiesta con hipotonía tras un episodio agudo, que agrava dichos síntomas.

Caso clínico:

Se trata de un varón de 14 meses, con desarrollo psicomotor hasta entoces normal, al que los padres encuentran cianótico en decúbito prono tras quedarse dormido. Remonta tras aerosolterapia con adrenalina, sin necesidad de intubación ni soporte hemodinámico. Se constata al alta una marcada hipotonía, por lo que se solicitan pruebas complementarias. Resultan normales la RM craneal, el EEG, la bioquímica básica con CPK y el cribado de enfermedades metabólicas. En el estudio electrofisiológico a los 6 meses del alta se detectan signos neurógenos crónicos en nervios faciales, alteración del blink reflex y de los PEATC y PEV, lo que sugiere alteración de tronco cerebral secuelar. Las velocidades de conducción nerviosa y el EMG son normales. En las revisiones posteriores se observa ptosis y oftalmoparesia, que mejoran con Piridostigmina. No presenta decremento en la estimulación repetitiva ni anticuerpo antirreceptor de acetilcolina. Se solicita biopsia muscular, diagnóstica de miopatía multiminicore. Asimismo se solicita estudio genético de los principales síndromes miasténicos congénitos, detectándose una mutación en homocigosis del gen CHRNE (subunidad épsilon del receptor de acetilcolina).

Conclusiones:

El diagnóstico final es de síndrome miasténico congénito por mutación de la subunidad épsilon del receptor de acetilcolina, asociada a miopatía multiminicore. Aunque en pocos casos, se ha descrito este patrón de biopsia muscular en pacientes con miastenia congénita.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL NO-5Q: SÍNDROME DE RUDNIK-SCHÖNEBORN (HIPOPLASIA PONTOCEREBELOSA TIPO 1)

Sáez Sánchez, A.; Carrascosa Romero, M.C.; Gil Pons, E.; Pardal Fernández, J.M.; Bengoa Caamaño, M.; Lozano Setién, E.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete

Introducción:

La atrofia muscular espinal (AME) se debe al descenso de niveles de proteína SMN, codificada por el gen SMN1-locus 5q13. Entidades muy infrecuentes son las AME atípicas (no 5-q) caracterizadas por similar patrón EMG y presencia de ambas copias del gen SMN. Entre las formas neonatales de AME *no ligadas al gen SMN*, se incluyen AME con distrés respiratorio (SMARD), AME con artrogriposis y AMS con hipoplasia pontocerebelosa (PCH-1).

Caso Clínico:

Primera hija fruto de gestación por fecundación in vitro (FIV). Polihidramnios. Parto pretérmino (34+2 semanas), peso, talla y PC en percentiles normales. Diplejia facial, micrognatia y paladar ojival. Distrés respiratorio severo precisando ingreso en UCIN. Neurológico: motricidad espontánea ausente, hipotonía cérico-axial con disminución generalizada de fuerza; no artrogriposis ni atrofas musculares, fasciculaciones linguales, hiperreflexia/clonus aquilea y patelar bilateral; reflejos arcaicos abolidos. Exploraciones complementarias: EMG: signos de enfermedad de segunda motoneurona. RM cerebral: disminución de mielinización de sustancia blanca, hipoplasia cerebelosa, cuerpo calloso y bulbo adelgazados. EEG y estudio neurometabólico normales. Cariotipo: 46XX. Genes DM1/SMN1 y Array-CGH: sin variaciones patológicas. Evolución: Importantes apneas y necesidad de alimentación por PEG que condicionaron ingreso prolongado, siendo exitus a los 2 años y 8 meses.

Discusión:

La PCH1 se caracteriza por disfunción central y periférica asociando degeneración del cuerno anterior medular, con clínica similar a la AME pero más grave y con piramidalismo asociado. Presentando heterogeneidad genética (tipos 1A-OMIM 607596y 1B-OMIM 614678). Hasta el momento se han descrito alrededor de 20 familias, pero en ningún caso se refiere antecedente de FIV.

MIOPATÍA GRAVE Y PROGRESIVA DE DEBUT EN LA INFANCIA POR DEPLECIÓN DEL DNA MITOCONDRIAL: IMPLICACIONES DEL GEN TK2

Domínguez Carral, J. ⁽¹⁾; Darling, A. ⁽¹⁾; Nascimento, A. ⁽¹⁾; Ortez, C. ⁽¹⁾; Jou, C. ⁽¹⁾; Jiménez-Mallebrera, C. ⁽¹⁾; Madruga Garrido, M. ⁽²⁾; Aguirre Rodríguez, J. ⁽³⁾; Martí, R. ⁽⁴⁾; Colomer, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla;

⁽³⁾ Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería; ⁽⁴⁾ Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona

Introducción:

Los síndromes de depleción del DNA mitocondrial (DNAmT) son enfermedades mitocondriales debidas a mutaciones en genes nucleares. Se caracterizan por una disminución en el número de copias de DNAmT. El gen TK2 codifica un enzima de expresión mitocondrial que participa en la síntesis de los deoxirribonucleótidos trifosfato necesarios para la replicación del DNAmT. Mutaciones en TK2 se asocian con un síndrome de depleción del DNAmT con un fenotipo bien caracterizado, consistente en un cuadro grave de debilidad muscular progresiva con regresión del desarrollo motor y finalmente la muerte por fallo respiratorio.

Pacientes y métodos:

Se presentan 3 pacientes con hipotonía y debilidad muscular progresiva que condiciona un rápido deterioro motor en los primeros años de vida.

Resultados:

El electromiograma en los 3 pacientes muestra un patrón miógeno y en la biopsia muscular se observan fibras ragged-red y fibras COX negativas, así como una reducción de la actividad enzimática de la cadena respiratoria mitocondrial. La cuantificación del DNA pone de manifiesto una depleción del DNAmT y en los 3 pacientes se encuentran mutaciones en el gen TK2.

Discusión:

Ante un lactante con hipotonía y debilidad muscular progresiva, el diagnóstico diferencial debe incluir la miopatía por depleción del DNAmT por mutaciones en TK2. La biopsia muscular típicamente muestra fibras ragged-red y la cuantificación del DNAmT evidencia una depleción del DNAmT, que supone el hallazgo más característico de esta entidad. El estudio molecular del gen TK2 permite el diagnóstico definitivo, importante para establecer un consejo genético adecuado.

PARAPARESIAS ESPÁSTICAS EN PEDIATRÍA: UN RETO DIAGNÓSTICO

Sariego Jamaro, A. ⁽¹⁾; Orteiz González, C.I. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾; Baas, F. ⁽²⁾; Darling, A. ⁽¹⁾; Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Ortigoza Escobar, J.D. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; Petanás Argemí, J. ⁽¹⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Academisch Medisch Centrum, Neurozintuigenlaboratorium, Amsterdam, Netherlands

Introducción:

Las paraparesias espásticas no adquiridas constituyen un reto diagnóstico en la infancia por su heterogeneidad clínica y genética. Entre las causas de paraparesia espástica no adquirida destacan: los errores innatos del metabolismo, y las paraparesias espásticas hereditarias que pueden asociar o no neuropatía.

Pacientes y método:

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo observacional en 40 niños con paraparesia espástica hereditaria en el que se ha seguido un protocolo diagnóstico que incluía: anamnesis, exploración física, estudios metabólicos en sangre y orina, EMG, ENG y pruebas de neuroimagen. Asimismo, en algunos casos, se efectuaron estudios genéticos.

Resultados:

El 70% de los pacientes no tenían antecedentes familiares, la edad media de inicio de los síntomas fue de 36 meses, siendo los síntomas de inicio más frecuentes el retraso psicomotor y las alteraciones de la marcha. Sólo 5/40 pacientes de nuestra serie perdieron la deambulación, y normalmente presentaban un curso no progresivo o lentamente progresivo. El 60,5% de los pacientes tenían neuropatía, de los cuales el 50% era de carácter axonal motora. El tratamiento con toxina botulínica, baclofeno y fisioterapia fue efectivo en un 65-85% de los casos. Tras la realización de un chequeo metabólico, no se diagnosticó a ningún paciente de metabolopatía.

Conclusiones:

El estudio reafirma la existencia de una gran heterogeneidad dentro del grupo de paraparesias espásticas. Dentro del protocolo de estudio destacamos los estudios de neuroimagen, el estudio electromiográfico y los genéticos como pruebas más útiles para orientar el diagnóstico, frente al bajo rendimiento de los estudios metabólicos.

ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE EMERY DREIFUSS: DESCRIPCIÓN DE 20 CASOS

Darling, A. ⁽¹⁾; Domínguez Carral, J. ⁽²⁾; Salazar, C.I. ⁽¹⁾; Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Ortigoza Escobar, D. ⁽¹⁾; Sariago, A. ⁽¹⁾; Rodríguez Díaz, I.M. ⁽¹⁾; Ortez, C. ⁽¹⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Introducción:

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) es una enfermedad caracterizada por la presencia de contracturas de inicio precoz, debilidad humero-peroneal y defectos cardíacos. Diversos genes han sido asociados a esta entidad. Es importante dar a conocer el fenotipo de estos pacientes, dado el alto riesgo de muerte por trastornos del ritmo cardíaco.

Objetivos:

Describir la evolución clínica de una cohorte de pacientes con DMED confirmado genéticamente.

Pacientes y método:

Estudio retrospectivo de 20 pacientes con diagnóstico de DMED evaluados en los últimos 20 años (1994 -2014). Analizamos: características clínicas y evolución, antecedentes familiares, complicaciones y estudios complementarios.

Resultados:

16 pacientes presentaron mutaciones en el gen *LMNA*, 2 en el gen *EMD* y 2 en el gen *FHL1*. El tiempo de seguimiento de la cohorte fue de 1 a 17 años (media: 9,4 años). Los síntomas de inicio fueron dificultad para levantarse del suelo, hipotonía, trastorno de la marcha y torpeza motora. Edad media de inicio de síntomas: 2,8 años. Edad media al diagnóstico: 9,7 años. Doce pacientes presentaron afectación cardiológica, con una edad de inicio entre los 10 y 23 años. Los 4 pacientes fallecidos fue por causa cardiogénica.

Conclusiones:

Se debe considerar esta entidad frente a un paciente con una distrofia muscular y desarrollo precoz de contracturas. Existe una importante variabilidad fenotípica. Es importante conocer la asociación de la clínica cardíaca, con el fin de implementar protocolos de seguimiento y actuación a nivel cardiológico que permitan prevenir la falla cardíaca súbita del paciente o un familiar.

TRASTORNO OROMOTOR GRAVE EN MIOPATIA CONGENITA DE INICIO NEONATAL POR MUTACION RECESIVA EN RYR1

Tormos Muñoz, M.A.; Torrent Vernatta, A.; Sánchez-Montáñez García-Carpintero, A.; Martínez Sáez, E.; Olivé Plana, M.; Roig Quilis, M.; Macaya Ruiz, A.; Munell Casadesús, F.
Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona

Introducción:

Las miopatías congénitas pueden causar un trastorno oromotor de difícil manejo. Presentamos un caso de un paciente con disfagia severa y los tratamientos a los que ha sido sometido.

Caso clínico:

El paciente fue fruto de una segunda gestación de padres no consanguíneos, que cursó con polihidramnios y disminución de los movimientos fetales. Al nacimiento se constató hipotonía grave, diplejía facial y atrogriposis y requirió soporte respiratorio y alimentación por SNG. En las exploraciones sucesivas se observó buen contacto, hipotonía axial y proximal, arreflexia e incapacidad para la succión y la deglución. El estudio electromiográfico, el patrón de afectación muscular en la RM y los hallazgos en la biopsia muscular permitieron orientar el diagnóstico hacia una miopatía congénita por RYR1, que se confirmó molecularmente. La disfagia grave provocó broncoaspiraciones e infecciones respiratorias de repetición por lo que se practicó yeyunostomía percutánea y traqueotomía con ventilación asistida nocturna. El tratamiento con glicopirrolato y parches de escopolamina no lograron disminuir las secreciones que requerían aspiración continua. Ante la gravedad de la sintomatología se decidió la extirpación de las glándulas submandibulares y la administración de toxina botulínica en ambas parótidas, con lo que se ha conseguido una mejoría significativa en el control de la disfagia.

Conclusiones:

Entre las miopatías congénitas que pueden causar trastorno oromotor debe tenerse en cuenta por su frecuencia las debidas a mutaciones en RYR1. El tratamiento quirúrgico y la administración de toxina botulínica aún en edades precoces pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

DISTONIA Y OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO ASOCIADOS: DYT 11

Arrabal Fernández, L.M.; Medina Martínez, I.; García Gálvez, P.; Ruiz Molina, A.M.; Roldán Aparicio, S.; Martín García, J.A.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Introducción:

Distonía-mioclónica (DYT 11) es un trastorno heterogéneo infrecuente caracterizado por distonía y mioclonías, fundamentalmente de extremidades superiores, que aumentan con movimientos voluntarios. Causada por alteraciones del gen SGCE. Los casos familiares, de transmisión autosómica dominante, se inician antes de los 20 años.

Describimos y mostramos mediante soporte videográfico un caso portador de una mutación descrita aunque escasamente recogida en la literatura.

Caso clínico:

Varón de 5 años. Consulta por dificultad para la marcha desde los 3, al inicio de la misma; con movimientos bruscos de tronco y pierna que le provocan caída. Desarrollo psicomotor normal.

AF: abuela paterna: temblor, bisabuelo materno: Parkinson.

Exploración: marcha normal, en carrera postura distónica de tronco a la derecha y mioclonías en miembro inferior derecho, que le hace caer al suelo. Mioclonías muñeca derecha al escribir.

Se realiza RM craneal: alteración señal córtico-subcortical frontal parasagital (más derecho), posiblemente gliosis.

Ingresa por empeoramiento brusco de la distonía. Se realiza:

- Láctico, pirúvico, aminoácidos, ácidos orgánicos, sialotransferrinas, creatina, creatinina (sangre, orina, LCR): normal.

- Neurotransmisores LCR: normal.

- EEG y EMG: normal.

Inicia tratamiento empírico con levodopa-carbidopa sin clara mejoría.

Reevaluado en consulta, ante sospecha clínica, se solicita genética DYT 11:

heterocigoto para mutación c.884dupl gen SGCE.

Cambia a oxcarbacepina 25mg/kg/d con percepción de mejoría global, fundamentalmente las mioclonías.

Conclusiones:

Mediante descripción (y visualización de ese caso) pretendemos recordar la DYT 11 por su baja frecuencia y su diagnóstico eminentemente clínico.

Es frecuente la asociación a trastornos psiquiátricos, aún no hallados en nuestro paciente.

ENFERMEDAD DE CHARCOT MARIE TOOTH EN UNA FAMILIA DE ETNIA GITANA: SIETE PACIENTES AFECTADOS POR DOS GENES DIFERENTES

García Romero, M.D.M.; García Guixot, S.; Gómez De Andrés, D.; López Sobrino, G.; Huete Hernani, B.; Pascual Pascual, S.I.

Hospital La Paz, Madrid

Introducción:

La enfermedad de Charcot Marie Tooth es uno de los síndromes neurodegenerativos genéticamente más complejos. Para realizar el diagnóstico molecular se recomienda seguir un algoritmo basado en la velocidad de conducción nerviosa y la forma de herencia. En el caso de familias gitanas, los tres genes que hay que analizar en primer lugar son NDRG1, SH3TC2 y HK1.

Caso Clínico:

Presentamos siete pacientes de la misma familia afectados por la enfermedad de Charcot Marie Tooth. El caso índice son tres hermanos estudiados desde la infancia por presentar una neuropatía sensitivomotora de predominio desmielinizante, con una velocidad de conducción nerviosa muy baja desde temprana edad. Los tres han desarrollado atrofia muscular progresiva distal de extremidades inferiores y atrofia también de la musculatura de las manos. En la edad adulta conservan la marcha autónoma dependientes de ortesis. El estudio genético demuestra una mutación en homocigosis del gen HK1 (tipo Russe). Una prima de ellos acude por presentar síntomas similares de comienzo en la edad adulta. Sin embargo, el estudio genético demuestra una mutación en heterocigosis de este gen, asociado a estado de portador asintomático. Ampliando el estudio, se encuentra una mutación en homocigosis del gen SH3TC2. Estudiados también otros miembros de la familia, presentan mutaciones en uno o ambos genes.

Conclusiones:

La elevada consanguinidad entre miembros en las familias gitanas hace que presenten con mayor frecuencia enfermedades de herencia autosómico recesiva. Es necesario ampliar el estudio genético a otros genes en caso de que no se encuentren las mutaciones esperadas.

VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN TRES CASOS DE LA MISMA FAMILIA CON MUTACIÓN EN EL GEN BSCL2

García Romero, M.D.M.; García Guixot, S.; Gómez De Andrés, D.; López Sobrino, G.; Huete Hernani, B.; Pascual Pascual, S.I.

Hospital La Paz, Madrid

Introducción:

El gen BSCL codifica la proteína seipina, localizada en el retículo endoplásmico. Mutaciones en este gen originan, además de otros síndromes, afectación de primera motoneurona, de segunda o de ambas. Se hereda de forma autosómica dominante.

Caso clínico:

El caso índice es un varón que consulta a los 14 años por pies cavos de larga evolución y atrofia progresiva de la musculatura de las manos. A la exploración se observa atrofia en musculatura de manos y pies, reflejos osteotendinosos exaltados y signo de Babinski bilateral. El electromiograma presenta un patrón neurógeno crónico con afectación distal severa. La conducción nerviosa, especialmente la motora, presenta una gran reducción de la amplitud. La estimulación magnética transcortical muestra afectación de la vía piramidal. En resumen, presenta un fenotipo de síndrome de Silver con paraplejía espástica progresiva asociada a polineuropatía sensitivomotora axonal. Su padre presenta como único síntoma pies cavos. El estudio electrofisiológico muestra una polineuropatía motora axonal sin afectación de la vía piramidal. Su hermana menor presenta clínica de atrofia de musculatura de las manos. A la exploración se detectan también reflejos osteotendinosos exaltados. El estudio electrofisiológico muestra los mismos hallazgos que su hermano, afectación de la vía piramidal y polineuropatía axonal. Los tres son portadores de una mutación en heterocigosis del gen BSCL2.

Conclusiones:

Las mutaciones del gen BSCL2, causantes de paraplejía espástica familiar y de polineuropatía sensitivomotora hereditaria, pueden expresarse de forma diferente en distintos individuos, incluso perteneciendo éstos a la misma familia.

¿SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO? A PROPÓSITO DE UN CASO

Mazagatos Angulo, D.; Lorenzo Ruiz, M.; García Pérez, M.A.; Martínez Granero, M.Á.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Introducción:

Los síndromes miasténicos congénitos (SMC) son un grupo de enfermedades genéticas de la transmisión neuromuscular de inicio precoz. Se expresan clínicamente como debilidad y fatigabilidad muscular (ocular, bulbar, músculos de extremidades). La sospecha diagnóstica engloba: examen clínico, pruebas farmacológicas (edofronio) y electrofisiológicas.

Caso clínico:

Varón de 18 meses, previamente sano y sin antecedentes familiares de interés, salvo hipotiroidismo autoinmune materno. En el contexto de un cuadro infeccioso respiratorio presenta inestabilidad de la marcha y ptosis palpebral sin afectación de músculos extraoculares. Ante sospecha inicial de ataxia postinfecciosa, se realiza punción lumbar y RNM (normales). Durante el ingreso, asocia llanto afónico, babeo y disminución del tono proximal. Mejoría de la expresión facial y la ptosis con el test de edrofonio. El estudio electromiográfico demuestra decremento significativo con estimulación repetida. Buena evolución con el tratamiento anticolinesterásico. TAC torácico: sin evidencia de timoma. Estudio inmunológico negativo (AChR Ac, MUSK, anti-músculo esquelético, anti-timo). En el estudio genético realizado por el momento (genes RAPSN, CHRNE, CHAT, que suponen el 70-75% de los casos de SMC) no se han encontrado mutaciones asociadas a miastenia congénita.

Conclusiones:

Es importante el reconocimiento de los SMC por ser una causa potencialmente tratable de insuficiencia respiratoria en la infancia. ¿Se debería continuar el estudio genético (genes DOK-7 y COLQ (10-15%)) a pesar de la buena respuesta al tratamiento anticolinesterásico de nuestro paciente? ¿Podemos descartar una miastenia autoinmune seronegativa de inicio precoz o el desarrollo de ésta con el transcurso de los años?

UN NUEVO CASO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL CON EPILEPSIA MIOCLÓNICA PROGRESIVA (SMA-PME) POR MUTACIÓN C.125C>T [PTHR42MET] EN EL GEN ASAH1

Sánchez-García, S. ⁽¹⁾; Morales Casado, M.I. ⁽¹⁾; Sevilla Castellanos, M.I. ⁽¹⁾; García Campos, Ó. ⁽¹⁾; Patón García-Donas, C. ⁽¹⁾; Verdú Pérez, A. ⁽¹⁾; Giralde, B. ⁽²⁾; Guerrero López, R. ⁽²⁾; Carrascosa Romero, M.C. ⁽³⁾; Serratosa, J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital General Universitario de Albacete, Albacete

Introducción:

La SMA-PME es una rara enfermedad neuromuscular autosómica recesiva de comienzo en la infancia con debilidad muscular proximal, atrofia muscular generalizada debido a la degeneración de las motoneuronas inferiores, seguida de la aparición de crisis mioclónicas. Es un trastorno progresivo, con pérdida de la deambulación y muerte prematura por insuficiencia respiratoria.

Caso clínico:

Niña de 10 años, hija de padres no consanguíneos, parto y período neonatal normales y antecedentes de evolución lenta en el desarrollo del lenguaje con motricidad torpe y caídas frecuentes. Alrededor de los 5 años presenta deterioro motor y cognitivo progresivo con inicio de epilepsia mioclónica de difícil control. Exploración física: Lenguaje espontáneo con defectos articulatorios, debilidad global de predominio axial, palpación muscular blanda, ROT abolidos, torpeza motriz fina con temblor de actitud en ambas manos y leve dismetría, marcha con aumento de base de sustentación y ansarina, Gowers positivo, incapacidad para subir escaleras. Estudio neurofisiológico: afectación difusa bilateral de tipo neurogénico. Biopsia muscular: atrofia por denervación. Estudio genético del gen ASAH1: mutación c.125C>T [pThr42Met].

Conclusión:

La mutación C.125C>T [pThr42Met] en el gen ASAH1 ha sido descrita únicamente en 2 familias con síntomas similares a los de nuestra paciente y traduce un déficit en la actividad de ceramidasa ácida (ACA). Se han encontrado mutaciones en el mismo gen en la Enfermedad de Farber (EF). El estudio de ASAH1 en pacientes con SMA podría servir de cribado en este subgrupo con PME.

COMUNICACIONES ORALES

EPILEPSIA III

ENCEFALOPATIA CON ESTADO EPILEPTICO DURANTE EL SUEÑO (SES – SINDROME DE PENELOPE): DESCRIPCIÓN DE 21 PACEINTES

Ortigoza-Escobar, J.D.; Alonso-Colmenero, I.; Sans, O.; Sanmarti, F.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

El SES es un desorden autolimitado, edad-dependiente, caracterizado por crisis convulsivas, regresión neuropsicológica global o selectiva, dificultades motoras y patrón EEG característico de punta onda continua durante el sueño NREM.

Objetivo:

Analizar retrospectivamente las características electroclínicas, etiología, tratamiento y evolución de 21 pacientes con SES en seguimiento en nuestro Centro desde 1997 hasta 2013. *Resultados:* 21 pacientes (11 varones, edad actual 12.5 ± 4.0 años). Afectación neurológica en 9/21 pacientes. Antes del inicio del SES, 20 pacientes con FAE (más frecuente VPA en 7/22). RM cerebral alterada 8/21 (hemorragia talámica/parenquimatosa 3/8 y displasia cortical 2/8). Edad de diagnóstico de SES (7.97 ± 3.0 años, rango 4.4 – 13.4 años). 21 presentaron patrón de punta onda continua durante el sueño (POCS) > 60% del sueño NREM, y 2/21 > 85% del sueño NREM. POCS generalizado en 12 pacientes. La combinación más frecuente fue VPA+ESM+LEV/CLB en 9 pacientes. Corticoterapia en 11 (hidrocortisona 10 – prednisona 1). Estudio neuropsicológico en 9 pacientes (rango CI 45 – 73). TDAH en 4 pacientes. En el último seguimiento realizado continuaban con FAE 19/21 pacientes.

Conclusión:

Aunque la definición clásica de SES en trazado EEG prolongado es patrón POCS > 85% sueño NREM; todos nuestros pacientes con patrón POCS > 60% en sueño NREM, presentaban síntomas. Sugerimos iniciar en todos los pacientes la combinación VPA+ESM+LEV antes de iniciar corticoterapia.

REGISTRO VÍDEO-EEG DE LAS CONVULSIONES NEONATALES: DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICO-ELECTROENCEFALOGRAFICOS

González Barrios, D.; González Campo, C.; Castro Conde, J.R.; Salvador Cañibano, M.; Villanueva Accame, V.; González Bravo, N.

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Introducción:

En las UCINs utilizan monitorización cerebral con aEEG para el diagnóstico de las convulsiones neonatales. Sin embargo, el gold estándar sigue siendo el vídeo-EEG convencional.

Objetivo:

- 1.- Correlacionar los hallazgos EEGs críticos con la semiología clínica en las convulsiones neonatales.
- 2.- Determinar proporción de descargas epileptiformes focales, multifocales, generalizadas o secundariamente generalizadas.
- 3.- Delimitar qué porcentaje podrían no ser diagnosticadas por aEEG.

Método:

Desde Enero del 2009 a Enero del 2014 analizamos los registros vídeo-EEG de 43 neonatos con sospecha de convulsiones neonatales; 22 de ellos se confirmaron mediante vídeo-EEG convencional. Variables analizadas: anomalías críticas, área de origen, propagación, duración, y amplitud máxima/mínima. Definimos las crisis clínicas en sutiles, clónicas, tónicas, mioclónicas y complejas.

Resultados:

Registramos 270 descargas EEGs epileptiformes críticas. 92 descargas presentaron manifestaciones clínicas: 47 clónicas, 10 sutiles, 1 tónica y 34 complejas. Todas las sacudidas mioclónicas y una clónica focal carecían de traducción EEG. Todos presentaron descargas de ondas agudas rápidas ($> 1\text{Hz}$), en 3 había también descargas de baja frecuencia ($< 1\text{Hz}$), y en 5 rítmicas (Pseudo beta-alfa-theta-delta). 246 descargas fueron focales (6 multifocales, 63 con propagación unilateral y 35 bilateral) y 12 generalizadas. Hubo 16 descargas únicamente temporales, 12 frontales, y una occipital. 16 descargas fueron de baja amplitud ($< 60\text{ MicroV}$) y 37 duraron menos de 60 segundos.

Conclusiones:

Un número significativo de “crisis clínicas” no presenta correspondencia EEG epileptiforme. Las descargas EEGs críticas en un porcentaje significativo se propagan o pueden ser generalizadas. Otro porcentaje no despreciable podrían escapar al diagnóstico por aEEG.

EFFECTIVIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE ACTH A DOSIS BAJAS EN EL TRATAMIENTO DE UNA SERIE DE 22 PACIENTES CON SÍNDROME DE WEST

Roncero Sánchez-Cano, I.; Rekarte García, S.; Díaz Simal, L.; Málaga Diéguez, I.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Introducción y Objetivos:

El manejo del Síndrome de West (SW) no secundario a esclerosis tuberosa continúa siendo controvertido. Revisamos nuestra casuística, teniendo en cuenta que en nuestro centro, desde 2006, usamos mayoritariamente ACTH a dosis bajas (0.0125 mg/Kg) en pauta corta

Métodos:

Revisión de historias clínicas y registros EEG de pacientes diagnosticados de SW desde el año 2006

Resultados:

La edad media al debut fue de 7,6 meses. El video EEG mostró hipsarritmia típica en 16 de los 22 pacientes, mostrando en el resto trazados atípicos (hemihipsarritmia, fragmentación durante el sueño etc). 12 de 22 pacientes se clasificaron como idiopáticos. El tratamiento inicial fue ACTH en 18 de 22 pacientes, en 17 de ellos se añadió valproato (VPA). La tolerancia al tratamiento fue buena, observándose efectos secundarios en 11 pacientes (atrofia cortical en 8, en 2 trastornos iónicos que no precisaron tratamiento). No hubo ningún caso de HTA ni síndrome de Cushing. La evolución a corto plazo fue favorable en 17 casos, desapareciendo la hipsarritmia y los espasmos. La evolución a largo plazo fue variable, con peor evolución en los sintomáticos. En el momento actual el 10% continúan presentando epilepsia

Conclusiones:

De acuerdo con los últimos documentos de consenso a nivel internacional, la pauta de ACTH a dosis bajas en tanda corta parece efectiva y con escasos efectos adversos para el manejo de SW. A pesar de que el principal determinante pronóstico a largo plazo es su etiología, un manejo rápido y sin complicaciones parece lo más apropiado.

REVISIÓN DE SÍNDROME DE WEST EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Ruiz Molina, A.M.; Medina Martínez, I.; García Gálvez, P.; Roldán Aparicio, S.; Martín García, J.A.; Arrabal Fernández, L.M.

Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves, Granada

Introducción y objetivos:

El síndrome de West es una epilepsia grave que debuta antes de los 12 meses, el tratamiento de elección es ACTH, salvo en esclerosis tuberosa. En las últimas guías publicadas se ha visto que no existe relación entre el control precoz de las crisis y el pronóstico.

Objetivo principal: describir la edad de presentación, etiología, tratamiento y evolución en nuestra población entre 2002-2013. Objetivos secundarios: Relacionar la etiología y el tiempo de respuesta a ACTH con el pronóstico así como describir las complicaciones del tratamiento.

Material y métodos:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Muestra: 20 casos. Se ha empleado el test de Chi-Cuadrado para la relación entre causa y evolución, y correlación de Spearman y regresión lineal múltiple para tiempo de respuesta y evolución.

Resultados:

Media de edad 5.9 meses. Tratamiento con ACTH en todos los casos salvo en 2: esclerosis tuberosa y una encefalopatía hipóxico-isquémica. Etiología: probablemente sintomática (50% 7/18), daño cerebral perinatal (4/18), mitocondriales (3/18). Hay 1 paciente con síndrome de West idiopático, 2 malformaciones del SNC y 1 esclerosis tuberosa

Los efectos secundarios más importantes del tratamiento fueron HTA (6/18) e irritabilidad (2/18). Dosis media de ACTH: 47mcg/kg/día, sin relación entre el tiempo de y la evolución ($p=0.3$)

Comentarios:

La causa es desconocida, aunque probablemente sintomática, en el 38.8%. Nuestro estudio concuerda con la literatura en cuanto a la falta de relación entre el control precoz de las crisis y la buena evolución.

SÍNDROMES CON PUNTA-ONDA CONTINUA EN EL SUEÑO LENTO. REVISIÓN DE 11 CASOS.

Alarcón Martínez, H.; Martínez Salcedo, E.; De San Nicolás, D.; Ceán Cabrera, L.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Ortigosa Gómez, S.; Domingo Jiménez, R.; Puche Mira, A.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

Los síndromes con POCSL son encefalopatías epilépticas edad-dependientes, con crisis epilépticas polimorfas y deterioro neurocognitivo-conductual.

Objetivo:

Analizar las características clínicas-electroencefalográficas, evolución y tratamiento de los niños con POCSL diagnosticados en nuestra sección.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo y retrospectivo de los niños atendidos en nuestra sección de enero-2000 a diciembre-2014, con POCSL (>85% NREM).

Resultados:

De 1357 niños epilépticos, 11 presentaron POCSL (8♀/3♂). 3 estado de mal epiléptico durante el sueño lento (ESES), 3 afasia epiléptica adquirida (SLK), 2 síndromes indeterminados (SI), 1 epilepsia parcial idiopática con evolución a la POCSL (EPI) y 2 epilepsias parciales benignas atípicas de la infancia (EPBA). SLK: Edad: 3,5–5,5 años. Tiempo inicio crisis-deterioro del lenguaje: 1-16 meses. Crisis: mioclonías palpebrales, parciales motoras, tónico-clónicas generalizadas en sueño. EEG vigilia: signos irritativos bitemporales. 3/3 RM cerebral normal. ESES: Edad: 4,5-7,5 años. 3/3 encefalopatía (secundaria a prematuridad, a infarto de la arteria cerebral media izquierda y criptogénica). Crisis: Parciales motoras en sueño y atónicas. EEG vigilia multifocal con predominio frontal. SI: Edad: 2-2,5 años. Crisis: mioclónicas, parciales en sueño. EEG vigilia: focalidad centrottemporal. EPBA: Edad: 2-2,5 años. EEG vigilia: focalidad centrottemporal derecha. Crisis: parciales, tónico-clónicas en sueño, astásicas, ausencias. EPI: Edad: 3 años. Crisis motoras orofaciales. Tratamiento: Valproato, ethosuximida, levetiracetam, clobazam y 10/11 corticoides (6 meses). 10/11 evolución favorable (desaparición POCSL y mejoría neurocognitiva).

Conclusiones:

La POCSL es una entidad heterogénea. Puede ser la evolución de natural de diversos síndromes epilépticos de la infancia. En nuestra serie existe una respuesta favorable a los corticoides.

CRISIS FEBRILES COMPLEJAS: ¿DEBEMOS CAMBIAR NUESTRO MODO DE ACTUACIÓN?

Martínez Cayuelas, E.; Herráiz Martínez, M.; Villaceros Hernández, L.; Ceán Cabrera, L.; Martínez Salcedo, E.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

Las convulsiones febriles (CF) son una de las causas más frecuentes de consulta. Hasta ahora los pacientes con CF complejas (CFC) han ingresado, dado el mayor porcentaje de epilepsia y complicaciones agudas descrito clásicamente. Actualmente hay estudios que apoyan ser menos invasivos en el abordaje de estos pacientes. Objetivo: describir las características de los pacientes ingresados por CFC; proponer un nuevo protocolo de actuación.

Material y métodos:

Análisis retrospectivo de historias clínicas de ingresados por CFC (Enero 2010-Diciembre 2013). Datos epidemiológicos, clínicos, pruebas complementarias, y evolución.

Resultados:

Las CFC suponen un 4'2% de los ingresos de Neuropediatría (67 pacientes). Edad media al evento 25 meses. El 47% tiene antecedentes familiares patológicos, y 31% antecedentes personales de CF previa. En el 54% de los pacientes la CFC duró < 5 minutos; si recurrencia, la mayoría en total 2 crisis y durante el 1º día (las CFC por recurrencia son las más frecuentes). De las pruebas complementarias realizadas ninguna de ellas sirvió como apoyo diagnóstico en el momento agudo. Durante su seguimiento, 5 pacientes presentaron complicaciones. Los pacientes con antecedentes familiares de CF, presentan mayor riesgo de epilepsia o recurrencia (p 0'02), sin diferencias significativas respecto a la edad, nº de crisis, intervalo de fiebre, status o tipo de CFC.

Conclusiones:

Las CFC no asocian mayores complicaciones agudas; las exploraciones complementarias no permiten discriminar precozmente a los pacientes de riesgo. Su ingreso podría evitarse en ausencia de otros signos clínicos, limitarse a casos seleccionados. Propuesta de nuevo protocolo.

LACOSAMIDA COMO TERAPIA AÑADIDA EN NIÑOS CON EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFANCIA CON PUNTAS CENTROTEMPORALES

Lara Herguedas, J.; Cazorla Calleja, R.; Iglesias Escalera, G.; López Pájaro, L.F.; Martínez Pérez, F.; Marín Serrano, M.E.

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid

Objetivos:

Valorar la eficacia y seguridad de la lacosamida como terapia añadida en niños con epilepsia rolándica mal controlada.

Material y método:

Se administró la Lacosamida en 7 niños (5 niñas y 2 niños) con epilepsia rolándica de edades comprendidas entre los 7 y los 13 años que no habían respondido a uno, dos o tres fármacos antiepilépticos (VPA, LEV, CLB). Todos los pacientes tenían pruebas de neuroimagen normales y de poligrafía Video-EEG de sueño compatibles. El tiempo de evolución de la epilepsia varió de 6 a 12 meses. La frecuencia de las crisis previo al inicio del fármaco fue de 1-6 crisis al mes.

Se valoró la eficacia: reducción de las crisis >50%, >90% y libre de crisis a los 3 y 6 meses de tratamiento. Se analizaron los cambios en el EEG al igual que la tolerabilidad. La Lacosamida se administró en mono o biterapia.

Resultados:

Todos los pacientes respondieron a la Lacosamida: 4 de ellos quedaron libres de crisis con Lacosamida en monoterapia dentro de los 3 meses de tratamiento y mantuvieron esta respuesta. Dos pacientes tuvieron una reducción >90% en el número de crisis y otro >50%. Normalizaron el EEG 4 niños y en 3 hubo una mejoría del trazado. La dosis de la Lacosamida varió de 4-8 mg/kg/día. No se objetivaron efectos secundarios importantes; una paciente refirió aumento de los episodios de cefalea. Ningún paciente refirió problemas cognitivos.

Conclusiones:

La Lacosamida puede ser un fármaco eficaz y bien tolerado para la epilepsia rolándica en niños.

MIOCLONÍAS PALPEBRALES CON AUSENCIAS Y CROMOSOMA 21 EN ANILLO

Smeyers Dura, P.; Roselló, B.; Orellana, C.; Barbero, P.

Hospital La Fe, Valencia

Introducción:

El síndrome de Mioclonías Palpebrales con Ausencias o Síndrome de Jeavons es una forma de epilepsia considerada síndrome en desarrollo por la ILAE. Se discute si se trata de una forma de crisis o de un verdadero síndrome. Aunque no implica ninguna alteración cognitiva se descrito recientemente una forma asociada a discapacidad intelectual. El síndrome se caracteriza por la triada sintomática de Mioclonías Palpebrales con o sin Ausencias que se desencadenan por el cierre ocular en ambiente luminoso, respuesta fotoparoxística y EEG con puntas y polipuntas generalizadas.

Caso Clínico:

Niña de 8 años que es remitida a los 4 años a la consulta de Neuropediatría por retraso de lenguaje. en la anamnesis llama la atención la presencia constante de unos movimientos de pulsión ocular hacia arriba con parpadeo incompleto que los padres admiten haber sido diagnosticados como tics. A la exploración : microcefalia, conducta hiperactiva, rasgos dismórficos con ausencia de hallazgos neurológicos patológicos. Exploraciones complementarias: RNM cerebral normal, EEG: descargas de polipuntas generalizadas con expresión máxima en regiones posteriores, en ocasiones desencadenadas por cierre palpebral, respuesta fotoparoxística en la estimulación lumínica intermitente. Valoración psicológica: CI verbal 57, CI Manipulativo: 72. Estudio genético: Cariotipo 46XX,r(21) (p11;q22). Tratamiento: Se inicia Valproato con control incompleto por lo que se asocia Zonisamida que controla por completo las Mioclonías Palpebrales.

Conclusión:

El síndrome de Mioclonías Palpebrales con Ausencias es una epilepsia generalizada de difícil control que puede asociarse a discapacidad intelectual, en ese caso es necesario descartar la existencia de una aberración cromosómica.

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE ESTATUS EPILÉPTICOS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA

Hortigüela Saeta, M.M.; Conejo Moreno, D.; Gutiérrez Moreno, M.; Gómez Sáez, L.; Alamillo Estival, P.; Mirás Veiga, A.; Gómez Sáez, F.; Portugal Rodríguez, R.; Pérez Santaolalla, E.; Fernández De Valderrama Rodríguez, A.

Hospital Universitario de Burgos, Burgos

Introducción:

Los estatus epilépticos (EE) se definen como crisis recurrentes sin recuperación de la conciencia entre ellas o una sola crisis de más de 30 minutos. Su etiología es variada, depende de la edad y condiciona la morbi-mortalidad de estos pacientes.

Objetivo:

Análisis descriptivo de los datos más relevantes de pacientes con EE ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y revisión de factores de riesgo asociados a estatus de mal pronóstico.

Pacientes y métodos:

Se estudiaron las variables principales de los pacientes ingresados en UCIP con EE de un hospital terciario en el periodo de 6 años.

Resultados:

Se recogieron 68 pacientes, siendo el 55,9% varones y el 44,1% mujeres. La edad media fue de 3,7 años. La semiología más frecuente fue tener estatus de crisis tónico-clónicas generalizadas (50%). La duración media de los estatus fue de 51,44 minutos. La media de fármacos antiepilépticos utilizados fue 3,21, siendo 2,37 la media de fármacos utilizados previo al ingreso en UCIP. El fármaco de primera línea más utilizado fue el diazepam (83,8%) rectal (75%); la segunda línea más usada fue el diazepam (52,9%) por vía intravenosa, siendo la fenitoína el fármaco más utilizado como tercera línea. La causa más frecuente de EE fue padecer epilepsia previa (33,9%), cuya etiología más frecuente fue el síndrome de Dravet.

Conclusiones:

El tratamiento de los EE es complejo y exige un manejo multidisciplinar e individualizado. Es necesaria la elaboración y revisión de protocolos y guías clínicas para un adecuado manejo de estos pacientes.

DIFERENTES SÍNDROMES EPILÉPTICOS CAUSADOS POR ANOMALÍAS EN EL BRAZO LARGO PROXIMAL DEL CROMOSOMA 15 (15Q11-Q13): PRESENTACIÓN DE 15 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Escobar-Delgado, T.; Carreras-Sáez, I.; Carral-Domínguez, J.; Gómez-Martín, H.; García-Peñas, J.J.; López-Marín, L.; Maraña-Pérez, A.; Ruíz-Falcó, M.L.; Pérez-Jimenez, A.

Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

Existen síndromes epilépticos con deficiencias clínicas marcadas pese a estar causados por anomalías en una misma región cromosómica. Tales son los síndromes de Angelman (SA) y de inversión-duplicación 15q (invdup(15)), ambos por alteraciones en 15q11-q13. Nuestro objetivo es describir y comparar el cuadro electroclínico de ambos a través de una serie de 15 pacientes.

Material y métodos:

Revisión retrospectiva de pacientes afectados por SA o invdup(15) en seguimiento en nuestro hospital. Se recogieron datos de genotipo y fenotipo.

Resultados:

Se analizaron 10 pacientes con SA y 5 con invdup. La prevalencia de retraso psicomotor precoz, trastorno generalizado del desarrollo y dismorfia leve fue similar en ambos grupos. Se encontraron diferencias significativas a nivel comportamental (socialización difícil e hiperactividad en invdup frente a actitud cariñosa, risueña, en SA), desarrollo psicomotor (afectación del lenguaje y ataxia más prevalentes en SA, hipotonía en invdup) y evolución de la epilepsia (monoterapia en SA y refractariedad en invdup). Patrón de crisis no característico en SA; predominio de tónicas y espasmos con mioclonías escasas en invdup. Hallazgos electroencefalográficos: theta central y delta difuso / posterior con puntas entremezcladas (SA), ondas lentas en temporal posterior, puntas entremezcladas y ritmos rápidos difusos en sueño (invdup). La resonancia cerebral mostró lesiones inespecíficas en SA.

Conclusión:

Son llamativas las diferencias fenotípicas que muestran en algunos aspectos los pacientes afectados por SA e invdup(15), ambos causados por anomalías del mismo material genético. Para esclarecer la fisiopatología subyacente podrían resultar útiles los estudios funcionales o de secuenciación de genes específicamente implicados.

SÍNDROME DE RETT Y EPILEPSIA, NUESTRA EXPERIENCIA

Sardina González, M.D. ⁽¹⁾; Cáceres Marza, C. ⁽¹⁾; Galán Gómez, E. ⁽²⁾; Real Terrón, R. ⁽³⁾.

⁽¹⁾ Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz; ⁽²⁾ Unidad de Genética Clínica, Badajoz; ⁽³⁾ Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría, Badajoz

Introducción:

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo de base genética, con una herencia dominante ligada al cromosoma X, que conduce a un deterioro cognitivo y motor en las niñas afectas.

Objetivos:

Descripción del tipo de epilepsia asociado al trastorno así como de su severidad, respuesta al tratamiento y evolución según la experiencia de nuestra Unidad en las niñas diagnosticadas en los últimos 18 años.

Material y métodos:

Presentamos 7 pacientes con síndrome de Rett, de edades comprendidas entre los 20 meses y los 17 años. Todas ellas presentan mutaciones en gen MECP2 y han presentado algún tipo de epilepsia, siendo la evolución de la misma muy irregular.

Resultados:

En dos pacientes se ha conseguido el control total de las crisis mediante la combinación de una benzodiacepina y lamotrigina. De las restantes, cuatro presentan un control aceptable con la asociación de valproato sódico, levetiracetam y un tercer fármaco o valproato y lamotrigina. Una de las pacientes presenta una epilepsia fármacorresistente, sin respuesta a múltiples tratamientos empleados, con persistencia de crisis pluricotidianas que condicionan severamente su ya de por sí deteriorada calidad de vida.

Conclusión:

El control completo de las crisis en las niñas con Rett influye de manera muy significativa en su nivel de desarrollo así como en su calidad de vida. Valproato sódico y lamotrigina parecen ser los fármacos más efectivos en el control de las crisis. Hacen falta más estudios para establecer si existe correlación entre el tipo de mutación y el pronóstico de la epilepsia.

COMUNICACIONES ORALES

MALFORMACIONES CONGÉNITAS NEURO CUTÁNEAS

HETEROTOPIAS NODULARES SUBEPENDIMARIAS DE ORIGEN AUTOSÓMICO RECESIVO

García Morin, M.; Muñoz Jiménez, L.; Bardón Cancho, E.; Vázquez López, M.; Miranda Herrero, C.; Barredo Valderrama, E.; De Castro De Castro, P.; Miguel Martín, B.; Garzo Fernández, C.

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Hospital Infantil Gregorio Marañón, Madrid

INTRODUCCIÓN:

Las heterotopias nodulares periventriculares son un trastorno de migración caracterizado por la existencia de nódulos de neuronas tapizando las paredes ventriculares. Puede deberse a factores externos como infecciones durante el embarazo o ser de origen genético, habitualmente ligada a X (gen filamina A). Presentamos los casos de dos hermanos, un niño y una niña con heterotopias nodulares subependimarias.

CASOS CLÍNICOS:

Niña diagnosticada prenatalmente de ventriculomegalia que desde los primeros meses de vida presenta un retraso psicomotor importante. A los 18 meses presenta crisis, controladas con ácido valproico. RMN cerebral realizada a los 12 meses, muestra heterotopias nodulares subependimarias bilaterales, cuerpo calloso adelgazado, hiperintensidad en T2 de los núcleos putámenes y tálamo y una pérdida de volumen de los lenticulares. En última revisión, a los 3 años y medio, presenta microcefalia, tendencia protrusión lingual, sin control de tronco en sedestación, asociando movimientos disquinéticos linguales e imposibilidad para coger objetos por cuadro distónico-atetósico. Contacto visual aceptable, emite algún bisílabo referencial. Su hermano menor, nacido dos años después, ha presentado un desarrollo psicomotor y estudios de neuroimagen similares a los de su hermana. Son los únicos hijos de padres consanguíneos. Ante la sospecha clínica de heterotopias nodulares subependimarias de origen genético, autosómico recesivo, se realizó estudio genético del gen ARFGEF2, detectándose mutación en homocigosis c.388C>T en exón 4 del gen, correspondiendo a una mutación tipo nonsense.

CONCLUSIÓN:

Las heterotopias nodulares subependimarias por mutación en el gen ARFGEF2 producen un cuadro de retraso psicomotor severo, con microcefalia y trastorno severo del movimiento.

MANCHAS CAFÉ CON LECHE. INDICADOR DE PATOLOGÍA NEUROPEDIÁTRICA

Ruiz Miralles, R.; Carratalá Marco, F.; Pastor Ferrándiz, L.; Andreo Lillo, P.; Juste Ruiz, M.
Hospital Universitario de San Juan, San Juan de Alicante, Alicante

Introducción:

Las manchas café con leche (MCC) se han asociado de forma significativa a patologías como la epilepsia y retraso mental, fuera de los síndromes clásicos neurocutáneos. Se plantea si puede ser un indicador adecuado de otras patologías neuropediátricas.

Objetivos:

Comprobar si existe una mayor prevalencia de MCC entre los pacientes ingresados con patología neuropediátrica (PNP), frente a un grupo de pacientes exentos de esta patología (PC), admitidos simultáneamente en el mismo servicio.

Pacientes y métodos:

Se realiza un estudio de casos y controles (2 por caso) entre 49 PNP (24 niños y 25 niñas) ingresados durante 6 meses, por presentar algún cuadro de patología neuropediátrica (22 epilepsias, 7 trastornos paroxísticos no epilépticos, 2 retrasos mentales), excluyendo síndromes neurocutáneos, frente 101 PC (50 niños y 51 niñas) que son ingresados por causas no neuropediátricas y sin antecedentes de esta patología. Se computa el número de MCC que aparecen en cada grupo. Se analizan en tablas de doble entrada con el módulo Statcalc de Epiinfo 7.

Resultados:

De los 49 PNP, 10 (20.4%) presentaron al menos una MCC, mientras que de los 101 PC, sólo las mostraron 6 (5.9%) (OR= 4.05 (1.38-11.93) siendo la probabilidad de presentar MCC al menos 4 veces superior en el grupo de pacientes neuropediátricos que en el grupo de pacientes control, de forma significativa.

Conclusiones:

Las MCC son más frecuentes, de forma significativa entre aquellos pacientes ingresados por algún trastorno neuropediátrico que entre los ingresados por otras causas.

POSIBLE COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA: UN MOSAICISMO POSTZIGÓTICO EN CRESTA NEURAL

Boronat Guerrero, S.⁽¹⁾; Caruso, P.⁽²⁾; Thiele, E.⁽²⁾

⁽¹⁾ *Hospital Vall 'Hebron, Barcelona;* ⁽²⁾ *Massachusetts General Hospital, Boston*

Algunos pacientes presentan una o más manifestaciones de complejo esclerosis tuberosa (CET) pero no cumplen suficientes criterios clínicos para un diagnóstico definitivo.

Debido a que la expresividad aumenta con la edad, algunos pacientes recibirán un diagnóstico definitivo a lo largo de su vida, pero la mayoría de pacientes permanecerá en esta categoría diagnóstica incierta de posible CET, incluso después de haber realizado el estudio genético.

Revisamos las características de 19 pacientes niños y adultos con el diagnóstico de posible CET. Se había realizado estudio genético en cinco de los pacientes, cuyo resultado fue de no mutación identificada. Ninguno de los 19 pacientes presentaba tubers o nódulos subependimarios.

Las características de nuestros pacientes apoyan la reciente hipótesis de que las lesiones extracerebrales presentes en nuestros pacientes tienen su origen en tejidos provenientes de la cresta neural. Una mutación postzigótica en cresta neural da lugar a un mosaicismo de CET con mutaciones en TSC1 o TSC2 restringidas a tejidos procedentes de la cresta neural, como máculas hipocrómicas, angiomiolipomas, linfangioleiomiomatosis o rabdomiomas cardíacos. Esto explica la ausencia de lesiones cerebrales y los resultados mutacionales para TSC1/TSC2 negativos en sangre.

El conocimiento de las formas mosaico de CET permite detectar a la mayoría de los pacientes que presentarán estudios genéticos negativos en sangre.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y RADIOLOGICA DE 18 PACIENTES CON AGENESIA COMPLETA DEL CUERPO CALLOSO

Ulate-Campos, A.; Natera-De Benito, D.; Fons-Estupiñá, C.; Domínguez-Carral, J.; Rebollo, M.; Muchart, J.; López-Sala, A.; Petanas-Argemí, J.; Ortigoza-Escobar, D.; Campistol, J.
Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción:

En la agenesia del cuerpo calloso (ACC) la principal comisura del cerebro está ausente de forma parcial o completa. La ACC se define como aislada cuando no se asocia con otras malformaciones cerebrales ni extracerebrales. La ACC aislada se presenta con un neurodesarrollo normal en un 75% de las pacientes. Se detecta por medio de ultrasonido antenatal pero el consejo a las familias es difícil debido a que su pronóstico es variable.

Objetivos:

Describir en una serie de pacientes con ACC la clínica, las malformaciones asociadas y la neuroimagen.

Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo, retrospectivo de 18 pacientes con diagnóstico radiológico de ACC completa.

Resultados:

Se incluyeron 5 hombres y 13 mujeres. Un 56% fue diagnosticado de forma prenatal. En el 67% el examen neurológico fue anormal, un 39% asoció dismorfismos y un 28% malformaciones esqueléticas. Un 15% tuvo cariotipo anormal: uno con un mosaico de trisomía 8 y otra con un mosaico Turner. Seis pacientes cumplieron criterios para síndrome de Aicardi. Un 28% presentó la ACC de forma aislada y de estos la mayoría tuvo un neurodesarrollo normal (80%). La RM asoció displasias corticales en 6 pacientes, quistes interhemisféricos en dos, alteraciones cerebelosas y de la sustancia blanca en un paciente cada una.

Conclusiones:

La ACC completa tiene una presentación clínica muy variada, por lo que es importante buscar malformaciones en otros sistemas para orientar el pronóstico y brindar una mejor orientación a las familias. La mayoría de las ACC completas aisladas tienen un neurodesarrollo normal

SCHWANNOMATOSIS VS NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 (NF2), DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PROSPECTIVO

García-Navas Núñez, D.; López Lafuente, A.; Llanos Alonso, N.; Vera Torres, M.; Martín Fernández, R.; Izquierdo Martín, A; Lavilla, M.J.; Jiménez Pando, J.; Barros García, P. ; López Rodríguez, M.J.

Hospital San Pedro de Alcantara, Cáceres

Introducción:

La Schwannomatosis es una forma rara de Neurofibromatosis recientemente reconocida. Se caracteriza por desarrollar schwannomas en nervios craneales (excepto VIII, bilateral), espinales y periféricos. El dolor es el síntoma principal. El principal diagnóstico diferencial debe hacerse con la NF2, donde estaría afectado el nervio vestibular (neurinomas) de forma bilateral. Presentamos una niña de 15 años diagnosticada de probable Schwannomatosis a falta del criterio de la edad y en su seguimiento de NF2.

Caso-Clínico:

Niña de 10 años remitida por dolor en hipocondrio izquierdo de dos años de evolución. Antecedentes-personales: crisis febriles, escoliosis (9 años). Antecedentes-familiares: sin interés. Exploración física: Somatometría normal. Una mancha café con leche. Tres pápulas (0,5-1cm) en tronco, enrojecen al tacto y duelen al presionar. Escoliosis dorsal derecha 5°. Resto normal. Biopsia pápula con anatomía-patológica (AP) de Schwannoma. Resonancia Magnética (RM) medular: tumoraciones D8-D9(2.7x1.3cm) y L2(0.9x1.1cm). Exéresis tumoración dorsal (AP: Schwannoma). Cese del dolor. RM cerebral normal. Valoración oftalmológica: normal. RM medular control: tumoraciones L2-L3(1.5x1.4cm) y L3(0.4cm). Exéresis dos años después (AP: Schwannoma). RM medular control: tumoración C1-C2(2x1.7cm). Test genético SMARCB1 y NF2: negativos. Diagnóstico: Probable Schwannomatosis. Evolución: Dolor cervical crónico. Radiocirugía de tumoración cervical sin éxito. Inicia mareos matutinos. RM cerebral: neurinomas bilaterales del VIII. Diagnóstico: NF2.

Comentarios:

Es imperativo realizar resonancias seriadas durante el seguimiento de estas entidades dada la alta incidencia de desarrollo de nuevas tumoraciones. Los dos tipos de NF son muy infrecuentes en edad pediátrica, por lo que es importante que conozcamos su evolución para hacer un seguimiento y tratamiento adecuados.

ANÁLISIS INTEGRAL DEL SÍNDROME DE STURGE-WEBER: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE MÚLTIPLES VARIABLES ASOCIADAS

Maraña Pérez, A.I.; Ruiz Falcó Rojas, M.L.; Puertas Martín, V.; Domínguez Carral, J.; Carreras Sáez, I.; Duat Rodríguez, A.; Jiménez Echeverría, S.; Villalobos Reales, J.; Montesclaros Hortigüela, M.; Escobar Delgado, T.

Hospital Niño Jesús, Madrid

Objetivos:

Describir las características clínicas, epidemiológicas y diferentes tratamientos realizados en una cohorte de pacientes diagnosticados de síndrome de Sturge-Weber en un hospital terciario.

Material y métodos:

Estudio comparativo, retrospectivo y transversal, mediante la revisión de historias clínicas de pacientes diagnosticados de Síndrome de Sturge-Weber entre los años 1998 y 2013.

Resultados:

Se incluyeron 13 pacientes (54% varones, 46% mujeres) diagnosticados de síndrome de Sturge-Weber. Edad media al diagnóstico: 15 meses. Presencia angiomas leptomeningea: hemisferio derecho (46%), hemisferio izquierdo (38%), afectación bilateral (15%). Presencia angioma facial (61%): derecho (23%), izquierdo (38%) y bilateral (7%). Otras alteraciones cutáneas: 23%. Patología ocular más frecuente: glaucoma (46%), estrabismo (23%) y angiomas corioidea (23%). Presencia de epilepsia 100%; crisis parciales (simples o complejas) las más frecuentes (62%). Control de crisis epilépticas muy variable: 31% han necesitado probar más de tres fármacos, 15% tres fármacos, 31% dos fármacos, 23% buen control con monoterapia. Uno de los pacientes requirió cirugía de la epilepsia. En electroencefalogramas lo más frecuente: puntas, puntas ondas o polipuntas-ondas en los lóbulos afectados por angiomas leptomeningea (46%). Otros síntomas neurológicos: hemiparesia (39%), cefaleas recurrentes (39%), episodios stroke-like (23%), retraso psicomotor (46%), retraso mental (46%). Presencia calcificaciones leptomeningeas en resonancia magnética (85%). Aumento de las calcificaciones en el 70%. Pacientes tratados con ácido acetilsalicílico: 54%.

Conclusiones:

Son múltiples las manifestaciones clínicas del síndrome de Sturge-Weber, siendo de vital importancia conocerlas todas para poder realizar un correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las mismas, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

LISENCEFALIA: APROXIMACIÓN A LA GENÉTICA MEDIANTE EL PATRÓN RADIOLÓGICO

Calleja Gero, M.L. ⁽¹⁾; Duat Rodríguez, A. ⁽¹⁾; González Gutiérrez-Solana, L. ⁽¹⁾; López Marín, L. ⁽¹⁾; López Pino, M.Á. ⁽¹⁾; Pérez Jiménez, M.Á. ⁽¹⁾; Fernández Marmiesse, A. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

Introducción:

Existen varios genes implicados en las malformaciones del desarrollo cortical tipo lisencefalia. Los hallazgos neurorradiológicos pueden orientar las pruebas genéticas que se deben solicitar, con el consiguiente ahorro económico que ello implica.

Caso clínico:

Lactante de 5 meses de edad que ingresa por espasmos epilépticos de 48 horas de evolución, que se objetivan en VideoEEG. Se evidencia hipotonía severa y retraso psicomotor grave para la edad del paciente. RM craneal: marcado engrosamiento cortical con práctica ausencia de surcos fundamentalmente a nivel parietoccipital, con morfología en “8” en el plano coronal, banda fina subcortical continua en sustancia blanca y fino ribete cortical periférico, adquiriendo morfología en doble córtex. Cariotipo normal, FISH para LIS1: negativo. Dada la negatividad de dicha prueba, se planteó la posibilidad de estudiar el gen DCX. Sin embargo, se optó por estudio de secuenciación masiva, que objetivó macrodelección en heterocigosis de los exones 10 y 11 del gen LIS1, que codifica para la proteína PAFAH1B1, lo cual se ha asociado a lisencefalia tipo I. Actualmente el niño tiene 2 años y medio, y ha recibido tratamiento con diversos FAEs (vigabatrina, zonisamida, valproico) y dieta cetogénica, continuando con epilepsia refractaria (2-3 salvas de espasmos diarios) y retraso psicomotor grave.

Conclusión:

En la lisencefalia de predominio posterior se debe pensar principalmente en el gen LIS1 (mutaciones o delecciones) o en el gen TUBA1A. El patrón radiológico puede guiar el estudio genético, y los paneles de secuenciación masiva ayudar al diagnóstico.

EPILEPSIA EN PACIENTES CON COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (CET): EXPERIENCIA DE 15 AÑOS

Ortigoza-Escobar, J.D.; Delgadillo-Chilavert, V.; Alonso-Colmenero, I.; Campistol, J.; Sanmarti, F.
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno neurocutáneo multisistémico causado por mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2*. Asocia un amplio espectro de manifestaciones neurológicas y comorbilidad psiquiátrica: epilepsia refractaria, discapacidad intelectual, trastorno de espectro autista, que son importante causa de morbimortalidad.

Objetivo:

Análisis descriptivo de la epilepsia en una serie de pacientes con CET.

Pacientes y métodos:

Revisión retrospectiva de 80 pacientes con diagnóstico de CET controlados en nuestro Centro de 1997 a 2013.

Resultados:

Varones 49 pacientes (61%). Edad media de diagnóstico $1,6 \pm 3,1$ años (rango prenatal – 14 años). Predominio de mutación en *TSC2*. Solo 4 (5%) de pacientes tuvieron antecedentes familiares conocidos de TSC. En 44 (55%) pacientes se determinó discapacidad intelectual moderada – severa. 62 (77.5%) pacientes presentaron epilepsia (edad media de inicio de $1,1 \pm 2,7$ años, rango 20 días – 15,7 años). Tipo inicial de crisis: parcial 30 (48.3%), espasmos infantiles 21 (34%), generalizada 9 (14.5%) y ausencias 2 (3.2%); 20 (32.2%) requirieron ≥ 5 FAE durante su evolución, 2 (3.2%) cirugía de la epilepsia, 4 (6.5%) dieta cetógena (mejoría de crisis en 1/4) y 2 (3.2%) estimulador del nervio vago. SEGA en 10 (8%) pacientes, tratamiento de angiomiolipoma/SEGA con inhibidores *mTOR* en 9 pacientes. Edad media en la última visita $10,2 \pm 7,4$ años, epilepsia 45 pacientes, epilepsia refractaria 26 pacientes y sin epilepsia residual y sin discapacidad intelectual 15 pacientes. Éxitus 3 pacientes.

Conclusión:

Las crisis parciales son mas frecuentes al debut de la epilepsia. Pocos pacientes están libres de crisis y de discapacidad intelectual.

LIPOMAS INTRACRANEALES: NUESTRA EXPERIENCIA EN 23 AÑOS

Fuertes Rodrigo, C.; Martínez Faci, C.; Fernando Martínez, R.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

Los lipomas intracraneales (LIC) son raras malformaciones congénitas debidas a una persistencia anómala de la meninge primitiva en la lámina terminal. Se trata en su mayoría de hallazgos casuales.

Material y métodos:

Se realiza un estudio retrospectivo y descriptivo los casos de LIC identificados entre 1990 y 2013 en un hospital terciario.

Resultados:

De un total de 17070 pacientes, se han identificado lipomas intracraneales en 9, de los cuáles 6 eran mujeres. La edad media de consulta fue 8.9 años. En 5 de los casos, la sintomatología que motivó la solicitud de neuroimagen fue cefalea. Otros motivos fueron crisis convulsiva no sintomática aguda, irritabilidad y fontanela abombada, episodio autolimitado de mareo con diplopia y lipomatosis craneocutánea. La localización más frecuente fue interhemisférica (5) asociando en uno de los casos agenesia de cuerpo caloso. Otras localizaciones fueron cisterna cuadrigémina (2) y vermix cerebeloso (1). La paciente afecta de lipomatosis presentaba lipomas en seno recto, ángulo pontocerebeloso y seno cavernoso. Se dispone de tomografía computarizada en 7 de los casos y de resonancia magnética cerebral en 6. En dos casos se realizó seguimiento radiológico, sin cambios en las lesiones. Solamente la paciente afecta de lipomatosis requirió tratamiento por presentar hidrocefalia tetraventricular y crisis epilépticas que precisas colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal y tratamiento con levetiracetam.

Conclusiones:

Los LIC son en su mayoría hallazgos casuales sin presentar sintomatología asociada. Son más frecuentes en el cuerpo caloso. En nuestra experiencia no han precisado tratamiento salvo en el caso de lipomatosis encefalocraneocutánea.

EVEROLIMUS COMO TRATAMIENTO DEL ASTROCITOMA GIGANTOCELULAR ASOCIADO A LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Fernández Menéndez, A.; Casado Rojo, A.; Buenache Espartosa, R.; Lorenzo Sanz, G.

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción:

El complejo esclerosis tuberosa (ET) es un trastorno genético caracterizado por la presencia de tumores benignos generalizados o hamartomas en múltiples órganos, entre los que se encuentra el astrocitoma subependimario de células gigantes (ASCG). El everolimus es un inhibidor de mTOR (“mammalian target of rapamycin”), una quinasa que está desregulada en algunos tumores. Presentamos el caso de un paciente con ET tratado con everolimus en el que se objetiva una disminución del tamaño del ASCG.

Caso clínico:

Paciente varón en seguimiento desde los 2 meses con hemihipertrofia del brazo izquierdo, poliosis, manchas hipocrómicas en mejilla izquierda, glúteos, pie izquierdo y epilepsia parcial compleja secundariamente generalizada refractaria. Presenta además hamartomas retinianos, angiofibromas faciales, fibroma ungueal, parche de Shagreen, quistes óseos y múltiples quistes renales. En el electroencefalograma se observa un foco de ondas agudas y lentas en región temporal izquierda y en la resonancia se evidencian túberes corticales, nódulos subependimarios y un ASCG en la proximidad del agujero de Monro derecho. A los 17 años el ASCG mide 32x22x27 mm (10,3 cm³), momento en el que se comienza tratamiento con everolimus. Tras 5 meses de tratamiento, el tumor presenta un tamaño de 25x16x21 mm (4,8 cm³), lo que equivale a una reducción de 5,5 cm³, más del 50% del volumen inicial. Asociando una disminución del tamaño de los nódulos subependimarios, de los angiofibromas faciales y una mejoría cognitiva.

Discusión:

El everolimus es un tratamiento de reciente aparición que disminuye los ASCG en pacientes con ET pudiendo retrasar la resección quirúrgica.

ALTERACIONES EN LIS1 Y GENES AFINES, DE UNA FAMILIA CON TRES HIJOS AFECTOS DE EPILEPSIA Y MALFORMACIONES DEL SNC

Carratalá Marco, F. ⁽¹⁾; Botella López, A. ⁽²⁾; Andreo Lillo, P. ⁽¹⁾; Sánchez Ferrer, F.J. ⁽¹⁾; Martínez Pérez, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Alicante; ⁽²⁾ Instituto de Neurociencias de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante.

Introducción:

Las mutaciones en el gen LIS1 no solo se asocian a lisencefalia, sino a una gran variedad de trastornos resultando fenotípicamente en retraso psicomotor, epilepsia y alteraciones estructurales del SNC, apareciendo generalmente como mutaciones de novo.

Objetivos:

Se describen las alteraciones en LIS1 y genes afines de una familia con tres hijos afectados de epilepsia y malformaciones del SNC.

Pacientes y métodos:

Primer hijo afecto lisencefalia, encefalocele occipital, hidrocefalia, retraso psicomotor grave, éxitus a los 9 meses. Muestra heterocigosis para el microsatélite D17S79-2, (cromosoma 17). Es también heterocigótico para PTAFR, del gen del receptor del PAF, localizado en el cromosoma 1, con inserción de 15 bases en uno de los alelos.

Segundo hijo con convulsiones febriles y epilepsia parcial benigna, en remisión. Vive sano y muestra síntomas de TDAH en el colegio. Muestra alteraciones en la transcripción del gen EN2, lo que causa la delección de 223 bases en la secuencia codificante del exón 1.

Tercer hijo muestra cuadro clínico similar al primer hermano, con éxitus a los 16 meses y normalidad en LIS1 y genes relacionados.

Madre afecta de sacroileitis que requirió cuatro estudios gammagráficos. Ambos padres muestran estudios normales.

En muestra de ovario materno: alteraciones en la transcripción de la región codificante del gen LIS1, marcador HLIS2 y heterocigosis para el marcador YWHAE1.

Comentarios:

La alta prevalencia de mutaciones de novo, se podría relacionar por exposiciones repetidas a radiaciones ionizantes del gameto materno.

COMUNICACIONES ORALES

PATOLOGIA DEL NEURODESARROLLO TEA TDAH II

RESPONDER ANALYSES FROM A HEAD-TO HEAD STUDY OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE AND ATOMOXETINE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Cardo, E. ⁽¹⁾; Coghill, D.R. ⁽²⁾; Hernández Otero, I. ⁽³⁾; Nagy, P. ⁽⁴⁾; Adeyi, B. ⁽⁵⁾; Anderson, C.S. ⁽⁵⁾; Cabellaro, B. ⁽⁶⁾; Civil, R. ⁽⁵⁾; Dittmann, R.W. ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Son Llàtzer Hospital & Research Institute on Health Sciences, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ University of Dundee, Dundee; ⁽³⁾ University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime Hospital, Torremolinos, Málaga; ⁽⁴⁾ Vadaskert Child and Adolescent Psychiatry Hospital and Outpatient Clinic, Budapest; ⁽⁵⁾ Shire, Wayne, USA; ⁽⁶⁾ Shire, Eysins, Switzerland; ⁽⁷⁾ University of Heidelberg, Mannheim.

Introduction:

Lisdexamfetamine dimesylate (LDX) is a prodrug stimulant for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Objectives:

To compare treatment response rates in a head-to-head study of LDX and atomoxetine (ATX).

Patients and methods:

This 9-week, double-blind study enrolled patients (6–17 years) with ADHD and an inadequate response to methylphenidate therapy. Patients were randomized (1:1) to dose-optimized LDX (30, 50 or 70mg/day) or ATX (patients <70kg, 0.5–1.2mg/kg/day with total dose ≤1.4mg/kg/day; patients ≥70kg, 40, 80 or 100mg/day). Sustained responders were predefined as patients with a Clinical Global Impressions–Improvement (CGI-I) score of 1 or 2, or ≥25%, ≥30% or ≥50% reductions from baseline in ADHD rating scale IV (ADHD-RS-IV) total score, throughout weeks 4–9.

Results:

Of 267 randomized patients, 262 comprised the full analysis set and 200 completed the study. The percentage of CGI-I sustained responders (95% confidence interval [CI]) was significantly ($p<0.05$) greater for LDX (52.0% [43.3, 60.7]) than for ATX (39.3% [31.0, 47.5]). The percentage of ADHD-RS-IV sustained responders (95% CI) were also significantly greater for LDX than for ATX (≥25% reduction: LDX, 66.1% [57.9, 74.4], ATX, 51.1% [42.7, 59.5], $p<0.05$; ≥30% reduction: LDX, 61.4% [53.0, 69.9], ATX, 47.4% [39.0, 55.8], $p<0.05$; ≥50% reduction: LDX, 41.7% [33.2, 50.3], ATX, 23.7% [16.5, 30.9], $p<0.01$).

Conclusions:

In children and adolescents with ADHD and an inadequate response to methylphenidate, a significantly greater proportion of patients treated with LDX than ATX maintained improvements in investigator-rated core symptoms and clinical global impressions throughout weeks 4–9.

Supported by funding from Shire

POST HOC ANALYSES OF THE EFFICACY OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE FOLLOWING PREVIOUS TREATMENT WITH ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER MEDICATION

Alda Díez, J.A. ⁽¹⁾; Banaschewski, T. ⁽²⁾; Hernández Otero, I. ⁽³⁾; Lecendreux, M. ⁽⁴⁾; Soutullo, C. ⁽⁵⁾; Zuddas, A. ⁽⁶⁾; Adeyi, B. ⁽⁷⁾; Civil, R. ⁽⁷⁾; Coghill, D.R. ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ University of Heidelberg, Mannheim; ⁽³⁾ University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime Hospital, Torremolinos, Málaga; ⁽⁴⁾ Robert-Debré University Hospital, Paris; ⁽⁵⁾ University of Navarra Clinic, Pamplona; ⁽⁶⁾ University of Cagliari, Cagliari; ⁽⁷⁾ Shire, Wayne, USA; ⁽⁸⁾ University of Dundee, Dundee

Introduction:

The prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) is licensed in several European countries for treating attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents with inadequate responses to methylphenidate.

Objectives:

To evaluate *post hoc* the impact of ADHD medication history on the efficacy of LDX.

Patients and methods:

In this 7-week, dose-optimized, double-blind study, patients (6–17 years) were randomized 1:1:1 to LDX, placebo or osmotic-release oral system methylphenidate (OROS-MPH). Efficacy assessments included ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) and Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) scores.

Results:

Baseline characteristics were similar across all groups and subgroups. The differences between active drugs and placebo in LS mean change (95% confidence interval) from baseline to endpoint in ADHD-RS-IV total score were similar in the full analysis set (FAS) (n = 317; LDX, −18.6 [−21.5, −15.7]; OROS-MPH, −13.0 [−15.9, −10.2]), treatment-naïve patients (n = 147; LDX, −15.1 [−19.4, −10.9]; OROS-MPH, −12.7 [−16.8, −8.5]), patients previously treated with any ADHD medication (n = 170; LDX, −21.5 [−25.5, −17.6]; OROS-MPH, −14.2 [−18.1, −10.3]) and patients previously treated with MPH (n = 146; LDX, −21.8 [−26.0, −17.5]; OROS-MPH, −15.1 [−19.4, −10.9]). The proportions of patients with improved CGI-I scores (1 or 2) at endpoint across the FAS, treatment-naïve subgroup and previously treated subgroup were in the ranges 75.9–80.4% for LDX, 57.9–63.8% for OROS-MPH and 9.4–19.6% for placebo.

Conclusions:

LDX and OROS-MPH were associated with robust improvements in ADHD symptoms irrespective of ADHD medication history.

Supported by funding from Shire.

TRITANOPIA NO ASOCIADA A ACROMATOPSIA ¿NUEVO SÍNDROME? DESCRIPCIÓN Y EVOLUCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO

Prieto Oreja, L.; López Martínez, C.

Policlínica Andrea Regina, Algeciras

Introducción:

La acromatopsia es una patología congénita no progresiva en la que sólo se perciben los colores blanco y negro. La **acromatopsia parcial** remite al daltonismo, la **acromatopsia cerebral** alude a la pérdida de visión de colores

Si esta acromatopsia afecta sólo a la pérdida de visión del color azul se denomina **tritanopia** o dicromacia azul, y es producida por alteraciones en los tritaconos. Es un cuadro que se pensaba era no reversible y crónico. Describimos un cuadro reversible

Caso Clínico:

Paciente varón de 4 años, que presenta Síndrome Koolen-de Vries, microtia bilateral, distrofia de bastones-conos, hipotonía, retraso generalizado del desarrollo, dislexia y dificultad para vocalizar. Resto de anamnesis sin interés. Es muy significativa la dificultad que presenta en reconocer objetos de determinados colores (azul). TAC y RMN no demuestran alteraciones en SNC

Se realiza prueba de coordinación óculo-digital a los colores (video), donde se observa incompetencia funcional al color azul. Se realiza tratamiento médico con Taurina, ácido docosahexaenoico, zeaxantina y luteína, así como tratamiento de rehabilitación visual al color azul

A los seis meses el niño ya responde al color azul, mejorando claramente su retraso general del desarrollo y la dislexia. Se realiza test al año, coincidiendo su edad biológica con su edad cronológica

Conclusión:

Este nuevo cuadro clínico de tritanopia funcional reversible podría estar detrás de algunos cuadros clínicos asociados a TDAH, Autismo y dislexia que deberá ser tenido en cuenta.

PATRONES DE FLEXOEXTENSIÓN DE RODILLA DURANTE LA MARCHA EN PACIENTES AMBULANTES CON PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA

Gómez-Andrés, D.⁽¹⁾; Pulido-Valdeolivas, I.⁽¹⁾; Martín-Gonzalo, J.A.⁽²⁾; Rodríguez-Andonaegui, I.⁽²⁾; Cinza-González, A.⁽³⁾; López-López, J.⁽⁴⁾; Pascual-Pascual, S.I.⁽¹⁾; Rausell, E.⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid; ⁽²⁾ Escuela Universitaria de Fisioterapia ONCE-UAM, Madrid; ⁽³⁾ Universidad Autónoma de Madrid, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

Introducción:

Diversos estudios han demostrado la importancia funcional del rango de flexoextensión de la rodilla (FER) durante la marcha en niños con paraparesia espástica hereditaria (PEH).

Objetivo:

Describir los patrones de FER a lo largo del ciclo de marcha en pacientes con PEH.

Material y método:

Mediante análisis instrumental de marcha (Codamotion®, Charnwood Dyn), se midieron 5 ciclos izquierdos y 5 derechos en 30 niños sanos y en 19 pacientes pediátricos con PEH GMFCS I-III. Se clasificó a los valores de FER a lo largo del ciclo de marcha mediante análisis de conglomerados jerárquicos (distancia: dtw y criterio: media).

Resultados:

Se definieron 5 patrones diferentes de FER. El primer patrón (el más numeroso) es similar a la normalidad. El segundo se caracteriza por un contacto en flexión con una extensión rápida y una fase oscilante normal. El tercero, por un contacto variable con una extensión rápida pero una flexión de rodilla limitada en la fase oscilante. El cuarto presenta un flexo de rodilla durante todo el apoyo y una limitación en la fase oscilante. El quinto se caracteriza por una hiperextensión durante el apoyo y una limitación de la flexión en la fase oscilante. Los patrones se relacionan con la velocidad ($p < 0.001$) y la cadencia ($p < 0.001$).

Conclusión:

Existen distintos patrones de flexoextensión de rodilla en la paraparesia espástica. Estos se relacionan con los parámetros espaciotemporales. Estos patrones pueden incorporarse al análisis instrumental o observacional de la marcha de estos pacientes.

CASO PROBLEMA. REGRESIÓN AUTISTA EN NIÑO DE 4 AÑOS

Martínez Faci, C.; Fuertes Rodrigo, C.; Montaner Ramón, A.; Monge Galindo, L.; Peña Segura, J.L.; López Pisón, F.J.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

La regresión autista aislada en un niño mayor con desarrollo psicomotor previo normal y exploración neurológica normales es muy rara y obliga a un amplio estudio diagnóstico, que con frecuencia no tiene resultado positivo.

Caso clínico:

Niño de 4 años y 9 meses con regresión desde hace 4 meses, previo desarrollo psicomotor normal. No antecedentes, salvo padres separados hace 2 años. Al inicio episodios de agresividad y rabietas. Fluctuante alteración del contacto social: no se relaciona, habla sólo, “va a su bola”, estereotipias, gran inquietud motora, casi ausencia de lenguaje y periodos de 2-3 horas más conectado: conoce a su madre, frases de 3-4 palabras y obedece órdenes sencillas. Episodios de irritabilidad y llanto. Obsesión por los olores y episodios de tocarse los genitales. No alteraciones del sueño, discinesias, temblor, ataxia o crisis. Exploración neurológica normal, salvo el contacto-comportamiento. Salvo niveles ligeramente elevados de amonio (58mmol/L) y láctico (37mg/dL) en plasma todos los exámenes complementarios han sido normales: AGCL, hormonas tiroideas, homocisteína, aminoácidos, ácidos orgánicos, cobre, ceruloplasmina, citoquímica de LCR (0 células), anticuerpos anti-NMDAR, EEG, polisomnograma nocturno, ENG, fondo de ojo, TAC y RM cerebral y estudio genético de enfermedad de Huntington.

Discusión:

Descartadas múltiples enfermedades, en particular las tratables: meningoencefalitis y encefalitis autoinmunes, síndromes de Landau y de Punta Onda continua durante el sueño lento, tumor cerebral y algunas enfermedades metabólicas. El proceso diagnóstico no ha finalizado, y en función de la evolución habrá que repetir algunas pruebas.

ENFERMEDADES LIMITANTES Y AMENAZANTES PARA LA VIDA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Fernández Ramos, J.; López-Laso, E.; Camino León, R.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Introducción:

La mayoría de pacientes atendidos por Unidades de Cuidados Paliativos Pediátricos en Europa tienen una enfermedad neurológica de base. El manejo integral de la fase terminal de pacientes con enfermedades limitantes o amenazantes para la vida resulta complejo, especialmente en condiciones no progresivas, cuyo empeoramiento clínico depende de las complicaciones.

Material y métodos:

El área de referencia del Hospital Reina Sofía es de 1.000.000 personas, de las cuales 200.000 están en edad pediátrica. Revisamos la casuística de pacientes con enfermedades neurológicas, seguidos en nuestra consulta, fallecidos entre los años 2011 y 2013.

Resultados:

De los 21 pacientes fallecidos, 10 niños presentaban enfermedades no progresivas (7 parálisis cerebral infantil y 3 encefalopatía adquirida post-hipoxia-isquemia); el rango de edad de fallecimiento fue de 3 a 16 años. Otros 11 pacientes padecían encefalopatías progresivas (4 enfermedades mitocondriales, 2 enfermedades neuromusculares, una enfermedad de sustancia blanca evanescente, 1 hiperglicinemia no cetósica, 1 mucopolisacaridosis y 2 neonatos con metabolopatías).

Conclusiones:

Las enfermedades neurológicas incapacitantes o amenazantes para la vida afectan a una proporción significativa de los pacientes atendidos por una unidad de referencia neuropediátrica. La atención de estos pacientes es compleja comenzando por las dificultades para estimar la duración de las fases finales de la enfermedad. Los recursos sanitarios deben estar preparados, fomentar el cumplimiento de las recomendaciones del documento de consenso europeo del *International Meeting for Palliative Care in Children, Trento* (IMPaCCT) e implementar una red integral de Cuidados Paliativos Pediátricos, lo que puede estar dificultado por la dispersión geográfica en algunas regiones.

DÉFICITS DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS EN LOS NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

Sirera Conca, M.Á.⁽¹⁾; Abad Mas, L.⁽¹⁾; Mulas Delgado, F.⁽²⁾

⁽¹⁾ CEDECO RED CENIT, SL, Valencia; ⁽²⁾ INVANEP, Valencia

Introducción:

El déficit en la Función Ejecutiva (FE) en autismo cada día alcanza mayor relevancia, formando parte de ese conjunto de tres síntomas característicos del TEA junto con la Teoría de la Mente y Coherencia Central, que tratan de comprender el nexo entre actividad cerebral y la conducta.

Objetivos:

1. Evaluar los procesos cognitivos relacionados con las FE en los niños con TEA.;
2. Clasificarlos .
3. Conocer cómo afecta el déficit de FE en el rendimiento escolar.

Metodología:

Es estudio descriptivo con una metodología cuantitativa y cualitativa. De 40 niños/as del centro, se escogieron 16 (entre 5-7 años y lenguaje oral). Se aplicaron varias subpruebas de tests estandarizados WPPSI; ITPA y Neppsy-II.

Resultados:

Se dificultades en: organización y planificación; memoria a corto plazo; a nivel semántico (lentitud en la evocación); de atención (selectiva auditiva y sostenida); flexibilidad cognitiva; imaginativas; en los tiempos de reacción; para inhibir impulsos motores; comprensión de instrucciones orales y de perseveración.

Conclusiones:

Queda demostrado que presentan alteraciones en las FE. La existencia de vínculo entre cognición y FE, por lo que una disfunción ejecutiva afecta a la capacidad para aprender en clase. Está relación depende de la edad, mejora el funcionamiento ejecutivo según se va adquiriendo mayor grado de maduración y que no siguen el mismo proceso de adquisición que su grupo de edad. Existen varios métodos usados para el tratamiento de los niños con TEA, pero no se atiende a las FE, por eso la necesidad de incluir el entrenamiento de las FE, por las implicaciones que tienen en los procesos de aprendizaje.

SÍNDROME DEL NIÑO ZARANDEADO: IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN

Bernardino Cuesta, B.; Procházková, M.; Fioravanti Rassat, V.; Cantarín Extremera, V.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

El síndrome del niño zarandeado (*abusive head injury* en la literatura inglesa) cursa con la tríada de hematoma subdural, hemorragias retinianas y encefalopatía aguda. La incidencia a nivel mundial es de 20-24 por 100.00 niños menores de un año, llegando a 36 por 100.000 en niños menores de seis meses. Es una de las formas más graves de maltrato infantil y conlleva una elevada morbilidad y mortalidad.

Caso clínico:

Presentamos siete casos diagnosticados en nuestro centro en el período 2003-2013. La edad media de los pacientes era de 5,5 meses (1,5-12 meses). Además de la tríada clínica clásica, todos presentaron crisis epilépticas como manifestación inicial y precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En cuanto al relato de los padres en Urgencias, tres refirieron haberse producido al practicar maniobras de reanimación ante episodios aparentemente letales, uno caída accidental y otros tres no dieron ninguna explicación. Un paciente (14%) falleció, tres (43%) sufrieron secuelas permanentes (parálisis cerebral infantil, epilepsia) y los tres restantes (43%) no presentaron secuelas. Todos los pacientes habían consultado en Urgencias por otro motivo en los 15 días previos al ingreso.

Conclusiones:

La alta morbilidad y mortalidad observada en nuestra serie coincide con la descrita en la literatura, al igual que las visitas frecuentes a Urgencias los días previos al ingreso hospitalario. Incidimos en la necesidad de identificar los casos de potencial maltrato, y la importancia de proporcionar información a los cuidadores, como medida de prevención, sobre las consecuencias del zarandeo.

REALIDAD DE UN CENTRO DE ATENCIÓN TEMPRANA DURANTE 2 AÑOS

Carreras Sáez, I. ⁽¹⁾; Méndez Caba, J. ⁽¹⁾; Villanueva De Pablo, M. ⁽²⁾; Rico Mena, P. ⁽²⁾; Puertas Martín, V. ⁽¹⁾; López Marín, L. ⁽¹⁾; Gómez Martín, H. ⁽¹⁾; Escobar Delgado, T. ⁽¹⁾; Hortigüela Saeta, M.M. ⁽¹⁾; Jiménez Echevarría, S. ⁽¹⁾; Linares, M.A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid; ⁽²⁾ ARIS Atención Temprana, Madrid

Introducción:

El objetivo de la atención temprana es asistir lo antes posible a todos los niños que sufren o están en riesgo de padecer alteración en su desarrollo para minimizar los efectos en edades posteriores. **Objetivo:** análisis de pacientes atendidos en centro de atención temprana (CAT) para definir realidad actual.

Método:

Estudio descriptivo retrospectivo de población atendida en CAT durante 2012-13.

Resultados:

214 pacientes (62% niños, 38% niñas). Grupos por edad: 0-2 años 30%; 3-5 años 56%; 6años 13%. Diagnósticos predominantes: retraso madurativo (57%), trastorno generalizado del desarrollo (15%), déficit motor (9%). Etiologías: no determinada (44%), genéticas (26%) y perinatales (24%). Del total de pacientes, 70 son nuevos (37% >3 años); de ellos, el 65% de 0 a 2 años y 100% de 3 a 6 años presentaron al ingreso grado de minusvalía $\geq 33\%$. Procedencia de nuevos pacientes: centro sanitario 77%, centro educativo 19%. Motivo principal de baja en el CAT: escolarización en primaria (39%). Del grupo de baja, 17% presenta normalización del desarrollo, habiendo recibido un tratamiento durante 1-2 años (30%), 2-3 años (30%) y 3-4 años (30%).

Comentarios:

Destacamos la importante labor y responsabilidad de los CAT tanto por el número de pacientes, complejidad de la patología, falta de filiación de etiología, gravedad de nuevos pacientes, retraso de derivación y manejo de la lista de espera. Llama la atención la falta de la figura del pediatra dentro del equipo multidisciplinar de dichos centros para evaluación y seguimiento

RESPUESTA TERAPÉUTICA A PIRIDOXINA Y PIRIDOSTIGMINA EN UN CASO PEDIÁTRICO DE POLINEUROPATIA PERIFÉRICA Y CRANEAL GRAVE POR VINCRISTINA

Berenguer Potenciano, M.; Villora Morcillo, N.; Núñez Enamorado, N.; Pérez Alonso, V.; Camacho Salas, A.; Simon De Las Heras, R.

Hospital 12 de Octubre, Madrid

Introducción:

La vincristina es un agente quimioterápico con poder neurotóxico conocido y su dosis limitante viene determinada por dicha neurotoxicidad. Recientemente, se ha descrito en la literatura la efectividad del tratamiento con piridoxina y piridostigmina en pacientes pediátricos con alteraciones neurológicas secundarias a vincristina.

Caso clínico:

Niña de 2 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) en tratamiento quimioterápico que presenta sintomatología neurológica en forma de tetraparesia flácida grave y neuropatía craneal con oftalmoplejia y ptosis bilaterales. Tras considerar el diagnóstico diferencial con otras polineuropatías periféricas agudas se interpreta la clínica como neuropatía periférica y craneal secundaria a toxicidad por vincristina. Se inicia tratamiento con piridoxina y piridostigmina al mes de haber iniciado los primeros síntomas neurológicos. Desde la primera semana de tratamiento se objetivó mejoría clínica. En la reevaluación a los 3 meses, dados los excelentes resultados, se suspendió el tratamiento con piridostigmina. Se mantuvo piridoxina hasta finalizar el tratamiento quimioterápico de inducción. No se reinició vincristina en ciclos posteriores.

Conclusiones:

Es preciso considerar la posibilidad de neurotoxicidad por vincristina en todos los pacientes que desarrollen síntomas neurológicos, especialmente los relacionados con el sistema nervioso periférico, mientras tomen dicho fármaco. Según nuestra experiencia y lo descrito en la literatura, el tratamiento con piridoxina y piridostigmina puede contribuir a la recuperación de la situación clínica sin efectos secundarios significativos.

“CONNECTING THE GROWING BRAIN” (CONECTANDO EL CEREBRO EN DESARROLLO): LAS ENFERMEDADES NEUROPEDIÁTRICAS A TRAVÉS DE LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA

García-Cazorla, À. ⁽¹⁾; Cortès-Saladelafont, E. ⁽¹⁾; Alaman, R. ⁽¹⁾; Mas, M.J. ⁽²⁾; Duarte, S. ⁽³⁾; Alcántara, S. ⁽⁴⁾; Gorostiza, P. ⁽⁵⁾; Serra, J.M. ⁽⁶⁾; Rodrigues, P. ⁽⁷⁾; Ramos-Quiroga, J.A. ⁽⁸⁾; Bayès, À. ⁽⁹⁾

⁽¹⁾ Neurología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Xarxa Tecla, Tarragona; ⁽³⁾ Instituto de Medicina Molecular, Lisboa; ⁽⁴⁾ Laboratorio de Neurodesarrollo, UB, Barcelona; ⁽⁵⁾ Instituto de Bioingeniería de Cataluña, Barcelona; ⁽⁶⁾ Departamento Psicobiología, UB, Barcelona; ⁽⁷⁾ Mintlabs, Barcelona; ⁽⁸⁾ Dept psiquiatria, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽⁹⁾ Bomedical Research Institute. Hospital de Sant Pau, Barcelona.

La formación clínica y tradición académica clasifica las enfermedades neuropediátricas en base a una serie de síntomas y dedica menor atención a la fisiopatología. Como consecuencia y a pesar de compartir mecanismos neurobiológicos comunes, enfermedades como la epilepsia y los trastornos neuropsiquiátricos, se consideran entidades totalmente diferentes. Esta aproximación clínica, si bien por una parte útil en la práctica, dificulta la comprensión de las enfermedades del cerebro en desarrollo. La motivación principal de este proyecto es unir la fragmentación clínica y científica que existe actualmente en neuropediatría a través del estudio de la comunicación sináptica. La sinapsis ofrecen la base para la comunicación neuronal a través de neurotransmisores (NT), factores tróficos y mecanismos de señalización. Este enfoque se inspira en la sistemática de estudio de los errores congénitos del metabolismo (ECM), donde a pesar de la gran complejidad de las enfermedades, éstas se hacen mucho más comprensibles debido a su clasificación en grandes grupos fisiopatológicos. Objetivos: -Integrar información de los grupos más relevantes de enfermedades neuropediátricas de la sinapsis a través de diferentes niveles de estudio: clínico, proteómico, metabolómico, genético, neurofisiológico, de neuroimagen y modelos celulares. – Partir de ECM de los NT como modelos que aportan información relevante para enfermedades comunes que comparten sistemas de NT similares. –Esbozar nuevas clasificaciones basadas en "fenotipos de comunicación sináptica" (en microconectividad y macroconectividad). – Describir mecanismos sinápticos comunes para un mismo síntoma neurológico independientemente de la etiología. – Desarrollar contenidos científicos y workshops para la formación de los neuropediatras en neurociencia.

REHABILITACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN NIÑOS CON TCE MODERADO O GRAVE. ESTUDIO RANDOMIZADO: INTERVENCIÓN DIRIGIDA A PADRES, A NIÑOS MEDIANTE ROBÓTICA Y GRUPO CONTROL. RESULTADOS PRELIMINARES

López-Sala, A. ⁽¹⁾; Palacio Navarro, A. ⁽²⁾; Callejón Póo, L. ⁽³⁾; Turón Viñas, M. ⁽⁴⁾; Sanz Palau, M. ⁽⁵⁾; Colomé, R. ⁽¹⁾; Boix, C. ⁽¹⁾; Sans, A. ⁽⁶⁾; Poo, P. ⁽¹⁾; Cardo, E. ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Unidad de Trastornos del Aprendizaje Escolar UTAE Institut Pediàtric Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽³⁾ Fundació Sant Joan de Déu i Neuro Esplugues-Centre de Rehabilitació Neurològica, Barcelona; ⁽⁴⁾ Fundació Sant Joan de Déu y Fundació Parc Taulí, Barcelona; ⁽⁵⁾ Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁶⁾ Neuropsicòloga Infantil.Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁷⁾ Hospital Sant Llàtzer. Neuropediatria, Palma de Mallorca.

Introducción:

El aumento de la supervivencia en el Daño Cerebral Adquirido (DCA) infantil ha propiciado un aumento de pacientes con secuelas cognitivas. La rehabilitación neuropsicológica tiene como objetivo ayudar a mejorar los déficits cognitivos, emocionales, psicosociales y conductuales causados por el daño cerebral. En población infantil hay una falta de estudios randomizados que evalúen la eficacia de estos tratamientos rehabilitadores, a pesar de esto publicaciones previas sugieren que es más eficaz el tratamiento dirigido a ofrecer asesoramiento conductual a los padres que el tratamiento rehabilitador directamente con el niño.

Objetivo:

El objetivo principal de este estudio es comparar un programa de asesoramiento y formación dirigido a los padres con un programa de rehabilitación cognitiva dirigido al niño mediante robótica y determinar cuál de los tratamientos es más eficaz en esta población.

Material y método:

Estudio prospectivo, randomizado con grupo control. N=73. Grupo A: Intervención a padres (IP) 2h/semana (grupal). Grupo B: Intervención con el niño (IN) 10h/semana (grupal). Grupo C: Grupo control. El tratamiento tiene una duración de 6 meses con un total de 240h de tratamiento con niños y 48h con familias. Se han realizado estudios neuropsicológicos y administrado escalas funcionales pre-tratamiento, a los 3 meses y post-tratamiento.

Resultados:

Se observa mejoría en algunas de las funciones evaluadas. Se detallarán las diferencias estadísticamente significativas halladas entre el grupo control y los dos grupos de tratamiento.

Conclusiones:

El tratamiento dirigido tanto a padres como a niños afectados de DCA es beneficioso tanto para ellos mismos como para sus familias.

PANEL 1

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO SECUNDARIA A LIPOMA DE ÁNGULO PONTOCEREBELOSO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Alarcón Alacio, J. ⁽¹⁾; De Vicente Santamaría, M. ⁽²⁾; Cornide Santos, S. ⁽³⁾; García Asensio, J.A. ⁽³⁾; Angulo Chacón, A.M. ⁽²⁾; Jiménez Ortega, A.I. ⁽²⁾; Paredes Mercado, C. ⁽¹⁾; González Iglesias, M.J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital San Rafael. Neurología Infantil, Madrid; ⁽²⁾ Hospital San Rafael. Pediatría, Madrid;

⁽³⁾ Hospital San Rafael. Radiología, Madrid

Introducción:

La Neuralgia del Trigémino como síntoma aislado en niños es muy poco frecuente y cuando aparece siempre debemos descartar un origen sintomático.

Caso clínico:

Niño de 11 años que acude a urgencias por dolor de características neurálgicas en region maxilar izquierda. El dolor se presenta en forma de episodios repetidos y es incapacitante, interfiriendo durante el sueño. Se desencadena con el roce y los movimientos. Había presentado un episodio autolimitado un año y medio antes atribuido a problema dental. No asociaba otra sintomatología ni ningún dato patológico en la exploración neurológica. Con el diagnóstico de Neuralgia del trigémino izquierda (V2) se realiza estudio de Resonancia Magnética craneal que muestra la presencia de una pequeña lesión (0,8 mm) en ángulo pontocerebeloso izquierdo en relación con los pares VII y VIII y caudal a la salida del V par con características de lipoma.

Presentamos la respuesta del paciente a los diferentes tratamientos analgésicos y específicos (Carbamacepina, Gabapentina...) y las posibles indicaciones quirúrgicas.

Conclusión:

El lipoma de ángulo pontocerebeloso cursando como neuralgia del trigémino se ha descrito de forma excepcional en la literatura siendo mucho más infrecuente en la edad pediátrica.

La neuralgia del trigémino en la infancia debe hacernos sospechar siempre la existencia de una etiología estructural-compresiva.

HIPEREXTENSIÓN DE TRONCO COMO SIGNO GUÍA DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA

Ibáñez Micó, S. ⁽¹⁾; Lorente Nicolás, A. ⁽¹⁾; Martínez Ferrández, C. ⁽¹⁾; Martínez García, M.J. ⁽¹⁾; Martínez Cayuelas, E. ⁽²⁾; Alarcón Martínez, H. ⁽²⁾; Villacieros Hernández, L. ⁽²⁾; Domingo Jiménez, R. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Santa Lucía, Cartagena; ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

La hipertensión intracraneal idiopática (HII) o pseudotumor cerebri es infrecuente en la infancia, cursando con hiperpresión liquoral, en ausencia de focalidad neurológica o anomalías estructurales en la neuroimagen, con LCR normal. La clínica en los niños más pequeños es inespecífica (principalmente cuando las fontanelas ya están cerradas), y puede dar lugar a retrasos en el diagnóstico.

Caso clínico:

Niña de 20 meses, con un cuadro de irritabilidad de 3 semanas de evolución, precedida de un cuadro de otitis correctamente tratada, asociando hiperextensión de cuello, que había empeorado progresivamente hasta provocar hiperextensión de todo el cuerpo, con flexión de miembros inferiores hacia atrás, así como vómitos y rechazo alimentario. No papiledema. RM cerebral y medular normal. Presión de LCR 20 cmH₂O. Tras evacuación de LCR ha permanecido asintomática.

Conclusiones:

Ante un niño pequeño con irritabilidad persistente, vómitos y antecedentes de infecciones ORL, con o sin papiledema y sin otra afectación neurológica, hay que tener presente la HII. Hemos encontrado, asimismo, poco referenciada la hiperextensión de cuello y/o de tronco en la bibliografía consultada. Cabría plantearse si es imprescindible realizar angio-RM para descartar trombosis de senos venosos, en los niños pequeños en los que se resuelve completamente la clínica tras la evacuación de LCR.

“RED FLAGS” DE ESCOLIOSIS SECUNDARIA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA. REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO DE ESCOLIOSIS IZQUIERDA DOLOROSA COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN DE UN TUMOR INTRAMEDULAR ASOCIADO A SIRINGOMIELIA, Y DEBUT DE UNA ENFERMEDAD DE VON HIPPLE-LINDAU

Alcantud Bertolin, A. ⁽¹⁾; Martínez Arias, E. ⁽¹⁾; Peris Roca, R. ⁽¹⁾; Ferrando Rubert, B. ⁽¹⁾; Marín Serra, J. ⁽¹⁾; Mínguez Rey, M.F. ⁽²⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico, Valencia; ⁽²⁾ Facultad de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia

Introducción:

La exploración neurológica debe incluir la inspección y valoración del raquis. Su morfología externa puede aportar información sobre patología neurológica subyacente.

La escoliosis idiopática juvenil constituye un problema de salud frecuente en la edad pediátrica, y es necesario conocer los “red flags” o síntomas de alarma que obligan a la realización de una resonancia magnética.

Caso clínico:

Se trata de un adolescente de 14 años que acude para valoración de escoliosis dolorosa a la consulta de Traumatología Pediátrica. En la exploración física destaca una escoliosis con curvatura hacia la izquierda, y giba izquierda en el test de Adams. Presenta una exploración neurológica rigurosamente normal (incluyendo fuerza, reflejos musculares clínicos, cutaneoplantares, cutaneoabdominales, sensibilidad epicrítica, protopática y termalgésica).

Se realiza RM de raquis, que demuestra una extensa siringomielia desde C2 al cono medular, asociada a una lesión ocupante de espacio intraaxial, a la altura de D2-D3, con prominencias vasculares y realce de contraste, sin signos de sangrado. Asimismo se realizaron unos PESS que fueron normales.

Su excisión y estudio anatomopatológico demuestra un hemangioblastoma. El estudio de extensión descartó lesiones retinianas, pero encontró múltiples lesiones pancreáticas quísticas en un TC abdominal. Pendiente de estudio genético de enf. de von Hippel-Lindau.

Conclusiones:

Los “red flags” descritos a lo largo de la literatura que deben indicar la realización de una resonancia magnética para el diagnóstico diferencial de la escoliosis son:

- Curvatura izquierda.
- Dolor.
- Rápida progresión.
- Deformidad angulada en un tramo corto de raquis.
- Cifosis asociada al tramo con escoliosis.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL IDIOPÁTICA SIN PAPILEDEMA: REPORTE DE UN CASO

Felipe Rucián, A.; Roig Quilis, M.; Poca, M.A.; Macaya Ruiz, A.

Hospital Universtari Vall d'Hebron, Servicio de Neurología Pediátrica, Barcelona

Introducción:

La hipertensión intracraneal idiopática (HTICI) sin papiledema es una entidad bien definida en adultos, presente en hasta el 10% de migrañas crónicas, pero muy infrecuente en niños. Su presentación más común, cefalea crónica diaria con alguna característica migrañosa, dificulta su diagnóstico. Sin embargo, su reconocimiento es importante y debe ser considerada en cefaleas persistentes que no responden al tratamiento habitual

Caso clínico:

Varón de 12 años, con antecedentes familiares de migraña y personales de obesidad, que presenta cefalea opresiva frontal de intensidad moderada, acompañada de náuseas y, ocasionalmente visión borrosa, de 3 años de evolución. En el estudio inicial se realizó fondo de ojo, RM cerebral y estudio analítico, que resultaron normales. Por persistencia de la cefalea se realizó punción lumbar que mostró LCR normal con presión de apertura de 40cm H₂O. Con el diagnóstico de HTICI se instauró tratamiento con acetazolamida hasta 1g/día con respuesta parcial. Persistió la cefalea pese a múltiples tratamientos, sin aparición de papiledema en ningún momento, lo que llevó a replantear el diagnóstico y realizar registro de PIC. El trazado resultó patológico (irregular y con trenes de ondas B de gran amplitud), lo que confirmó la HTICI. Con la colocación de derivación ventriculoperitoneal de LCR desapareció la sintomatología

Conclusiones:

El diagnóstico de HTICI sin papiledema debe ser considerado en niños con cefalea persistente que no responde al tratamiento habitual, especialmente en aquellos que asocian obesidad. En tales casos está indicada la medición de presión de LCR, incluso en ausencia de papiledema

MUTISMO CEREBELOSO COMO COMPLICACIÓN DE CIRUGÍA DE FOSA POSTERIOR: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Retamosa Rodríguez, M.⁽¹⁾; Barredo Valderrama, E.⁽²⁾; Miguel Martín, B.⁽²⁾; Miranda Herrero, C.⁽²⁾; García Morín, M.⁽²⁾; Ialeggio, D.M.⁽³⁾; Huerta Aragonés, J.⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid

Introducción:

El mutismo cerebeloso es una complicación transitoria poco frecuente pero importante tras cirugía de fosa posterior, en probable relación con lesión del núcleo dentado. Los pacientes mantienen conciencia pero sin actividad voluntaria. Se objetiva en postoperatorio inmediato o días después. Tiende a recuperación progresiva (semanas-meses), espontáneamente o con tratamiento, con secuelas cerebelosas.

Caso clínico:

Presentamos un niño de 4 años intervenido de meduloblastoma de vermis-cerebelo superior. Tras pocas horas de la intervención presentó escasa reactividad, sin movimientos espontáneos ni emisión de lenguaje. En exploración física ausencia de apertura ocular y respuesta verbal, consciente pero sin conexión aparente, movimientos oculares erráticos y afectación de pares craneales. Se realizaron TAC y RM, con cambios postquirúrgicos en fosa-posterior, sin complicaciones agudas. Ante la sospecha de mutismo acinético de origen cerebeloso se inició Bromocriptina, con mejoría progresiva lenta, apertura ocular espontánea, obedeciendo órdenes sencillas, respondiendo preguntas con movimientos cefálicos, risa, llanto y seguimiento ocular. Al mes empeoramiento, con clínica de hipertensión intracraneal-hidrocefalia que precisó drenaje-ventrículo-peritoneal con mejoría. Al mes y medio marchó con apoyo e inició palabras. Actualmente presenta movilidad voluntaria de extremidades, ataxia de tronco, temblor postural, disartria marcada, buena denominación-construcción gramatical, con actitud alegre, colaboradora y bromista.

Discusión / conclusiones:

Es importante conocer esta entidad, pues puede llegar al 11% tras cirugía de fosa posterior. Suele ser transitorio con duración variable, y persiste posteriormente disartria. La bromocriptina podría ser beneficiosa en la recuperación del mutismo. Es un diagnóstico clínico de exclusión, que requiere descartar otras causas postquirúrgicas de complicación (infección, sangrado, hidrocefalia).

NO TODA COJERA ES OSTEOMUSCULAR, NI TODA MASA ABDOMINAL UN TUMOR

García Sánchez, V. ⁽¹⁾⁽²⁾; Ley Martos, M. ⁽¹⁾; Molina Gonzalez, A. ⁽²⁾; Rodríguez López, C.M. ⁽²⁾; Lubián López, S. ⁽¹⁾⁽²⁾; García Serrano, J. ⁽²⁾; Zuazo Ojeda, M.A. ⁽¹⁾; López López, J.A. ⁽¹⁾; Baez Perea, J.M. ⁽¹⁾; Márquez Vega, C. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; ⁽²⁾ Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real; Cádiz; ⁽³⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Los tumores rabdoides / teratoides atípicos son extremadamente agresivos y poco frecuentes en el SNC, sobretudo a nivel espinal. Típica su presentación infantil, de características radiológicas e histológicas semejantes a los PNET, aunque de peor pronóstico, con inmunohistoquímica y alteraciones en genética molecular características.

Reportamos el caso de un niño de 3 años con clínica progresiva de molestias en miembros inferiores, cojera y coxalgia derecha que despierta y responde parcialmente a analgésicos. Presenta posición antiálgica de miembro inferior derecho, cojera, contractura cervical y masa hipogástrica no dolorosa.

Evoluciona con globo vesical, picos febriles, epistaxis autolimitada, fecaloma, encopresis e incontinencia urinaria. Posteriormente afectación general, astenia, hipertensión arterial, opistótonos, debilidad en miembros inferiores y arreflexia rotuliana derecha.

Anemia microcítica hipocroma. Plaquetopenia. Leucocituria y hematuria.

MO: hiperplasia megacariocítica y neutrofilica, trombopenia de consumo.

Ectasia pielocalicial bilateral.

RM pelvis: cambios y realce en músculo obturador interno derecho.

RM lumbosacra: lesión intradular extramedular de vainas nerviosas en cono medular, edema y realce tras contraste.

Exéresis parcial.

AP: Tumor rabdoide/teratoide atípico en cono medular. Células poligonales, núcleo y nucleolo prominente, inclusiones eosinofílicas citoplasmáticas y frecuentes mitosis atípicas.

Inmunohistoquímica positiva a EMA, vimentina y negativa para INI1.

Falleció días después por diseminación leptomeningea e hidrocefalia secundaria activa.

La progresión galopante del síndrome de cola de caballo, que se manifestó inicialmente como una cojera, masa abdominal y alteraciones hematológicas, debe hacernos sospechar una tumoración espinal no benigna. El tumor rabdoide y su diseminación condicionan un mal pronóstico, a pesar de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo.

INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN PACIENTE CON TUMOR DISEMBRIOPLÁSTICO NEUROEPITELIAL GRADO I

Periáñez Vasco, Á.; Arce Portillo, E.; Blanco Martínez, B.; Correa Vela, M.; López Lobato, M.; Madruga Garrido, M.; Muñoz Cabello, B.; Rivero Gavira, M.; Alonso Luengo, O.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

Los tumores disembrioplásticos neuroepiteliales (DNET) son tumores benignos infrecuentes que se presentan en varones jóvenes con crisis parciales refractarias a tratamiento y que por lo general no provocan déficits neurológicos progresivos. Presentamos un caso en el que el mal control de crisis unido a un deterioro cognitivo y del lenguaje generó la necesidad de intervenir quirúrgicamente.

Caso clínico

Paciente diestro de 11 años con crisis parciales de semiología sensitiva con generalización secundaria y estado postcrítico de confusión y anartria. En RMC se detecta tumor neuroectodérmico temporo-parietal posterior izquierdo con bajo grado de malignidad. Durante un año y medio mantiene buen control crítico con biterapia (OXC y LEV). Posteriormente presenta deterioro cognitivo con afectación del lenguaje y aumento del número de crisis ante lo que se decide intervenir quirúrgicamente. Previo a la intervención se realiza RMC con tractografía en la que se evidencia DNET en margen posterior de la circunvolución temporal superior que está desplazada cranealmente, ocupando el giro supramarginal de la circunvolución parietal inferior con efecto masa sobre el giro angular izquierdo. Se realiza resección de la lesión quedando el paciente libre de crisis (I A Engel) a dos años de seguimiento con mejoría cognitiva y del lenguaje.

Conclusiones:

El mapeo cortical intraoperatorio del área del lenguaje en nuestro paciente no era posible dada la afectación lingüística que presentaba.

Resaltamos la importancia de la tractografía que fue fundamental para delimitar el haz unciforme y permitir una resección segura de la lesión que preservara intacta la función del lenguaje.

MIGRAÑA COMPLICADA: EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL TERCIARIO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

López-Sobrino, G.; García Romero, M.D.M.; Huete Hernani, B.; Gómez Andrés, D.; García Guixot, S.; Tirado Requero, P.; Velázquez Fragua, R.; Arcas Martínez, J.; Martínez-Bermejo, A.
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción:

La migraña complicada hace alusión a la disfunción neurológica relacionada con un episodio de migraña.

Objetivos:

Describir las características clínicas, epidemiológicas, duración de los episodios y evolución de los pacientes pediátricos que han presentado un episodio de migraña complicada.

Pacientes y Métodos:

Se analizan los datos clínicos de 29 pacientes diagnosticados de migraña complicada y seguidos prospectivamente entre los años 2004 y 2014. Se describen datos epidemiológicos, tipo de migraña, tratamientos utilizados y posterior evolución.

Resultados:

Se estudiaron 29 pacientes con migraña complicada (19 mujeres). La edad media fue 11 años y 9 meses (6,9-15). 12 pacientes presentan migraña basilar, 11 hemipléjica, 4 confusional, uno oftalmopléjica y uno migraña retiniana. En 13 pacientes el cuadro se inició con disfunción neurológica seguido de cefalea posterior. La duración media de los episodios es de 9,5 horas (0,5-72h). El seguimiento se ha realizado en 20 pacientes, de los cuales 14 han presentado un episodio único, y 6 dos o más episodios. El 68% tienen antecedentes familiares de migraña. En 6 pacientes la sospecha inicial fue de encefalitis, precisando ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones:

La migraña complicada fue más frecuente en mujeres adolescentes, y la sintomatología basilar la más habitual, seguida de la hemipléjica. Por la disfunción neurológica y por tener diagnósticos diferenciales de etiología grave, requieren con frecuencia estudios de neuroimagen, electroencefalografía y de laboratorio, y en ocasiones es necesario el ingreso en cuidados intensivos. Con frecuencia el diagnóstico es hecho de forma retrospectiva.

ENCEFALOPATÍA CONGÉNITA SECUNDARIA A DEFICIENCIA DE COENZIMA Q10.

Dacruz Álvarez, D.⁽¹⁾; Gómez Lado, C.⁽¹⁾; Fernández Rey, A.⁽¹⁾; Pias Peleteiro, L.⁽¹⁾; Eirís Puñal, J.⁽¹⁾; Artuch, R.⁽²⁾; Castro Gago, M.⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela;*

⁽²⁾ *Servicio de Bioquímica, Hospital San Juan de Dios, Barcelona*

Introducción:

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia en coenzima Q10 son muy heterogéneas, estando reconocidos cinco fenotipos mayores y varias formas atípicas.

Caso clínico:

Niña argelina de 21 meses de edad con microcefalia congénita, epilepsia, hipotonía del tronco, retraso psicomotor profundo, movimientos incoordinados, nistagmus bilateral, ausencia de tono cefálico, de sedestación y de bipedestación, hiperreflexia miotática en las cuatro extremidades, frente estrecha, narinas antevertidas, labios gruesos, paladar ojival, pabellones auriculares grandes. En la RM cerebral se aprecia atrofia cerebral cortico-subcortical bilateral con cuerpo calloso fino y marcada dilatación de los ventrículos laterales. Recibe tratamiento con valproato. Presenta un mínimo aumento de lactato sérico, y de la alanina en sangre y en LCR. Los potenciales evocados auditivotronculares y visuales fueron normales. El EEG muestra paroxismos de punta-onda bilaterales. Se descartó deficiencia de complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, de depleción del ADNmt y de la PDH en músculo y fibroblatos. La búsqueda de mutaciones en el gen para la PDHA1, y el estudio genómico mediante Array SNPs fueron negativos. Tanto a nivel muscular como en fibroblastos se detectó una deficiencia en la coenzima Q10. Está pendiente el estudio genético para la deficiencia de la citada coenzima, y su situación clínica es estacionaria (edad actual de 6 años).

Conclusiones:

Creemos que la presente observación constituye una nueva forma encefalopática congénita de deficiencia en coenzima Q10, que remeda en parte a la deficiencia de PDHA1 en niñas, a raras formas de trastornos congénitos de la cadena respiratoria mitocondrial, y a la microdelección 1q43-q44.

ACIDURIA ORGÁNICA CEREBRAL D-2-HIDROXIGLUTÁRICA. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Navarro Romero, J.P. ⁽¹⁾; Prados Álvarez, M. ⁽¹⁾; Pulido Ovalle, E. ⁽¹⁾; Delgado Ledesma, F. ⁽¹⁾; Sopeña Corvinos, J. ⁽¹⁾; Pérez Cerdá, C. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Infanta Elena, Valdemoro, Madrid; ⁽²⁾ Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Cantoblanco, Madrid

Introducción:

La aciduria D-2-hidroxiglutarica (D-2-HGA) es una forma extraordinariamente rara de aciduria orgánica cerebral, caracterizada por elevación de ácido D-2-hidroxiglutarico (D-2-HG) en orina, plasma y LCR, con fenotipo variable.

Caso clínico:

Niña de 11 meses seguida en consulta de Neuropediatría por retraso psicomotor con hipotonía axial, hipoacusia neurosensorial y rasgos dismórficos (orejas aladas, filtrum corto y epicantus), sin antecedentes de interés. A la exploración presenta hipotonía axial con hipertonía distal y ROTs débiles. Analítica sanguínea completa incluido CPK, lactato y amonio normal. Cariotipo femenino 46 XX. EMG/ENG normal. El EEG presenta asimetría interhemisférica eléctrica. En la RM cerebral se observan lesiones en sustancia blanca periventricular sugestivos de leucodistrofia. Aminoácidos en sangre normales. Aminoácidos en orina con discreta elevación de lisina. Ácidos orgánicos en orina con aislada elevación de ácido D-2-hidroxiglutarico. Esta determinación se confirmó en el CEDEM (748 mmol/mol creat, siendo los VN 5-48 mmol/mol creat), con diferenciación quiral positiva para el enantiómero D-2-HG. El estudio de análisis de mutaciones del gen IDH2 identificó una mutación de novo previamente descrita c.419G<A (p.Arg140Gln), sin encontrarse en ninguno de los padres. Actualmente la paciente tiene 18 meses y ha comenzado deambulación, no ha presentado crisis epilépticas y realiza fisioterapia y estimulación.

Conclusiones:

La D-2-HGA es una forma rara de aciduria orgánica cerebral, con unos 80 casos descritos en el mundo, que debe sospecharse en niños con retraso psicomotor, dismorfias, epilepsia y hallazgos de leucodistrofia en la neuroimagen. No tiene tratamiento y su pronóstico, al igual que sus formas clínicas, es muy variable.

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Mateos Checa, R. ⁽¹⁾; Sierra Vázquez, J. ⁽²⁾; Portero García, N. ⁽¹⁾; Guerrero Moreno, N. ⁽¹⁾; Alonso Luengo, O.E. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario Huelva, Huelva; ⁽²⁾ Centro Seta, Sevilla; ⁽³⁾ Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

Descrita por Alexander (1949), es una rara enfermedad heredodegenerativa (500 casos publicados en el mundo), autosómica dominante, generalmente originada por una mutación de novo, en el gen de la proteína ácida fibrilar glial (cromosoma 17q21). Esta proteína anómala (fibra de Rosenthal) se acumula difusamente en sustancia blanca y cortex cerebral, preferentemente en regiones perivasculares, subependimarias y superficie del cerebro. Además existe ausencia de mielina en sustancia blanca e hidrocefalia (45%). Existen tres formas clínicas: infantil, juvenil y adulto. La forma infantil comienza entre etapa de recién nacido y dos años con: macrocefalia, regresión psicomotora, ataxia, espasticidad y crisis epilépticas; siendo exitus a los dos años del comienzo. Existen criterios diagnósticos por neuroimagen (Van der Knaap. 2001)(cuatro de los siguientes): 1. Afectación de predominio frontal, 2. Halo hiperintenso perivascular en T1 e hipointenso en T2, 3. Afectación de núcleos de la base y tálamo, 4. Afectación de tallo cerebral y médula, 5. Realce con contraste en sustancia blanca y gris. En la espectroRMN disminución de N-acetilaspato (NAA); la genética confirma el diagnóstico

Caso clínico:

Niña de 22 meses con ataxia aguda de dos semanas de duración en cuadro febril. Antecedentes de retraso del lenguaje. Macrocefalia (PC 52cm), y ataxia cerebelosa. ID Batelle 16 meses. Se sospecha enfermedad por criterios de neuroimagen y se confirma por genética

Conclusiones:

Evolución clínica atípica con brote de ataxia y deterioro neurológico desencadenado por fiebre. Diagnóstico diferencial con otro tipo de leucoencefalopatías (evanescente) Consejo genético (genética a los padres) y diagnóstico prenatal.

PROYECTO INNERMED (INHERITED NEUROMETABOLIC DISEASES INFORMATION NETWORK)

Cortès Saladelafont, E.⁽¹⁾; García-Cazorla, À.⁽²⁾; D'Avanzo, F.⁽²⁾; Barić, I.⁽³⁾; Ceci, A.⁽⁴⁾; I Dali, C.⁽⁵⁾; Lampe, C.⁽⁶⁾; Scarpa, M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; ⁽²⁾ Brains for Brain Foundation, Pádova; ⁽³⁾ School of Medicine, University of Zagreb, Zabreg; ⁽⁴⁾ Gianni Benzi Pharmacological Research Foundation, Valenzano; ⁽⁵⁾ Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen; ⁽⁶⁾ Children's Hospital, University of Mainz, Mainz

Introducción:

InNerMeD es un proyecto cofinanciado por el Programa de Salud de la Unión Europea y liderado por el grupo Brains for Brain, con la colaboración de 6 centros europeos más. Las enfermedades neurometabólicas hereditarias son enfermedades de causa genética que en algún momento de su evolución afectan el sistema nervioso central (SNC) de forma prioritaria, o bien junto con afectación de otros órganos y sistemas. Son enfermedades raras minoritarias con consecuencias importantes en el desarrollo cerebral y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. El diagnóstico tardío puede repercutir en una peor evolución, sobretudo en aquellos casos en los que existe un tratamiento disponible.

Objetivos:

Presentar este proyecto europeo para hacer difusión de sus objetivos y conseguir la colaboración de quienes puedan estar interesados. El proyecto pretende desarrollar una red informativa y de trabajo que sirva para intercambiar información entre expertos, proporcionar información científica validada y fiable dirigida tanto a profesionales, científicos e investigadores, como cuidadores, así como favorecer el desarrollo de guías clínicas de tratamiento o bien promocionar el interés en la investigación de nuevas terapias.

Métodos:

El proyecto está repartido en 7 grupos de trabajo (work-packages), cada uno con un objetivo de liderazgo, que en conjunto pretenden la elaboración de la red de trabajo (network), la plataforma web (que será de libre acceso) y la elaboración de guías clínicas, y documentos científicos y recomendaciones.

Resultados y conclusiones:

En el web <http://www.innermed.eu/se> puede visualizar ya de forma abierta el proyecto, con más información disponible.

TRATAMIENTO SECUENCIAL DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES CON HEMIMEGALENCEFALIA

Periáñez Vasco, Á.; Blanco Martínez, B.; Arce Portillo, E.; Muñoz Cabello, B.; Correa Vela, M.; Madruga Garrido, M.; López Lobato, M.; Rivero Gavira, M.; Alonso Luengo, O.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

La hemimegalencefalia es una alteración congénita rara en la que la epilepsia es la manifestación más frecuente (80%). La refractariedad farmacológica típica de la epilepsia en estos pacientes hace que en ocasiones la hemisferectomía sea necesaria para el control de las crisis.

Presentamos nuestra experiencia en tres casos de hemimegalencefalia que han precisado cirugía de la epilepsia.

Caso clínico:

Caso 1: niña con hemimegalencefalia izquierda y epilepsia refractaria que se interviene a los 7 meses de hemisferectomía funcional clásica. Mantiene durante un año y medio aceptable control de crisis tras cirugía (IA Engel). Pasado este periodo se reanudan los episodios convulsivos precisando reintervención para colocar estimulador del nervio vago.

Caso 2: niña de 9 años con hemimegalencefalia derecha que precisa en el contexto de estatus convulsivo hemisferectomía funcional clásica urgente sin objetivar cambio apreciable en la frecuencia de crisis (IV B Engel). Posteriormente y a pesar de realizar lobectomía frontal ha sido necesario colocar estimulador vagal en ajuste de parámetros en la actualidad.

Caso 3: niña de 2 años con hemimegalencefalia izquierda y epilepsia refractaria a la que se le realiza hemisferectomía funcional clásica tras la cual presenta crisis esporádicamente (II B Engel). Como secuela postquirúrgica desarrolla hemiparesia derecha.

Conclusiones:

Existen controversias sobre la idoneidad de la hemisferectomía anatómica frente a la funcional en el tratamiento de estos pacientes.

En nuestra serie, dos de los tres pacientes a los que se les realizó hemisferectomía funcional precisaron reintervención siendo los resultados globalmente poco satisfactorios.

EPISODIOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS COMO MANIFESTACIÓN DE PATOLOGÍA GRAVE

Periáñez Vasco, Á.; Blanco Martínez, B.; Correa Vela, M.; Arce Portillo, E.; Muñoz Cabello, B.; López Lobato, M.; Madruga Garrido, M.; Alonso Luengo, O.
H.U. Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

Existen enfermedades graves que pueden presentarse como episodios paroxísticos y que pueden catalogarse de manera errónea como crisis epilépticas. El objetivo de este estudio es presentar tres casos que ilustran esta situación.

Casos clínicos:

Caso 1: lactante de 1 mes con episodios breves de rubefacción facial, hipertonía, flexión de miembros sobre tronco y mirada fija de 2-3 segundos de duración. Ante el dudoso origen epiléptico de estos episodios y la sospecha de crisis de dolor abdominal se realiza ecografía abdominal diagnosticándose de hernia de Morgagni.

Caso 2: paciente de 3 años diagnosticado de epilepsia frontal nocturna refractaria a FAEs que presenta deterioro clínico progresivo con aumento del número y agravamiento de las crisis que se manifiestan con desaturación y bradicardia, llegando a precisar ingreso en UCI. Ante la discordancia entre las crisis y los hallazgos electrofisiológico se realiza cateterismo cardíaco siendo diagnosticado de crisis de hipertensión pulmonar.

Caso 3: neonato que presenta crisis de cianosis, con desviación de la mirada e hipotonía que no responden a tratamiento con fenobarbital. Ante la tórpida evolución del cuadro se amplía el estudio siendo diagnosticado finalmente de hem siderosis pulmonar con episodios de hemorragias pulmonares.

Conclusiones:

La epilepsia puede ser confundida con otros procesos potencialmente graves que se presentan de forma episódica.

El diagnóstico diferencial entre epilepsia y fenómenos paroxísticos no epilépticos es fundamental a la hora de evitar tratamientos ineficaces así como para detectar con prontitud la existencia de causas tratables e influir por tanto de manera favorable en la evolución del cuadro.

SÍNDROME DE POTOCKI-LUPSKI: UNA POSIBILIDAD DIAGNÓSTICA A INCLUIR ANTE UN CUADRO DE HIPOMIELINIZACIÓN

Ibáñez Micó, S. ⁽¹⁾; Martínez Ferrández, C. ⁽¹⁾; Martínez García, M.J. ⁽¹⁾; Martínez Cayuelas, E. ⁽²⁾; Villaciers Hernández, L. ⁽²⁾; Ceán Cabrera, L. ⁽²⁾; Alarcón Martínez, H. ⁽²⁾; Martínez Salcedo, E. ⁽²⁾; Domingo Jiménez, R. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Santa Lucía, Cartagena; ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

El Síndrome de Potocki-Lupski (SPL) es un trastorno de origen genético que se caracteriza habitualmente por hipotonía, fallo de medro, retraso mental, trastorno de conducta y rasgos dismórficos (talla baja, cara triangular, anomalías dentarias, iris hamartomatoso), y está causado por una duplicación de la banda cromosómica 17p11.2, la misma implicada en el Síndrome Smith-Magenis. Ha sido descrito que puede cursar con hipomielinización.

Caso clínico:

Varón remitido a los 9 meses, sin antecedentes familiares ni personales de interés, en el que se refería desarrollo psicomotor y pondero-estatural normal hasta los 6 meses, por un cuadro de aparente regresión neurológica, fallo de medro, megacefalia, ausencia de respuesta a estímulos auditivos y visuales, hipertonía e hiperreflexia generalizada. En la RM cerebral presentaba imágenes de hipomielinización difusa. El estudio neurometabólico fue normal. En el CGH-array se identificó la duplicación de 3,62 Mb en 17p11.2. A lo largo de la evolución se ha apreciado una progresiva mejoría del crecimiento y del desarrollo psicomotor desde los 12 meses. Inició deambulación autónoma a los 24 meses. No presenta trastorno de conducta ni rasgos autistas.

Comentarios:

Aunque el abordaje diagnóstico inicial ante la sospecha de un cuadro neurológico regresivo con leucoencefalopatía a esta edad, debe incluir patologías que puedan recibir tratamiento, la evolución posterior en nuestro paciente fue más favorable de lo esperado inicialmente. El Síndrome de Potocki-Lupski debe incluirse dentro de los cuadros con hipomielinización difusa, y en nuestro paciente cursaba con rasgos dismórficos leves.

UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA PARÁLISIS BRAQUIAL OBSTÉTRICA, A PROPÓSITO DE UN CASO

Retamosa Rodríguez, M.; Martín Del Valle, F.; Angulo Sacristán, T.; Parra Cuadrado, E.

Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, Madrid

Introducción:

La parálisis braquial obstétrica tiene una incidencia aproximada de 1.51/1000 nacidos vivos, y consiste en una lesión del plexo braquial al nacimiento, por tracción y compresión. Puede afectar todo el miembro o parte de él. Se asocia más frecuentemente a distocia de hombros, feto macrosómico o presentación podálica. Casi el 90% se recupera espontáneamente en los primeros dos meses. Son signos de mal pronóstico el déficit sensitivo persistente, signo de Horner, fracturas asociadas, o parálisis diafragmática. El diagnóstico se basa en los antecedentes y la exploración física, además de estudios neurofisiológicos, indicándose sólo las pruebas de imagen en casos de mala evolución para descartar otra complicación, como afectación medular.

Caso clínico:

Presentamos una niña nacida a término por parto instrumental (ventosa-espátulas), distocia de hombros y extracción dificultosa, con parálisis braquial total en la exploración, además de hipotonía generalizada con escasa actividad espontánea, hematoma en esternocleidomastoideo izquierdo, importante dolor a la manipulación y ptosis palpebral izquierda. Se inicia tratamiento rehabilitador, y seguimiento, sin objetivar mejoría a los 3 meses de vida, por lo que se realiza estudio neurofisiológico con lesión global postganglionar, axonotmesis severa-muy severa en raíces de C5 a T1, y Resonancia cerebral, medular y de plexo braquial, en la que se objetivó pseudomeningoceles C7-T1 secundario a avulsión completa de la raíz C8 (Se aportan imágenes).

Conclusión:

La resonancia magnética es útil en los casos graves de parálisis braquial obstétrica, para descartar patologías asociadas y valorar la extensión de la lesión, así como determinar el pronóstico y manejo terapéutico.

PANEL 2

MOVIMIENTOS OCULARES ANORMALES COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DEL SÍNDROME DE DEFICIENCIA DEL TRANSPORTADOR DE GLUCOSA CEREBRAL TIPO-1 (GLUT-1 DS)

López García, M.S.; Ferrer, M.; De Azua Brea, B.; López Sureda, M.; Fuertes Blas, S.
Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca

El GLUT-1DS es un desorden neurometabólico tratable, de reciente descripción, caracterizado por epilepsia, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida, espasticidad, ataxia e hipoglucoorraquia. Existen variantes atípicas que pueden cursar con trastorno del movimiento sin convulsiones. Se relaciona con mutaciones en el gen SLC2A1 y su diagnóstico se basa en hipoglucoorraquia sin hipoglucemia. Responde a dieta cetogénica. Presentamos dos casos que debutaron a edad temprana con movimientos oculares anormales.

CASO 1: Lactante de 15 meses con retraso psicomotor (RPM) leve y epilepsia parcial desde los 12 meses, bajo tratamiento con carbamacepina. Presenta múltiples y variadas crisis diarias (caída cefálica, ausencias, desviación ocular) con EEG y RMN cerebral normales. Del mes de vida hasta los 8 meses presentó episodios de cabeceo y movimientos oculares similares a un opsoclonus, con estudio de neuroblastoma oculto negativo. Se realiza punción lumbar (PL) obteniendo un índice glucorraquia/glucemia=0,3 y lactato bajo, instaurando dieta cetogénica con cese de las crisis desde el ayuno y mejoría progresiva del DPM.

CASO 2: Niño de 7 años con déficit cognitivo, retraso severo del lenguaje, alteración de la marcha y disquinesia paroxística inducida por el ejercicio. De los 6 meses a los 4 años presentó episodios de desviación brusca, conjugada de la mirada acompañados de giro de cabeza. Se realiza PL obteniendo un índice glucorraquia/glucemia=0.43 y lactato bajo, por lo que se inicia dieta cetogénica.

Conclusiones:

El GLUT-1DS es una enfermedad cuyo pronóstico se ve modificado con tratamiento dietético. Es prioritario descartarla en epilepsias de inicio precoz y trastornos del movimiento de presentación temprana.

POLIDISTROFIA PROGRESIVA INFANTIL (SÍNDROME DE ALPERS): FORMA NEONATAL

Guerrero Moreno, N.; Delgado Rioja, M.Á.; Mateos Checa, R.; Pérez Serralvo, C.; Sierra Rodríguez, J.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción:

Cuadro clinicopatológico, sin un marcador específico (en 2004 se estableció que su etiología radica en mutaciones en el gen para la subunidad catalítica de la gamma polimerasa mitocondrial (POLG1), cromosoma 15q25), afectación principalmente de sustancia gris, importante pérdida de neuronas, dando aspecto de espongirosis y gliosis en SNC. Criterios diagnósticos (Adams y Lyon. 1996): 1. Encefalopatía rápidamente progresiva con convulsiones intratables y continuas, generalmente mioclónicas, sin afectación de retina. 2. Atrofia cerebral progresiva sin participación de sustancia blanca. 3. Ausencia de agresión pre-natal. 4. Exclusión de otros trastornos metabólicos. Casos esporádicos y familiares, herencia autosómica recesiva. Clasificación: a) forma neonatal o tipo I, b) forma infantil o tipo II y c) forma juvenil o tipo III d) con afectación hepática (Alpers-Huttenlocher).

Caso clínico:

Recien nacido de primer embarazo, padres consanguíneos primer grado, origen marroquí. Embarazo controlado, parto normal. A las 5 horas de vida mioclonías rebeldes a todos los FAEs hasta exitus (24 meses). Presenta microcefalia y facies dismórfica. No afectación hepática. Cumple criterios diagnósticos descartándose enfermedad metabólica. Hipertonía progresiva hasta llegar a rigidez de descerebración. EEG cambia evolutivamente. 10-11 meses de edad se observa en EEG actividad basal de ondas lentas y alto voltaje entremezclados con puntas en regiones posteriores (Boyd). RMN: atrofia cerebral evolutiva. SNC aspecto de nuez

Conclusiones:

1. La facies dismórfica, clínica y exámenes complementarios reflejan que se trata de un síndrome de Alpers forma neonatal. 2. Enfermedad grave de mal pronóstico y sin respuesta a ningún tratamiento. 3. Síndrome con una gran variabilidad clínica. El EEG y RMN orientan al diagnóstico

ESTUDIO METABOLÓMICO ASOCIADO A DEFICIENCIA DE LA FOSFORILACION OXIDATIVA TIPO 1 (COXPD1) POR MUTACIÓN EN FACTOR DE ELONGACION MITOCONDRIAL EFG1

Prieto Oreja, L.; López Martínez, C.
Policlínica Andrea Regina, Algeciras

Introducción:

El gen EFG1 contiene 18 exones y codifica para el factor de elongación mitocondrial. La mutación del gen afecta a un residuo conservado del dominio de unión a GTP que ocasiona una encefalohepatopatía progresiva

Caso clínico:

Paciente de sexo femenino de 4 años de edad con mutación en heterocigosis en los exones 12 y 16 del Gen GFM1

Se observa Creatin kinasa (272 UI/l) elevada, asociada a la obtención de energía mediante la vía anaeróbica aláctica. Presencia de lactato (3,02nmol/L) y piruvato elevados (0,107nmol/L). Hiperlactacidemia asociada a reacción glucolítica anaerobia

El estudio proteómico revela elevación de serina en plasma por compensación glucogénica desde el hidroxipiruvato a L-serina mediada por el intercambio de piruvato a alanina

Niveles de Glutamina altos relacionados con el efecto tampón del aminoácido sobre el ácido láctico y pirúvico. Utilización del alfaetoglutarato como vía alternativa de obtención de energía, que origina niveles bajos de prolina, y niveles bajos de tirosina por fallo de condensación del fosfoenolpiruvato

Resultados:

La nueva mutación sugiere incompetencia en la oxidación del NADH en NAD^+ , que deteriora la vía de consumo del piruvato indicando fallo grave en la COXPD1, con agotamiento de ATP, estímulo de la vía glucolítica anaerobia y aumento de piruvato

Esto determina incompetencia en equivalentes reductores desde el NADH al pool del Coencima Q, de la reoxidación del FADH_2 y del pool Ubiquinol-citocromo c oxidoreductasa, citocromo C oxidasa

LEUCOENCEFALOPATÍA CON SUSTANCIA BLANCA EVANESCENTE, UN NUEVO CASO

Villacieros Hernández, L.; Contesotto Avilés, C.; Martínez Cayuelas, E.; Ceán Cabrera, L.; Alarcón Martínez, H.; Martínez Salcedo, E.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

La Leucoencefalopatía con Sustancia Blanca Evanesciente (Ataxia Infantil con Hipomielinización Difusa del Sistema Nervioso Central) es una enfermedad autosómica recesiva por mutaciones en alguno de los 5 genes EIF2B. Tiene varias formas clínicas. La forma clásica, se caracteriza por la aparición de ataxia, espasticidad y deterioro motor progresivo con exacerbaciones desencadenadas por procesos febriles y traumatismos leves. El diagnóstico se basa en la clínica y neuroimagen y se confirma con el estudio genético. No hay tratamiento específico. Presentamos un nuevo caso clínico.

Caso clínico:

Niña de 3 años con inestabilidad en la marcha desde 3 meses antes, refieren empeoramiento tras traumatismo craneal leve. Primera hija de padres sanos no consanguíneos. Sin enfermedades previas. Desarrollo psicomotor normal salvo torpeza motriz desde siempre. Exploración física: hipotonía global y ataxia cerebelosa con cognitivo conservado, resto normal. Analítica general, LCR e investigación neurometabólica normal. RM cerebral: signos de hipomielinización periventricular y subcortical bilateral y simétrica con algunas lesiones microquísticas. Electromiograma normal. Estudio molecular identifica dos mutaciones, en heterocigosis compuesta, en el gen EIF2B5. Ocho meses más tarde, tras sufrir traumatismo banal, presenta deterioro neurológico grave con irritabilidad, hipertonía y estado estuporoso. Evolución a tetraparesia espástica grave, cognitivo mejor conservado. Electroencefalograma irritativo frontal. RM cerebral mostró empeoramiento de la leucoencefalopatía con incremento de las lesiones microquísticas y aumento de la retracción córtico-subcortical cerebral y cerebelosa.

Conclusiones:

El diagnóstico precoz permite: asesoramiento genético familiar adecuado, evita exámenes complementarios innecesarios y, hasta donde es posible, prevenir traumatismos e infecciones. Los hallazgos de RM cerebral son muy específicos.

ENFERMEDAD DE POMPE INFANTIL: RESPUESTA AL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Moreno Medinilla, E.; Berzosa López, R.; Calvo Medina, R.; Madrid Rodríguez, A.; Mora Ramírez, M.D.; Martínez Antón, J.

Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga

Introducción:

La enfermedad de Pompe (EP) o Glucogenosis tipo II, es un error innato del metabolismo, de herencia autosómica recesiva, causado por un déficit de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa-ácida (GAA) que ocasiona un acúmulo multisistémico de glucógeno. Describimos dos casos de inicio temprano (infantil) con diferentes formas de presentación.

Caso clínico:

El primer caso se trata de un neonato que presentó una bradicardia mantenida desde el nacimiento, lo que motivó el estudio cardiológico en el que se evidenció una hipertrofia biventricular severa. El segundo caso, se trata de un niño de 14 meses con retraso motor e hipotonía de origen periférico; en la analítica destacaban una CK, LDH y transaminasas elevadas, el EMG mostró signos de afectación miopática y la biopsia muscular una miopatía vacuolar con depósito de glucógeno. La actividad de la GAA estaba disminuida en ambos y el análisis genético del gen GAA evidenció que eran portadores heterocigotos de mutaciones descritas en la EP. Iniciaron tratamiento con enzima recombinante humana al mes y a los 18 meses de vida, respectivamente, con mejoría evidente de la miocardiopatía hipertrófica aunque más limitada a nivel motor. Actualmente tienen 8 meses y 4 años, éste último presenta un nivel III de la escala GMFCS.

Conclusión:

La GAA recombinante humana es la única opción terapéutica autorizada para estos pacientes, los efectos que hemos observado son similares a los descritos en otros casos, con excelente evolución de la miocardiopatía hipertrófica y efecto variable sobre la musculatura esquelética.

SÍNDROME DE LEIGH DE PRESENTACIÓN ATÍPICA POR LA MUTACIÓN T9185C EN LA ATP6 SINTASA

García Puig, M.; Delgadillo Chilavert, V.; Roche Martínez, A.; Fernández Zurita, C.; Escofet Soteras, C.; Rovira Cols, A.; Baena Díez, N.; Bella Cueto, M.R.; Lorente Hurtado, I.
Corporació Sanitaria Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

Introducción:

El síndrome de Leigh es clínicamente variable y genéticamente heterogéneo .La mutación 9185TC (gen MTATP6) descrita en 2005 se ha asociado a debilidad episódica, ataxia espinocerebelosa, Leigh de inicio tardío o NARP.

Caso clínico:

Niña de 11 meses, presenta depresión del sensorio, hipotonía y movimientos oculares anómalos durante proceso febril. Destaca acidosis metabólica con aumento de láctico (sangre y LCR), RM cerebral: retraso mielinización.Evolución: normalización láctico. Retraso adquisiciones motoras. RM 2 años: lesiones necróticas gangliobasales. Sospecha Enfermedad Leigh . Test oxidación de linfocitos, velocidades de conducción (VC): normal. Hasta los 8 años estable. Torpeza motora y dificultades de aprendizaje RM cerebral : sin cambios. 9 años: episodio alteración marcha con claudicación. TAC: calcificaciones lineales hemisferios cerebelosos, PL: hiperlactatorraquia, RM : imágenes cerebelosas hiperintensas (T2), VC: signos degeneración axonal. Biopsia de piel y músculo (estudio PDH y cadena respiratoria mitocondrial): normales. 10 años: brote de trastorno de la marcha . Secuenciación ADN mitocondrial: mutación T9185C (subunidad ATP6 de la ATP sintasa). 12 años: sobreinfección respiratoria, empeoramiento progresivo, claudicación a la marcha, alteraciones respiratorias de tipo central, debilidad progresiva. RM: empeoramiento lesiones gangliobasales y cerebelosas más afectación de tronco cerebral. La paciente es exitus en pocas semanas .

Conclusiones:

Primer caso reportado de esta mutación en nuestro país. Presentación clínica atípica : evolución durante años favorable a pesar inicio el primer año. Cuadro radiológico atípico : calcificaciones cerebelosas. Frecuentemente en mutaciones de la ATP sintasa 6, el estudio de la cadena respiratoria es normal.

ESTATUS EPILEPTICO REFRACTARIO Y ENFERMEDAD DE ALPERS

Martínez González, M.J.; García Ribes, A.; López Bayón, J.; Morteruel Arizkuren, E.; Pérez Estévez, E.; Labayru Echeverría, M.

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo

Introducción:

La enfermedad de Alpers es una encefalopatía rápidamente progresiva, autosómica recesiva, que se inicia en la infancia o adolescencia. Se caracteriza por la asociación de deterioro neurológico, epilepsia intratable habitualmente de inicio focal que evoluciona a epilepsia parcial continua, hepatopatía y muerte temprana. Se debe a mutaciones en el gen para la subunidad catalítica de la gamma polimerasa mitocondrial (POLG1).

Caso Clínico:

Niño de 12 meses de edad, con desarrollo psicomotor normal, que ingresa en UCIP por un estatus convulsivo refractario al tratamiento anticonvulsivo. Se realiza un extenso estudio etiológico con despistaje infeccioso, metabólico, autoinmune, vascular y genético. Entre los hallazgos observados inicialmente aparece una hiperproteínoorraquia en LCR. La resonancia cerebral fue normal con evolución a una marcada atrofia cortico-subcortical supra e infratentorial. Evoluciona clínicamente a una encefalopatía severa con secuelas neurológicas graves. Ante la sospecha de enfermedad de Alpers se realiza biopsia muscular donde se observa una deficiencia de los complejos III y IV mitocondriales. Fallece a los 4 meses del ingreso. La necropsia confirma la sospecha clínica. El estudio genético muestra ser heterocigoto para las mutaciones c.844T>G, 911t>G en el gen POLG1.

Conclusiones:

La enfermedad de Alpers debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del estatus epiléptico refractario en pediatría. La afectación hepática suele ser tardía. La mutación en el gen POLG1 aparece con más frecuencia asociada a epilepsia refractaria de inicio precoz.

ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LOS DEFECTOS DEL TRANSPORTADOR DE TIAMINA TIPO 2 (SLC19A3)

Ortigoza-Escobar, J.D. ⁽¹⁾; Molero, M. ⁽¹⁾; Jou, C. ⁽¹⁾; Ferrer, I. ⁽²⁾; Márquez-Pereira, J. ⁽¹⁾; Rodríguez-Pombo, P. ⁽³⁾; García-Cazorla, A. ⁽¹⁾; Serrano, M. ⁽¹⁾; Artuch, R. ⁽¹⁾; Pérez-Dueñas, B. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Bellvitge Biomedical Research Institute, Barcelona; ⁽³⁾ Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares, Madrid

Objetivo:

El diagnóstico del déficit del transportador de tiamina tipo-2, causante de una encefalopatía aguda y síndrome de Leigh (SL) sensible a altas dosis de tiamina, se basa en el estudio mutacional del gen SLC19A3. Nuestro objetivo es investigar marcadores bioquímicos e inmunohistoquímicos para el diagnóstico de pacientes con déficit de SLC19A3.

Métodos:

Análisis mediante cromatografía líquida de alta eficacia de las concentraciones de tiamina y sus isoformas en sangre y LCR en pacientes con SL y defecto SLC19A3 (N=3), SL causado por otros defectos mitocondriales (N=12) y controles (N= 102). Análisis inmunohistoquímico de tejido cerebral de dos pacientes con SL y defectos SLC19A3 y ATPasa6.

Resultados:

Tres pacientes con SL y defectos SLC19A3 presentaron una deficiencia de tiamina en LCR respecto a los valores del grupo control. Todos los pacientes con SL y defectos mitocondriales mostraron concentraciones de tiamina en LCR dentro del grupo control. Los estudios histopatológicos mostraron alteraciones microscópicas compatibles con SL en ambos pacientes con déficit de SLC19A3 y ATPasa6. En inmunohistoquímica, el paciente con mutación SLC19A3 presentó una sobre-expresión del transportador en pericitos de la barrera hemato-encefálica, neuronas corticales y de forma aislada en neuronas de ganglios basales y cerebelo.

Conclusión:

La deficiencia de tiamina en LCR es un biomarcador diagnóstico en pacientes con mutaciones en el gen SLC19A3. Existe una sobre-expresión de SLC19A3 en tejido cerebral de pacientes con mutación SLC19A3 y en menor cantidad en pacientes con síndrome de Leigh cuyo significado desconocemos.

COEXISTENCIA DE MUTACIONES 11778 Y 14484 EN UNA FAMILIA CON NEUROPATÍA ÓPTICA DE LEBER (LHON)

López Lobato, M. ⁽¹⁾; Alonso Luengo, O.E. ⁽¹⁾; Ley Martos, M. ⁽²⁾; García Lozano, J.R. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Virgen del Rocio, Sevilla; ⁽²⁾ Hospital Puerta del Mar, Cádiz

La neuropatía óptica de Leber es una enfermedad por mutación de DNA mitocondrial, En el 90% de los pacientes se identifican tres mutaciones: m.11778G>A (*MT-ND4*), m.14484T>C, m.3460G>A (*MT-ND1*), denominadas mutaciones primarias. Describimos una familia con coexistencia de dos mutaciones primarias y presentación atípica

Caso clínico:

Varón que presenta estrabismo agudo a los 4 años, con palidez papilar. En la Resonancia presenta alteración de sustancia blanca bilateral y simétrica a ambos lados de acueducto de Silvio, con afectación cráneo caudal hasta bulbo. Siendo la primera sospecha enfermedad desmielinizante aguda, inicia tratamiento con corticoides con mejoría clínica y radiológica pero posterior evolución en brotes y pérdida progresiva visual

Su hermana desarrolla a los 3 años un brote oftalmopléjico con palidez papilar. En la RMN, aparece imagen hiperintensa en secuencias Flair y T2 en colículo inferior mesencefálico, sugestiva de enfermedad desmielinizante, inicia tratamiento con corticoides desapareciendo la lesión pero persistiendo la clínica.

Las Bandas oligoclonales fueron negativas en los estudios de ambos.

Estudio genético de LHON con doble mutación m.11778 G>A y m.14484 T>C.

Conclusiones:

Generalmente la aparición de LHON está relacionada con presencia de mutación única. Según la bibliografía revisada es la primera familia descrita con doble mutación primaria

En los últimos años se ha detectado una estrecha relación entre pacientes afectados de LHON y Esclerosis múltiple.

Probablemente el debut atípico de la enfermedad en esta familia esté condicionado por la coexistencia de la doble mutación

DEBUT TARDÍO EN PACIENTE VARÓN, DE DÉFICIT DEL ENZIMA ORNITINA TRANSCARBAMILASA CON ENCEFALOPATÍA AGUDA

Pons, M. ⁽¹⁾; Ruiz, A. ⁽¹⁾⁽²⁾; Miravet, E. ⁽¹⁾⁽²⁾; Solaeche, L. ⁽¹⁾; Picó, G. ⁽¹⁾⁽²⁾; Arranz, J. ⁽³⁾; Riudor, E. ⁽³⁾; Pérez Granero, A. ⁽¹⁾⁽²⁾; Rossell, J. ⁽¹⁾⁽²⁾; Figuerola, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ CIBERER (ICIII), Palma de Mallorca;

⁽³⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción:

Presentamos el caso de un niño de 8 años, previamente sano, que debuta con encefalopatía hiperamonéica secundaria a déficit del enzima Ornitina Transcarbamilasa, probablemente agravado por el tratamiento con Domperidona

Caso clínico:

Niño de 8 años que consulta por encefalopatía progresiva.

Aproximadamente 12 horas antes del ingreso, inicia un cuadro de vómitos, sin otra sintomatología asociada (comida previa con abundantes proteínas) valorado por pediatra de zona se inicia tratamiento con domperidona.

(Historia previa de varios episodios con vómitos y somnolencia ligera; auto limitados, ninguno tratado con domperidona)

Al día siguiente por la mañana consulta Servicio de Urgencias por somnolencia y descoordinación, se constata Glasgow 9-10, en analítica se detecta hiperamonemia de 188 sin otras alteraciones sugestivas de daño o disfunción hepática; se inicia tratamiento con carbaglu, arginina y carnitina; con rápida y completa mejoría.

En el estudio por hiperamonemia se detecta ácido orótico en orina muy elevado; glutamina plasmática también muy elevada y citrulina muy reducida; sugestivo de déficit de Ornitina transcarbamilasa. Se confirmó la sospecha hallándose la mutación de c.830G que provoca el cambio de arginina en posición 277.

Discusión:

Nuestro paciente destaca por varios motivos; el debut tardío y sin ningún tipo de sintomatología asociada a OTC tardía (migraña, dificultades de aprendizaje, irritabilidad...) y el hecho que el posible desencadenante sea la domperidona.

La domperidona es una butirofenona (al igual que el haloperidol, fármaco relacionado como posible desencadenante de una crisis de hiperamonemia en un paciente con citrulinemia)

REVISIÓN DE ESTATUS EPILÉPTICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL (2010-2013)

Moreno Medinilla, E.; Negrillo Ruano, R.; Calvo Medina, R.; Madrid Rodríguez, A.; Mora Ramírez, M.D.; Martínez Antón, J.

Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga

Objetivos:

Describir las características epidemiológicas y manejo de pacientes ingresados en nuestro hospital con diagnóstico de EE

Material y Método:

Estudio descriptivo retrospectivo a través de la revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en nuestro hospital entre 2010-2013 con diagnóstico de EE (crisis comicial mayor o igual a 30 minutos o varias crisis sin recuperación completa de la consciencia entre ellas, no artefactada por medicación)

Resultados:

Hemos recogido 39 pacientes y 51 episodios de EE. 25 varones. Edad media: 4,8 años. 22/39 tenían enfermedad de base: 13 encefalopatías perinatales, 3 encefalopatías epilépticas, 1 síndrome de DiGeorge, 3 enfermedades hematológicas, 1 enfermedad mitocondrial y 1 síndrome de Lowe. 18/39 epilépticos conocidos y 5/27 tuvieron un EE previo. De los 51 EE: 33/51 sintomáticos, 15/51 febriles (11 con enfermedad de base) y 3/51 criptogénicos. Tipos de estatus: parciales 25/51 (complejos 16/25) y generalizados 26/51. Tratamiento: benzodiazepinas en 47/51 como primera elección (40 diazepam), 3/51 fenitoína y 1/51 ácido valproico. 27/51 precisaron fármacos de segunda línea: 16 valproico, 8 fenitoína, 2 fenobarbital y 1 levetiracetam. 10/51 fueron refractarios precisando fármacos de tercera línea para la inducción del coma: de elección midazolam en todos los casos, como segunda opción tiopental en 2 casos y propofol en 1. Dos casos de EE super-refractario requirieron inmunoglobulinas y corticoides sistémicos

Conclusiones:

La etiología más frecuente fue la sintomática seguida de la febril al igual que en otras series publicadas. Diazepam, Ácido valproico y Midazolam fueron los fármacos más usados como primera, segunda y tercera línea, respectivamente

SÍNDROME PHELAN MCDERMID (DELECCIÓN 22Q13.3) CON SINTOMATOLOGÍA MUY SEVERA, RELACIONADO CON DELECCIÓN DE GRAN TAMAÑO QUE INCLUYE EL GEN SHANK3

Pons, M. ⁽¹⁾; Pinzón, G. ⁽¹⁾; Ruiz, A. ⁽²⁾; Solaeche, L. ⁽²⁾; Grimalt, A. ⁽²⁾; Pérez Granero, A. ⁽²⁾; Rossell, J. ⁽²⁾; Miravet, E. ⁽²⁾; Marcó, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Manacor, Manacor, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ Hospital Univeritari Son Espasses. CIBERER (ICIII), Palma de Mallorca

Introducción:

Presentamos un caso de síndrome de Phelan McDermid, con complicaciones severas y precoces, relacionado con delección de gran tamaño .

Descripción del caso:

Niña, fruto de una primera gestación sin incidencias de pareja joven sana, no consanguínea.

Parto eutócico a término. APGAR 9/10. Somatometría (P/T/pc) en percentil 50.

Periodo neonatal inmediato se detecta ductus arterioso persistente y vena cava superior izquierda , por lo que junto con fenotipo peculiar se realiza estudio genético detectándose la delección 22q13

Retraso del desarrollo importante en todos los dominios destacando el cognitivo , comunicativo y social, cumpliendo criterios de trastorno del espectro autista. Presencia elevada de esteropias precoces, conducta obsesiva por morder.

Muy escaso descanso nocturno durante la noche, que no responde a medidas conductuales ni tratamiento farmacológico

Dos episodios de convulsiones generalizadas (3 y 4 años respectivamente), en el contexto de cuadro febril.

Episodio de linfedema en ambas piernas a los 3'5 años.

A los 4'5 años inicia vómitos frecuentes, Phmetría muestra reflujo severo que no responde a tratamiento conservador, llevando en pocos meses a pérdida significativa de peso; se decide intervención quirúrgica, realizando funduplicatura laparoscópica tipo Nissen

Discusión:

Nuestra paciente presenta, comparada con publicaciones recientes; complicaciones severas y precoces.

Varios artículos sugieren que el tamaño de la delección es predictivo de la severidad del fenotipo, sugiriendo que otros genes , a parte del SHANK3, juegan un papel en la elevada variabilidad del fenotipo.

ENFERMEDADES NEURO CUTÁNEAS Y TRISOMÍAS: UNA ASOCIACIÓN INFRECIENTE

Ortigoza-Escobar, J.D.; Delgadillo-Chilaver, V.; Russi, M.E.; Ulate-Campos, A.; Sariego-Jamargo, A.; Dediego, V.; Ramón-Krauel, M.; Poo, P.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción:

Las enfermedades neurocutáneas, incluyendo la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el complejo de esclerosis tuberosa (CET), asocian manifestaciones cutáneas y del SNC con criterios diagnósticos bien definidos. Se caracteriza por la tendencia a la formación de tumores y por cambios displásicos en varios tejidos.

Casos clínicos:

Pacientes 1. NF1. Varón, 9 años. Examen físico con múltiples machas color café con leche, efélides, talla alta y aumento de tamaño de los genitales. Sinostosis radiocubital proximal bilateral. RM cerebral: glioma de quiasma y nervio óptico y neurofibroma plexiforme próximo al seno cavernoso. Cariotipo: (47, XXY) síndrome de Klinefelter. Pubertad precoz e hipersecreción de GH en tratamiento con triptorelina y octreotide, respectivamente. TDAH medicado con metilfenidato.

Paciente 2. TSC. Mujer, 10 años. Diagnóstico prenatal de síndrome triple X (47, XXX), ecografías con rabdomiomas cardíacos múltiples. Taquicardia paroxística supraventricular en periodo neonatal por vía accesoria oculta lateral izquierda ablacionada. Exploración física con mácula acrómica. Cefalea ocasional. RM cerebral con nódulo subependimario en ventrículo lateral derecho y hamartomas corticales. Estudio neuropsicológico (WISC IV, 9a 5m) con nivel cognitivo normal pero con dificultades en la comprensión lectora y expresión verbal.

Paciente 3. TSC. Mujer, 31 años. Fenotipo de síndrome de Down. Cariotipo (47, XX +21). En periodo de lactante, síndrome de West medicada con ACTH y ácido valproico. Ecografía con quistes renales. Luxación recidivante en ambas rodillas. Psoriasis en rodillas y cuero cabelludo. RM cerebral con hamartomas corticales.

Conclusión:

Realizamos la descripción de enfermedades neurocutáneas y trisomía, poco reportada en la literatura.

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

Ortigoza Escobar, J.D.; Delgadillo-Chilavert, V.; Petanas, J.; Natera-Debenito, D.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción:

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), es un síndrome neurocutáneo con criterios diagnósticos bien definidos, producida por la mutación del gen supresor tumoral *NF1*. Asocia problemas neurológicos como tumores cerebrales malignos, TDAH, cefalea y epilepsia.

Objetivo:

Descripción de la características de la epilepsia en sujetos con NF1.

Sujetos y métodos:

Revisión retrospectiva de 164 pacientes con NF1 valorados en nuestro centro de 1997 a 2012.

Resultados:

Se solicitaron 18 video-EEG y 3 PSGs nocturna a 15 (9,1%) pacientes. Se confirmó el diagnóstico de epilepsia en 4 pacientes (2,4% - 4 varones, edad de inicio de la epilepsia $6 \pm 3,9$ años (rango 4 meses - 8.8 años) y paroxismos EEG sin crisis clínicas en 2 pacientes. Antecedentes familiares de epilepsia y NF1 en 1/4. El tipo de crisis inicial fue focal en todos, y el FAE inicial: PB, VPA, CBZ y LEV. Status epiléptico en 1 paciente. Exploración neurológica anormal en 3/5 (macrocefalia 1, disminución de la AV 1, retraso psicomotor y del lenguaje 1). RM cerebral alterada en todos (afectación del globo pálido y núcleo dentado 3, glioma NO 2, hidrocefalia 2, esclerosis mesial 1). 1 paciente recibió hasta 5 FAE (VPA, CBZ, OXC, LEV, CLB). Complicaciones asociadas más frecuentes: déficit cognitivo 3, pubertad precoz y HTA 2, cefalea, RGE, TDAH y trastorno de conducta en 1 paciente. En el momento del último seguimiento 3 pacientes continuaban con FAE.

Conclusión:

El riesgo de epilepsia es mayor en pacientes con NF1 que en la población general, con asociación de déficit cognitivo.

ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL COMO CONSECUENCIA DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS

Guerrero Moreno, N.; Delgado Rioja, M.Á.; Mateos Checa, R.; Sierra Rodríguez, J.

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Introducción:

Síndrome antifosfolípido se caracteriza por aparición de trombosis de repetición, alteraciones hematológicas y abortos de repetición junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina (AAC) y anticoagulante lúpico (AAL)). Puede ser primario o secundario a otras patologías autoinmunes. Prevalencia desconocida, predisposición genética (HLA-DQW7). Criterios diagnósticos (Sapporo 1998): 1. Clínicos: Trombosis (uno o más episodios) 2. Laboratorio (AAC o AAL positivos en más de 2 ocasiones con intervalo de más de 6 semanas). Síndrome antifosfolípido definido cuando se cumplen al menos 1 criterio clínico y 1 de laboratorio

Caso 1: Niña de 23 meses sin antecedentes de interés que presenta hemiparesia subaguda derecha, parálisis del VI par derecho y afasia debido a un infarto isquémico de la arteria cerebral media izquierda .

Caso 2: Niño de 3 años sin antecedentes de interés que presenta de forma aguda hemiplejía derecha secundaria a infarto isquémico de la arteria tálamo-capsular izquierda. Actualmente la madre ha sido diagnosticada de LES. En ambos casos se realiza protocolo de accidente cerebrovascular en niños con estudio de coagulación. Ambos cumplían criterios diagnósticos de SAF. Buena evolución desapareciendo casi por completo la clínica neurológica e inicio de tratamiento con anticoagulantes. Seguimiento evolutivo hasta la fecha normal, no otras patologías autoinmunes

Conclusiones:

1.Un TAC craneal precoz normal no descarta la existencia de una trombosis del SNC. 2. Cuadro infrecuente en pediatría, importante de conocer para instaurar un tratamiento precoz y evitar recurrencias. 3. Pensar en SAF ante un cuadro de ACV en niños habiéndose descartado otras causas etiológicas posibles

ANGIOPATÍA CEREBRAL PROLIFERATIVA: CAUSA INUSUAL DE HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA

Ortigoza-Escobar, J.D.; González, V.; Sola, T.; Muchart, J.; Puerta, P.; Guillen, A.

Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción:

La angiopatía cerebral proliferativa (ACP) es una forma poco frecuente (3.4%) de malformación arteriovenosa (MAV). Clínicamente, se manifiesta con crisis convulsivas, cefalea y accidentes isquémicos transitorios (AIT). Angiográficamente, se caracteriza por una red densa de vasos sanguíneos anormales (angiogénesis difusa) con angioectasia capilar alimentada y drenada por múltiples arterias y venas no dominantes con bajo volumen de *shunting*, con parénquima cerebral normal interpuesto y sin aneurismas. Presentan bajo riesgo de sangrado, por lo que actualmente solo se aconseja su tratamiento (embolización parcial con pegamento biológico, *blurrhole* craneal y *bypass* intra-extracraneal indirecto) ante epilepsia refractaria, cefalea intratable o AIT frecuentes.

Caso clínico:

Varón de 8 años, con segundo episodio de pérdida de fuerza súbita del hemicuerpo izquierdo sin afectación facial, autolimitada y vómitos. Exploración neurológica normal al ingreso. TC craneal con marcada hipertrofia asimétrica de arterias y venas cerebrales y del territorio lenticuloestriado, con realce leptomeníngeo y del plexo coroideo difuso. Punción lumbar inicial con presión de apertura de 22 cmH₂O, bioquímica y citología normal. AngioRM y arteriografía compatibles con arteriopatía cerebral proliferativa hemisférica derecha superficial y profunda bilateral de predominio izquierdo. FO con edema de papila bilateral con agudeza visual 0.9 en ambos ojos. Se inicia tratamiento con acetazolamida y punciones lumbares seriadas sin mejoría, con afectación progresiva de los PEV, por lo que se coloca drenaje lumboperitoneal. Desde el alta, 2 reingresos por AIT.

Conclusión:

Realizamos la descripción de uno de los pacientes más jóvenes afectado por esta patología infrecuente sin tratamiento efectivo conocido.

SINDROME DE DRESS POR FENOBARBITAL

López Lobato, M.; Madruga Garrido, M.; Correa Vela, M.; Rodríguez Martínez, A.; Alonso Luengo, O.E.

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

DRESS es acrónimo de "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms", es una reacción adversa medicamentosa de carácter tardío, caracterizado por: exantema cutáneo, eosinofilia y sintomatología sistémica., que tiene como responsables varios fármacos, de entre ellos varios antiepilépticos.

Caso clínico:

Paciente de 6 años, con Síndrome de Angelmann, y epilepsia refractaria, en tratamiento con Lamotrigina, Topiramato, Clobazam y Fenobarbital (con el que se consigue control de estado de mal epiléptico dos semanas previas). Ingresa por síndrome febril de dos días de evolución con sospecha de infección cutánea, en tratamiento con amoxicilina-clavulánico y cloxacilina. A las 24 horas presenta exantema eritemato-habonoso generalizado y edematización facial por lo que se inicia tratamiento con metilprednisolona intravenosa, retirándose medicación con toxicidad cutánea. Tras la misma, experimenta mejoría cutánea pero posterior desarrollo de dificultad respiratoria, con infiltrado intersticial bilateral y derrame paraneumónico en TAC, e inicio a la semana de cuadro de colestasis intrahepática, con GOT y GPT de 990, y valores de bilirrubina directa de 22, con marcadores infecciosos y autoinmunes de hepatitis negativos.

En la actualidad ha aparecido tiroiditis con TSH de 700.

La eosinofilia continúa persistiendo.

Conclusiones:

DRESS es una entidad poco frecuente caracterizada por la aparición de eosinofilia, exantema cutáneo y afectación sistémica (hepática, pulmonar, renal...), acompañados de fiebre alta. Los fármacos más frecuentemente implicados son: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, vancomicina y alopurinol.

El rápido reconocimiento es muy importante para retirar el fármaco cuanto antes con el fin de autolimitar la enfermedad, aunque una vez establecida, es difícil frenar la progresión.

PANEL 3

EVOLUCIÓN DE ADRENOLEUCODISTROFIA TRATADA CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Andrade Navarro, M.T.; Alonso Pérez, I.; Lluch Fernández, M.D.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Introducción:

Hasta ahora el tratamiento para evitar el deterioro neurológico en la adrenoleucodistrofia (ALD) se basa en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Consideramos de interés exponer un caso tratado con TPH de evolución tórpida.

Caso clínico:

Niño de 12 años diagnosticado bioquímica y genéticamente de ALD a los 4 tras cuadro de insuficiencia suprarrenal, en tratamiento sustitutivo hormonal. Valoración neurológica pre-trasplante: alteración conductual con hiperactividad y déficit de atención. Adecuado rendimiento académico. No regresión lingüística. No déficit sensorial ni pérdida de habilidades motoras. Las RMN cerebrales fueron normales hasta 2007, cuando aparecen pequeñas imágenes hiperintensas en cápsula interna, putamen, pedúnculos cerebrales y protuberancia. En 2008 (7 años de edad) entra en un ensayo clínico en París (Hospital Saint Vincent de Paul. Dr. Aubourg) para tratamiento con TPH, que cursa sin incidencias siguiendo controles posteriores. Reingreso en nuestro centro por Status convulsivo en 2013. Exploración: aspecto de enfermedad neurológica, no colabora, inquietud permanente. Ausencia de mirada empática. No lenguaje ni interés comunicativo. Deambulación con apoyo, tendencia a marcha de puntillas, atrofia de cuádriceps, retracción aquilea. ROT exaltados. Última RMN (2013): Hiperintensidad de sustancia blanca periventricular y subcortical de lóbulos frontales incluyendo cuerpo calloso. Astas frontales de ventrículos laterales dilatadas. EEG post-status (2013): Actividad fundamental inestable y enlentecida con sobrecarga delta de predominio anterior y discreta preferencia hemisférica derecha.

Conclusiones:

A pesar de realizar TPH en el momento indicado, el deterioro cognitivo y motor ha progresado aunque lentamente, con síntomas encuadrados dentro del trastorno de espectro autista. No otras incidencias postrasplante.

ENFERMEDAD DE MACHADO-JOSEPH DIAGNOSTICADA EN EDAD INFANTIL

Andrade Navarro, M.T.; Alonso Pérez, I.; Lluch Fernández, M.D.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Introducción:

La enfermedad de Machado-Joseph (MSJ) es una ataxia hereditaria rara que produce una proteína ataxina-3 anómala. Presenta herencia autosómica dominante. Se manifiesta con ataxia progresiva, piramidismo y oftalmoplejía entre otros síntomas.

Caso clínico:

Niño de 8 años en seguimiento desde los 5 tras derivación por Rehabilitación por marcha en equino, tratada con ortesis. Antecedentes personales: Embarazo controlado desde la 8ª semana de gestación por engrosamiento del pliegue nuchal. Parto y periodo neonatal normal. Antecedentes familiares: Padre fallecido por cáncer gástrico. Abuela paterna con ataxia espinocerebelosa tipo 3 (gen SCA). Exploración: Hipertonía de miembros inferiores, más acentuada en gemelos, algo menor en rodillas, con retracción aquilea. Reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. Marcha de puntillas. Marcha de talones dificultosa. Marcha en tándem inestable. Nistagmo horizontal. No ataxia. Ausencia de hallazgos a nivel de miembros superiores. Resto de exploración neurológica normal. Pruebas complementarias: RMN cerebral normal. Estudio genético: Estudio molecular con amplificación de 67 tripletes para gen SCA/MJD en cromosoma 14. Actualmente presenta desarrollo cognitivo adecuado y, a nivel motor, emplea férulas articuladas, que no impiden realización de actividad deportiva regular.

Conclusiones:

Ha resultado importante el antecedente familiar para orientar el diagnóstico de MSJ. Aunque la edad temprana de aparición se relaciona con formas graves de la enfermedad, hasta el momento la progresión del deterioro a nivel motor es lenta, persistiendo afectación exclusiva de miembros inferiores.

DOS CASOS DE ENFERMEDAD DE HUNTER CON TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Andrade Navarro, M.T.; Campo Barasoain, A.; Lluch Fernández, M.D.

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Introducción:

La mucopolisacaridosis(MPS) tipo II es una enfermedad de depósito por ausencia/déficit de iduronato-2-sulfatasa. Actualmente es posible su tratamiento con Idursulfatasa. Presentamos 2 casos clínicos que lo han recibido.

Caso clínico 1:

Niño de 6 años diagnosticado (estudio enzimático) a los 23 meses, tras detectarle hepatomegalia y facies toscas durante hospitalización. No antecedentes perinatales ni familiares. Hernia umbilical. Hepatitis colestásica a los 9 meses. Exploración al diagnóstico: Macrocefalia, frente abombada, macroglosia. Hepatomegalia. Torpe motricidad fina. RMN cerebral: Deformidad craneal, escafocefalia, abombamiento frontal, hundimiento de raíz nasal. Atrofia subcortical y cambios atróficos de sustancia blanca. Malformación de oído medio. Realiza tratamiento con Idursulfatasa desde los 2 años. Progresión lenta del deterioro osteoarticular, sin deterioro neurológico hasta la fecha.

Caso clínico 2:

Niño diagnosticado (estudio enzimático) a los 22 meses, tras detección de rasgos toscos en Urgencias. Antecedentes personales: período perinatal normal. Hernia umbilical e inguinal derecha. Familia paterna con patología articular no catalogada. Inicia tratamiento enzimático sustitutivo con 9 años (2006). Evolución: infecciones respiratorias recurrentes, hipoacusia neurosensorial, deterioro osteoarticular lento, deterioro cognitivo. Última exploración: rigideces articulares en manos, codos y caderas, mantiene deambulaci3n con apoyo y de puntillas. Déficit cognitivo, lenguaje muy escaso. Hiperactividad. Pruebas complementarias: RMN cerebral: Ventriculomegalia, atrofia cerebral, dilataci3n de espacio subaracnoideo. Éxito con 14 años por crisis convulsiva prolongada.

Conclusiones:

Ambos casos fueron diagnosticados a edad similar, pero comenzaron tratamiento con Idursulfatasa a edad diferente, con distinta evoluci3n. Lenta progresi3n en el caso 1, progreso moderado y éxito en el caso 2 (tiempo más prolongado de enfermedad).

PELIZEUS-MERZBACHER: REVISIÓN DE NUESTRA CASUÍSTICA

Vázquez Cancela, M.; Blanco Barca, O.; Pereiro Fernández, S.; Amado Puentes, A.; Melcón Crespo, C.; Repáraz Andrade, A.; Iglesias Castañón, A.

Hospital Xeral Vigo, Vigo

Introducción:

La enfermedad de Pelizeus-Merzbacher (EMP) constituye una forma infrecuente de leucodistrofia sudanófila secundaria a deficiencia de proteína proteolipídica (PLP), situada en el gen PLP (Xq21.2-q22). Se hereda de forma recesiva ligada a X y afecta a la mielina del sistema nervioso central (SNC). Cursa de forma lenta, permitiendo la supervivencia hasta la edad adulta.

Objetivo:

Describir los casos de EMP y su forma de presentación en nuestra área sanitaria.

Material y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de EMP diagnosticados en nuestro centro en los últimos 10 años. Resultados: presentamos cuatro casos de EMP: tres diagnosticados en edad pediátrica y uno en edad adulta, a raíz del diagnóstico de su sobrino materno. Este paciente estaba etiquetado de parálisis cerebral secundaria a anoxia cerebral postparto. En los cuatro casos existe hipomielinización del SNC, retraso psicomotor importante con degeneración progresiva, distonía y nistagmus de comienzo precoz. Sólo un paciente presenta estridor inspiratorio. Todos los casos corresponden a la forma clásica o tipo 1 de la enfermedad. Dos pacientes presentan duplicación del gen PLP, mientras en los dos casos emparentados se objetivó una mutación Thr42Ile del gen PLP1.

Conclusiones:

El índice de sospecha de EMP debe ir más allá de las formas clínicas características, incluyendo presentaciones más larvadas, en las que la evolución puede ser lenta y la regresión pasar desapercibida, remedando la clínica de una parálisis cerebral. Aunque no existe tratamiento eficaz, el diagnóstico de EMP permitirá ofrecer consejo genético y la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal.

TRASTORNO DE LA GLICOSILACIÓN: ¿CUÁNDO SOSPECHARLO?

Blanco Barca, O. ⁽¹⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽¹⁾; Rey Cordo, L. ⁽¹⁾; Amado Puentes, A. ⁽¹⁾; Melcón Crespo, C. ⁽¹⁾; Girós, M. ⁽²⁾

⁽¹⁾ *Hospital Xeral Vigo, Vigo*; ⁽²⁾ *Hospital Clinic, Barcelona*

Introducción:

Los defectos congénitos de la glicosilación son un grupo de enfermedades infrecuentes de herencia autosómica recesiva. Se producen como consecuencia de un defecto en la biosíntesis de la glicosilación de proteínas.

Caso Clínico:

Segunda hija de padres sanos y no consanguíneos, con retraso global del desarrollo, en la que se observa pliegue palmar único, dismorfia facial, nariz ancha, boca en carpa, retrognatía, pabellones auriculares displásicos, microcefalia, alteraciones dentarias con esmalte amarillo, malposición del segundo dedo del pie e hipotonía axial y periférica. Evolutivamente desarrolla epilepsia fármaco-resistente. En pruebas complementarias se objetiva déficit visual, hipoacusia bilateral, reflujo vesicoureteral y gran esplenomegalia. En resonancia magnética cerebral presenta retraso en la mielinización con hipoplasia difusa del cuerpo calloso. Se realiza estudio metabólico y cultivo de fibroblastos sin alteraciones; se descartan Pelizaeus-Merzbacher y delección del 18q mediante estudio genético y se realiza CGH-Array sin alteraciones. En estudio de isoformas de las sialotransferrinas se evidencia incremento de las formas tri y monosiliadas de la transferrina por lo que se establece el diagnóstico de trastorno congénito de la glicosilación, pendiente de tipificación.

Conclusiones:

Los defectos congénitos de la glicosilación constituyen un grupo de enfermedades en ocasiones infradiagnosticadas. Debe existir un alto índice de sospecha, más allá de las formas de presentación clásicas, que permita un diagnóstico precoz, con el fin de ofrecer consejo genético a las familias.

DEBUT DE ESCLEROSIS MULTIPLE EN NIÑA DE 7 AÑOS

Muñoz Cabeza, M. ⁽¹⁾; García García, L. ⁽²⁾; Gutiérrez Aguilar, G. ⁽¹⁾; Cuevas Cervera, J.L. ⁽¹⁾; Segado Arenas, A. ⁽²⁾; Quesada Trujillo, G.M. ⁽¹⁾; Ortiz Tardío, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital SAS de Jerez, Jerez de la Frontera; ⁽²⁾ Hospital Puerta del Mar, Cádiz

Introducción:

El debut de la esclerosis múltiple (EM) se produce en menos del 1% antes de los 10 años. La clínica es muy polimorfa, siendo las alteraciones visuales, sensitivas y la ataxia las manifestaciones más frecuentes.

Caso clínico:

Niña de 7 años que presenta cuadro de vértigos y ataxia con sensación de debilidad en miembros inferiores. Presentó un proceso febril la semana anterior. AP y AF: sin interés. Pruebas complementarias: Estudio microbiológico de LCR: negativos. Bandas oligoclonales en LCR: positivo. EEG: normal. RMN cerebral: lesiones en pedúnculos cerebelosos medios, además, lesiones en región medial derecha de cuerpo calloso, alrededor de los atrios ventriculares, corona radiada derecha y brazo posterior de la cápsula interna izquierda. A los 6 meses sufre recaída consistente en disartria y debilidad en miembro inferior derecho. En la RMN cerebral se visualiza aumento de la extensión de las lesiones que llegan a afectar a protuberancia. A los 25 meses de la última crisis, presenta afasia con clonías faciales, observándose en la RMN lesiones de sustancia blanca en los territorios ya descritos, con aumento del tamaño de éstas y afectación de nuevas estructuras. En las tres ocasiones presentó buena respuesta a esteroides con recuperación completa. Evolución: actualmente sigue tratamiento con Natalizumab, sin recaídas en un seguimiento a 16 meses.

Conclusiones:

La EM es una enfermedad con debut raro en niños menores de 10 años. Ante un primer episodio de encefalopatía, el diagnóstico diferencial resulta muy difícil, sobretudo con la encefalomiелitis aguda diseminada.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS CASOS DIAGNÓSTICADOS DE SÍNDROME DE WEST EN NUESTRO HOSPITAL

Pérez Fuertes, E.; Jiménez Marina, L.; González Santiago, P.; Reyes Martín, A.; París Bernardo, L.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcala de Henares, Madrid

Introducción:

El síndrome de West es un síndrome epiléptico caracterizado por la triada de espasmos infantiles, actividad hipsiarrítmica electroencefalográfica y deterioro psicomotor.

Objetivos:

Definir las características etiológicas,clínicas y la evolución de los pacientes diagnosticados de Síndrome de West en nuestro hospital.

Pacientes y métodos:

Estudio observacional, retrospectivo de los casos diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 15 años.

Resultado:

Se diagnosticaron 13 casos,10 de ellos varones, con edad media al inicio de los espasmos de 6,7 meses (1-18 meses) Se encontraron diagnósticos concomitantes en 3 (Síndrome de Down, Aicardi y Esclerosis tuberosa). Presentaban retraso psicomotor el 69,2%. Las pruebas complementarias (neuroimagen, metabólicas y genéticas) presentaban alteraciones en el 69,2%, fundamentalmente en la neuroimagen(61,5%). Respecto a la etiología predominaron los casos de origen secundario o sintomático, representando el 84,5%. En cuanto al tiempo de demora de inicio del tratamiento, en la mitad de los pacientes se demoró más de un mes, siendo el principal motivo el error diagnóstico. Respecto al tratamiento, recibieron ACTH 4 pacientes, resolviéndose los espasmos en menos de una semana y en menos de dos semanas la hispiarritmia. Recayeron 3 de ellos. El resto recibió Vigabatrina, cediendo las crisis en menos de una semana en 6 de ellos y la hipsiarritmia en 10 días en 5 de ellos, con recaídas en 4 casos.

Conclusión:

La mayoría de nuestros pacientes se trataban de un West de origen secundario. La mayoría presentaban retraso mental. La asociación de Síndrome de Down y esclerosis tuberosa se relacionó con buen pronóstico.

EPILEPSIA AUSENCIA- FANTASMA: UNA ENTIDAD INFRADIAGNOSTICADA

Miravet Fuster, E.; Rodríguez Vallinas, B.; Ivanovski, T.; Pons Rodríguez, M.; Grimalt Calatayud, M.A.; Ruiz Gómez, M.A.; Picó Fuster, G.

Hospital Son Espases, Palma de Mallorca

Introducción:

La Epilepsia generalizada idiopática con ausencias fantasma (EAF) es una entidad clínica infrecuente y controvertida dentro del amplio espectro de Epilepsias generalizadas idiopáticas.

Se caracteriza por la siguiente triada clínica: crisis de ausencia fantasma (CAF); crisis tónico clónicas generalizadas (TCG) y estatus de ausencia (EA). Las CAF son de muy corta duración (2-4 segundos) con alteración leve de la cognición, que resultan imperceptibles para el propio paciente y el observador. Las crisis TCG aparecen de forma tardía y aunque poco frecuentes son de gran ayuda para establecer el diagnóstico. El EA habitualmente se manifiesta con una discreta alteración de la cognición en forma de bradipsiquia, falta de concentración y atención que pueden durar horas y en ocasiones precede a las crisis TCG. Presentamos un caso clínico y la revisión de la literatura.

Caso Clínico:

Adolescente de 12 años, que acude a urgencias por episodios de somnolencia, apatía y bradipsiquia de 8-10 horas duración. Su madre refería que los episodios comenzaron hace 5 años con una frecuencia de 3-4 veces al mes. Como único antecedente de interés destacaba sospecha de TDAH con escasa respuesta a metilfenidato. Se valora por neurología infantil realizando EEG compatible con Epilepsia generalizada idiopática. Se inició tratamiento con Acido valproico con respuesta clínica y eléctrica excelente.

Conclusiones:

La EAF es una entidad infradiagnosticada porque tiene una baja expresividad clínica y electroencefalográfica. Para llegar a la sospecha es fundamental la historia clínica y la interpretación correcta de los síntomas.

ENCEFALITIS DE RASMUSSEN: A PROPÓSITO DE UN CASO

Benavent Casanova, O. ⁽¹⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾; Martínez Arias, E. ⁽¹⁾; García Clemente, A. ⁽¹⁾; Andrés Celma, M. ⁽¹⁾; Castelló Pomares, M.L. ⁽¹⁾; Ruiz-Falcó Rojas, M.L. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ⁽²⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad inflamatoria, progresiva y adquirida, que suele afectar a un solo hemisferio cerebral. Se caracteriza por epilepsia parcial continua (forma de estatus epiléptico parcial con mioclonías repetidas de un grupo muscular), hemiparesia y deterioro cognitivo progresivos

Caso clínico:

Presentamos el caso de una niña previamente sana, que a los 6 años de edad debuta con un estatus convulsivo con clonías en hemicuerpo izquierdo y síntomas autonómicos. Se practican estudios de imagen, neurofisiológicos y de laboratorio. Tras el episodio inicial la frecuencia de las crisis convulsivas se incrementa desde 1-2 cada 2 meses hasta 70 al día, precisando en varias ocasiones ingreso hospitalario. Asocia hemiparesia izquierda y deterioro cognitivo progresivo. La clínica y los resultados de las pruebas complementarias son sugestivos de una encefalitis de Rasmussen. Inicialmente se trata con anticonvulsivantes, pero dada su resistencia, se administra tratamiento con inmunoterapia y corticoterapia, hasta en 3 ocasiones. Ante el fracaso terapéutico, se practica hemisferectomía funcional derecha, tras la cual disminuye la frecuencia de las crisis a 3-4/día

Conclusiones:

La encefalitis de Rasmussen es una enfermedad rara, aunque hay que plantearse su diagnóstico ante un escolar sano que a los 6-8 años comienza con crisis motoras parciales de repetición farmacorresistentes, junto con un electroencefalograma y resonancia magnética compatibles. A propósito del caso, realizamos una revisión de los criterios diagnósticos y de los avances terapéuticos en esta enfermedad

CONVULSIONES NEONATALES FAMILIARES BENIGNAS MÁS ALLÁ DEL PERIODO NEONATAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

García Campos, O.; Sevilla Castellanos, M.I.; Sánchez García, S.; Morales Casado, M.I.; Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel, M.D.; Verdú Pérez, A.

Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Introducción:

Las convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB) son inusuales, siendo su incidencia de 14,4 por cada 100.000 recién nacidos vivos. Suelen aparecer al 2º o 3º día de vida como crisis clónicas o tónicas focales, existe antecedente familiar y se resuelven tras un periodo variable, generalmente en las 6 primeras semanas (68%). El desarrollo psicomotor suele ser normal, aunque en un 5-15% pueden presentar crisis convulsivas tardías no febriles.

Caso clínico:

Antecedentes familiares: Madre sana. Padre epilepsia en la infancia. Hermana de 3 años con crisis convulsiva única al 7º día de vida filiada como convulsión neonatal benigna. Antecedentes personales: Embarazo controlado sin patología intercurrente. Ecografías prenatales normales. Parto a término inducido por hidramnios. Cesárea por no progresión. Apgar 10/10. No reanimación. pH de cordón normal. Screening metabólico normal. Ingresada en Neonatología a los 8 días de vida por episodios de mirada fija, babeo, movimientos clónicos de miembros superiores e hipertonia con somnolencia posterior desde el 5º día de vida. Exploración neurológica normal salvo leve hipotonía axial. Se descarta causa metabólica-infecciosa. EEG y ecografía transfontanelar normales. Es diagnosticada de CNFB. A los 5 meses de vida ingresa por nueva crisis tónica generalizada con lateralización cefálica tras retirada de fenobarbital 20 días antes; actualmente tiene 14 meses y continúa con tratamiento antiepiléptico, sin nuevas crisis y neurodesarrollo normal.

Conclusiones:

Con nuestro caso queremos señalar la posibilidad de persistencia de CNFB más allá del 3º mes de vida, sin secuelas graves para el niño pero precisando uso de antiepilépticos durante más tiempo.

DOCTOR, MI HIJO HA VUELTO A ECHARSE LA SIESTA

Sáez Sánchez, A.; Ortega Rodríguez, M.; Onsurbe Ramírez, I.; Sanz Zafrilla, E.; Cerdán Oncala, S.; González Castillo, M.L.; García Morcillo, B.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete

Introducción:

La excesiva somnolencia diurna (ESD) se describe como la incapacidad de permanecer despierto y alerta durante el período de vigilia, y/o una duración excesiva del episodio de sueño nocturno, que interfiere en la calidad de vida del paciente.

Caso clínico:

Varón, 8 años, que presenta en el último mes, astenia y ESD invalidante. Asocia ptosis palpebral bilateral, más intensa por las tardes. Refieren irritabilidad, con menor atención y capacidad de concentración. No pérdida del tono postural en bipedestación. Sueño nocturno normal: pesadillas ocasionales, no alucinaciones hipnagógicas. No ingesta de tóxicos. Exploración física normal. TC craneal, polisomnografía y EMG normales. Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina <1. EEG de latencias múltiples del sueño: hipersomnia caracterizada por irrupción en vigilia de sueño REM, indicativa de trastorno del SREM, tipo narcolepsia. HLA narcolepsia: DR15, DQ6. Se decide inicio de tratamiento con metilfenidato. Evoluciona con hipersomnia diurna y empeoramiento del rendimiento escolar.

Discusión:

La narcolepsia es una enfermedad crónica, infradiagnosticada e infrecuente, caracterizada por una regulación anormal del ciclo sueño vigilia, originando ESD. Se asocia con cataplejía y otros fenómenos del sueño REM, como parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

La presentación clínica puede ser muy variable, lo cual dificulta el diagnóstico; en nuestro caso, por la ptosis palpebral y la fatigabilidad, inicialmente se planteó el diagnóstico diferencial con Miastenia gravis juvenil, que fue descartada por EMG y anticuerpos negativos.

Esta patología precisa un abordaje integral, que incluya un diagnóstico correcto, tratamiento farmacológico y no farmacológico, así como, ajustes en el entorno del niño.

FORMAS CLINICAS DE DISCINESIAS PAROXISTICAS EN LA INFANCIA: CORRELACION CON LOS ESTUDIOS MOLECULARES EN DOS FAMILIAS

Mosquera Gorostidi, A.; Andrés Sesma, C.; Gembero Esarte, E.; Aguilera Albasa, S.; Yoldi Petri, M.E..

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Introducción:

Las discinesias paroxísticas (DP) presentan amplia heterogeneidad clínica. Estudios moleculares recientes permiten su reclasificación. Presentamos dos familias con DP, con clínica y genética diferentes.

Caso1. Niña de 5 años, epilepsia occipital benigna desde los 5 meses de edad, desarrollo psicomotor normal. Asociaba desde hacía dos años episodios de movimientos coreoatetósicos en EEII con caída, movimientos guturales y afasia, durante 2-5 minutos, tras esfuerzo físico o cansancio. Presentó dos episodios de ataxia severa autolimitada. CI medio-bajo, con dificultades de atención. Padre con migraña hemipléjica asociada a esfuerzo físico. RM y SPECT cerebrales, normales. El estudio molecular demostró mutación 649dupC (genPRRT2, exón 2), compatible con Discinesia Paroxística Cinesigénica(DPC). Actualmente parcialmente controlada con carbamacepina.

Caso2. Niña de 3 años con episodios de pérdida de tono más distonía de ESI y somnolencia, durante 20 minutos, desencadenados por cansancio. Madre con Discinesia Paroxística No Cinesigénica(DPNC) y múltiples familiares afectados en rama materna. EEG y bioquímica de LCR normales. El estudio genético constató mutación p.Ala7Val (genPNKD, exón 1, posición 20) en heterocigosis. Actualmente tratamiento con diazepam, asintomática. Familiares con misma mutación.

Conclusiones:

Las DP constituyen un grupo heterogéneo, donde la clínica, la historia familiar y el estudio molecular determinan el diagnóstico. Las DPC, producidas tras movimientos repentinos o cambios de velocidad, están relacionadas con mutaciones del gen PRRT2(cromosoma 6), causante también de migraña hemipléjica, ataxia episódica, convulsiones benignas de la infancia y convulsiones infantiles asociadas a coreoatetosis. Mutaciones en el gen PNKD son las causantes de DPNC, estando los episodios relacionados con el alcohol, la cafeína y el estrés.

SÍNDROME DE DELECCIÓN DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 10

Pérez Fuertes, E.; Jiménez Marina, L.; González Santiago, P.; Gómez Carrasco, J.Á.

Hospital universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Introducción:

La incidencia de anomalías cromosómicas en la población general es del 0.5%. Las deleciones terminales del brazo largo del cromosoma 10 comparten características comunes: retraso mental, fenotipo peculiar, trastornos del comportamiento y , menos frecuentemente, anomalías cardíacas y genitourinarias.

Caso clínico:

Mujer remitida a consultas de Neuropediatría a los 4 años por lento desarrollo psicomotor y microcefalia. Respecto a los antecedentes familiares la madre ha presentado también un lento desarrollo psicomotor con fenotipo peculiar. Como datos relevantes en sus antecedentes referir un nacimiento a término con crecimiento intrauterino retardado, con curva ponderoestatural lenta posterior. La adquisición de los hitos motores había sido lenta, dentro de los límites normales, con retraso en la adquisición del lenguaje. En la exploración en la primera consulta se observa microcefalia y estrabismo con fenotipo similar al materno. Posteriormente ha presentado dificultades de aprendizaje, con déficit de atención y actitud hipercinética precisando tratamiento con Metilfenidato. Los estudios complementarios (neuroimagen, metabólicos y genéticos iniciales) no demostraron alteraciones, siendo remitida a consultas de Sindromología, donde estuvo en seguimiento durante años. Finalmente mediante técnicas de Arrays se detectó una deleción terminal de la región distal de brazos largos del cromosoma 10. Los estudios cardiológicos y renales han sido normales.

Conclusiones:

En el 100% de los pacientes existe retraso psicomotor y entre el 60-68% retraso del crecimiento postnatal. La investigación de este tipo de patologías y la publicación del mayor número de casos posible es de gran importancia para su conocimiento general así como de sus problemas asociados.

DELECIÓN 3P12: UNA APROXIMACIÓN AL FENOTIPO

Blanco Barca, M.Ó.; Amado Puentes, A.; Melcón Crespo, C.; Pereiro Fernández, S.; Vázquez Cancela, M.; Repáraz Andrade, A.

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

Introducción:

El síndrome de delección 3p se caracteriza por retraso en el crecimiento y discapacidad intelectual, pudiendo asociar rasgos dismórficos. Se han descrito múltiples variante génicas asociadas a este síndrome, siendo la más frecuente la delección de la banda 3p25. El espectro clínico varía en función del tamaño de la delección.

Caso Clínico:

Paciente de 4 años con antecedente de hipotiroidismo congénito de causa no filiada, a estudio por trastorno conductual. Presenta sintomatología TDAH, con dificultad global en el aprendizaje y dificultades para la comunicación verbal y no verbal, diálogo monotemático sobre intereses restringidos, mala tolerancia a cambios de hábitos, dificultad para las relaciones sociales y frecuentes rabietas. En la exploración física destaca torpeza motora con disdiadococinesia, excesiva timidez, grafismo pobre, tono de voz inadecuado, prosodia peculiar, actitud inapropiada y dificultad para la relajación. Se descarta X frágil y se realiza CGH-Array que evidencia una delección intersticial en el cromosoma 3 citobanda p12.3p12.2, de 690.71 Kb, a nivel del gen OMIM ROBO1.

Conclusiones:

En nuestro caso no se ha objetivado el fenotipo físico característico del síndrome de delección 3p, si bien debemos tener en cuenta que la delección más frecuente descrita es la 3p25. No obstante, se ha hallado un fenotipo conductual similar. Al igual que en otros casos de afectación del OMIM ROBO1 se han observado dificultades en el aprendizaje. El hipotiroidismo congénito podría asociarse a esta delección, en el marco de un trastorno de base sindrómica, si bien no hemos encontrado referencias que lo apoyen.

INCIDENCIA DEL TRASTORNO DE APRENDIZAJE PROCEDIMENTAL EN CONSULTA: LA IMPORTANCIA DE SU BUSQUEDA

Mosquera Gorostidi, A.; Granados Rodríguez, D.; Martín Contero, C.; Yoldi Petri, M.E.; Aguilera Albesa, S.

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Introducción:

El concepto de trastorno de aprendizaje procedimental o no verbal (TAP) engloba dificultades de coordinación motora, cognitiva y social.

Objetivo y método:

Describir las características clínicas, perfil cognitivo y farmacoterapia de los pacientes con TAP tras aplicar los criterios propuestos por Crespo-Eguílaz y Narbona (2009), en 432 pacientes consecutivos en cuatro años, cuyo motivo de consulta fue torpeza motora, dificultades de aprendizaje y/o de atención.

Resultados:

El 10% cumplían criterios TAP (n=44): psicomotricidad deficitaria (100%), dificultades específicas de aprendizaje (95%), TDAH (91%), problemas en relaciones sociales (86%), praxias constructivas bajas (70%), y CIV>CIM (61%). El 52% fueron varones, con edad media de 9 años (4-14). Consultaron por dificultades de aprendizaje (52%), de atención (32%) o torpeza motora (16%). Esto contrasta con que el 81% cumplían criterios DSM-IV-TR para TDAH inatento y 9% para TDAH combinado. El 65% recibieron metilfenidato y el 14% atomoxetina, con respuesta favorable en 48%, sin diferencias entre fármacos. El perfil cognitivo incluyó WISC-IV (media CV104, sd12; RP94, sd14; MT95, sd13; VP88, sd13) o WISC-R (CIV100, sd13; CIM80, sd14). La diferencia CIV>CIM observada en WISC-R se refleja en WISC-IV como CV>VP.

Conclusiones:

Los criterios clínicos para TAP propuestos son útiles para la orientación clínica y terapéutica de este subgrupo de niños. Si no se detectan, se diagnostica un problema parcial y no se previenen otras patologías asociadas. Es preciso afinar el perfil cognitivo, emocional y social, al diagnóstico y durante la evolución, y reforzar terapias psicopedagógicas específicas, ya que la respuesta a psicofármacos es variable.

REVISIÓN DE LOS CASOS DE PSEUDOTUMOR CEREBRI EN LA ÚLTIMA DÉCADA

Mosquera Gorostidi, A.; Iridoy Zulet, M.; Yoldi Petri, M.E.; Aguilera Albesa, S.

Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona

Introducción:

El Pseudotumor Cerebri (PTC) se reconoce secundario a etiologías diversas. El retraso diagnóstico favorece secuelas sensoriales, y aún no hay consenso para el tratamiento.

Objetivos y métodos:

Se recogieron características clínicas, procedimiento diagnóstico-terapéutico y evolución de 12 pacientes con PTC en diez años. Se definió PTC como presión intracraneal $>25\text{cmH}_2\text{O}$ por punción lumbar (PL), y neuroimagen sin lesión ocupante de espacio.

Resultados:

Doce niños (media 10 años, SD 3,4), 90% mujeres, todos con normopeso. El 8% recibía hormona del crecimiento y el 8% corticoides. Los síntomas comenzaron entre 1-365 días antes del diagnóstico, predominando cefalea holocraneal diurna (66%), diplopia (8%) y baja visión (8%). El 17% estaban asintomáticos. Todos presentaban papiledema (17% unilateral). Los potenciales visuales (PEV) estaban alterados en 1/3 y 1/6 mostraban actividad epileptiforme. La RM cerebral fue normal en 11/12, un paciente mostró lesión desmielinizante focal. Tres presentaron serología positiva para *Mycoplasma pneumoniae*, uno de ellos recurrió un año tras resolución. La PL fue diagnóstica en 100% (PIC media 36 cmH₂O; SD 10), con mejoría en 67% tras la primera. El número de PL fue dos (42%), tres (17%) y cinco (17%). El 42% recibieron acetazolamida y de éstos 50% requirieron prednisona, con respuesta satisfactoria. El 67% remitió en 6 meses y 33% en 12 meses, con agudeza visual normal.

Conclusiones:

Es preciso tener en cuenta el origen parainfeccioso en el PCT, y la posibilidad de recurrencia. La alta respuesta al tratamiento médico evita innecesarias PL repetidas

PANEL 4

LEUCODISTROFIA CON SUSTANCIA BLANCA EVANESCENTE: EXPANDIENDO EL FENOTIPO DE LAS MUTACIONES DE EIF2B4

Fernández, A.L.; Martín Fernández Mayoralas, D.; Fernández Jaén, A.; Jiménez De La Peña, M.; Castellanos, M.

Hospital Universitario Quirón, Madrid

Introducción:

La leucodistrofia con sustancia blanca evanescente es una enfermedad neurodegenerativa de carácter autosómico recesivo causada por mutaciones diferentes en cualquiera de los cinco genes que codifican las cinco subunidades del factor de iniciación de la traducción eIF2B.

Caso clínico:

Niña de 4 meses que acude a la consulta por hipotonía. Es la 4ª hija de padres consanguíneos. No antecedentes familiares de relevancia. Sostén cefálico levemente tardío (hacia los dos meses de vida). Actualmente presenta marcada hipotonía de predominio axial, reflejos miotáticos normales. No clonus. Reflejo cutáneo plantar flexor. Mirada viva con buena persecución visual. Perímetro craneal normal. Todas las analíticas solicitadas normales. RM cerebral: afectación de sustancia blanca infra y supratentorial, mayor afectación de sustancia blanca profunda cerebelosa, pedúnculos cerebelosos medios y fibras subcorticales ténporo-occipitales. Marcada afectación del haz piramidal tronco-encefálico. Espectroscopía: clara disminución del pico de n-acetil aspartato. Estudio de tensor de difusión: ausencia de mielinapor encima de las cápsulas internas. Estudio genético de mutaciones del gen eIF2B: mutación p.Y440C en el exón 12 del gen EIF2B4 en homocigosis.

Conclusiones:

Los casos precoces y graves de leucodistrofia con sustancia blanca evanescente se deben habitualmente a una mutación del gen EIF2B5. En este caso, la presencia de la mutación descrita en EIF2B4 (que, hasta donde conocemos, no está descrita en la bibliografía), constituye un nuevo hallazgo que nos invita a realizar la secuenciación de todos los genes implicados en la enfermedad.

NUEVA MUTACIÓN DEL GEN MECP2 EN EL SÍNDROME DE RETT. CASO CLÍNICO Y HALLAZGOS RELEVANTES

Solache Fernández, L. ⁽¹⁾; Ruiz Gómez, M.A. ⁽¹⁾; Pons Rodríguez, M. ⁽²⁾; Miravet Fuster, E. ⁽¹⁾; Rosell Andreu, J. ⁽¹⁾; Heine Suñer, D. ⁽¹⁾; Figuerola Mulet, J. ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca; ⁽²⁾ Hospital de Manacor, Manacor, Palma de Mallorca

Introducción:

Describimos una nueva mutación de MeCP2 en una paciente con síndrome de Rett.

Caso clínico:

Niña de 4 años con retraso global del desarrollo y microcefalia no evolutiva desde los 9 meses.

Antecedentes familiares y personales:

Primera hija de padres consanguíneos en segundo grado, sanos.

Gestación sin incidencias, parto a término, eutócico. Apgar: 9-10, pH 7,4. Peso elevado para su edad gestacional de 3.690g

Ictericia neonatal no inmune.

Controlada en Cardiología por vaso anómalo bronquial sin repercusión clínica.

Desarrollo psicomotor:

Sedestación a partir de los 2 años, bipedestación a partir de los 3 años y medio. Ausencia de lenguaje, no capacidad de empatía, manipulación de objetos no propositiva.

Exploración física:

Microcefalia con braquicefalia, movimientos disquinéticos de extremidades superiores. Recibe tratamiento con anticomiciales por episodios de desconexión desde los 2 años

Exploraciones complementarias relevantes:

Orina: Guanidín acetato elevado en tres determinaciones, control posterior y niveles sanguíneos normales.

LCR: Aumento de valina y disminución de 5 hidroxindolacético

Serie ósea: Bandas de estrés, escoliosis, pies cavos y coxa vara

RMN craneal (seriadas desde los 2 años) atrofia cerebral y dilatación quística del espacio subaracnoideo temporal

EEG hipovoltados, enlentecidos sin claras anomalías epileptiformes

Estudios genéticos: Negativo para Síndrome de Angelman, arrays-CGH normales, secuenciación de MeCP2 con cambio en heterocigosis en la secuencia del exón 3: c.A259G que produce un cambio en la proteína p.I87V.

Discusión:

Se trata de una mutación no descrita anteriormente en una paciente gitana y Síndrome de Rett que produce un cambio de aminoácido en la proteína codificada por MeCP2.

SINDROME DE KOOLEN DE VRIES. ALTERACION DE LA BANDA 17Q21.31. (GEN KANSL1). A PROPÓSITO DE DOS CASOS CON FENOTIPOS NO DESCRITOS

López Martínez, C.; Prieto Oreja, L.

Policlínica Adrea Regina, Algeciras

Introducción:

El Síndrome Koolen-De Vries (SKDV) se caracteriza por una alteración que afecta al gen KANSL 1. Hay descritos 58 casos a nivel mundial, Por lo que a descripción de nuevos fenotipos tiene una elevada relevancia. Fenotípicamente se identifica con discapacidad intelectual, hipotonía, carácter amigable-agradable, y fascies distintivas.

Objetivo:

Presentamos nuevos fenotipos del SKDV no descritos y analizamos las diferencias fenotípicas encontradas con los descriptores genéticos establecidos

Casos clínicos:

Caso 1: Paciente de sexo masculino de 5 años de edad, sin fascies características, delección de 185,4 Kb en la banda 17q.21.31 que afecta al gen KANSL 1. Solamente se expresa fenotípicamente la presencia de hipotonía, frente amplia y carácter amigable-apacible. Además presenta microtia bilateral y distrofia de bastones-conos, ambas características no descritas aún asociadas al SKDV. Sin alteraciones neurológicas.

Caso 2: Paciente de sexo masculino de 3 años y seis meses, con retraso madurativo no significativo y angiomas en cara, carácter apacible-amigable y frente ancha. Sin fascies características. No presenta otros rasgos fenotípicos asociados al SKDV. Delección de 136,4 Kb a nivel de la banda 17.q,21,31, también con afectación del gen KANSL 1

Conclusión:

El SCDV se identifica con un fenotipo neurológico característico que hemos comparado con los descriptores ya establecidos. En nuestro caso los fenotipos neurológicos hallados no se corresponden como típicos del síndrome por lo que su conocimiento es especialmente importante desde el punto de vista clínico

SÍNDROME DE PHELAN-MCDERMID, UNA CAUSA DE AUTISMO SINDRÓMICO

Fernández Ramos, J.; López-Laso, E.; Camino León, R.; Aguilar Quintero, M.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Introducción:

El síndrome de Phelan-McDermid es un trastorno genético de incidencia desconocida debido a la delección del cromosoma 22q13.3. Se caracteriza por hipotonía neonatal, retraso psicomotor, con mayor afectación en el lenguaje, crecimiento acelerado y rasgos dismórficos menores. Pueden presentar rasgos autísticos con estereotipias de mordeduras de objetos y un umbral elevado para el dolor. Presentamos un caso de este raro síndrome.

Caso Clínico:

Varón de 27 meses remitido por sospecha de trastorno de la comunicación social. Antecedentes familiares sin interés. Antecedentes personales: embarazo y parto normales, no enfermedades de interés. A los 12-18 meses refieren regresión psicomotora con pérdida del lenguaje (decía 5-10 palabras) y del juego imitativo. Actualmente presenta retraso madurativo global con mayor afectación en áreas cognitiva y personal/social. Exploración física: Peso y talla normales. No rasgos dismórficos. Buen contacto ocular, no atiende órdenes sencillas, no iniciativa para entablar contacto con sus pares, estereotipias (tendencia a morderse antebrazo). Fuerza normal, hipotonía global leve, reflejos miotáticos y cutáneo-plantares normales. No ataxia. Estudio genético: delección en heterocigosis de 22q13.3. Estudio de los padres negativo.

Comentarios:

El síndrome de delección 22q13 o de Phelan-McDermid se caracteriza por hipotonía y retraso psicomotor en los primeros años de vida, sin embargo con frecuencia puede presentarse como una forma de autismo sindrómico. Características físicas, como el hipercrecimiento o rasgos dismórficos menores, y características comportamentales, nos pueden sugerir el diagnóstico.

DILATACIÓN DE LOS ESPACIOS PERIVASCULARES E HIPERSEÑALES EN T2 EN LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL: HALLAZGO RADIOLÓGICO ASOCIADO CON EL SÍNDROME DE DELECIÓN 6P25. A PROPÓSITO DE UN CASO

López Lafuente, A. ⁽¹⁾; Llanos Alonso, N. ⁽¹⁾; Polo Antúnez, A. ⁽¹⁾; García-Navas, D. ⁽¹⁾; Hernández Martín, R. ⁽¹⁾; Vera Torres, M. ⁽¹⁾; Peña, M.D. ⁽¹⁾; Lozano, J.A. ⁽¹⁾; Rodríguez-Revenga, L. ⁽²⁾; Madrigal, I. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clinic, Barcelona.

Introducción:

El síndrome de delección 6p25 (OMIN#612582) es un síndrome de delección de genes contiguos en el cual la haploinsuficiencia FOXC1 juega un papel primordial. Las principales características clínicas son hipotonía, retraso psicomotor, discapacidad intelectual, pérdida auditiva, anomalías oftalmológicas, cardíacas y craneofaciales. Los principales hallazgos en la imagen del SNC son: hidrocefalia (ventriculomegalia), hipoplasia del cerebelo (malformación de Dandy-Walker), troncoencéfalo y anomalías del cuerpo calloso. Dado los pocos casos descritos en la literatura se desconoce la evolución y el pronóstico de estos niños.

Caso clínico:

Niño de 10 años, en seguimiento desde los 4 años por macrocefalia con braquicefalia y frente prominente, hipertelorismo, déficit visual (hipermetropía, estrabismo) y torpeza motora con hiperlaxitud (previamente hipotonía y retraso del lenguaje). CI normal. Antecedentes familiares: Dos hermanas fallecidas a los 5 meses con sospecha de enfermedad neurodegenerativa e informe anatomopatológico de encefalopatía espongiiforme (sin macrocefalia, con hipertelorismo e hipotonía; una estridor laríngeo, otra nistagmus). Madre fallecida por autolisis. Padre sano, PC P90-97. Todos los estudios han sido siempre negativos excepto las resonancias cerebrales que presentan un llamativo aumento de los espacios perivasculares en la sustancia blanca y algunas lesiones desmielinizantes periventriculares estáticas. CGH-Array: Delección terminal 6p25.3p25.2, de 2,97 Mb. Estudio genético paterno pendiente. Estudio cardiológico: insuficiencia mitral leve.

Conclusiones:

Enfatizar la importancia de los estudios genéticos (CGH-Array) en niños sin diagnóstico con lesiones en la sustancia blanca cerebral. Las imágenes cerebrales que presenta nuestro paciente no son las típicas de este síndrome, pero están descritas y debemos conocerlas ya que pueden ayudarnos a sospechar al diagnóstico.

USO RACIONAL DE LA HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARADA (CGHA) EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Casellas Vidal, D. ⁽¹⁾; Ruiz Fernández, M. ⁽²⁾; Serra Amaya, C. ⁽³⁾; García González, M.D.M. ⁽¹⁾; Obón Ferrer, M. ⁽²⁾; Pérez Álvarez, F. ⁽¹⁾; Mayol Canals, L. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Dr Josep Trueta, Girona; ⁽²⁾ Área de Genética Clínica y Consejo Genético. Laboratorio ICS Girona Hospital Universitario de Girona Dr Josep Trueta, Girona; ⁽³⁾ UTAE. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Barcelona

Introducción:

Aunque se propone el CGHa como primera línea diagnóstica en la discapacidad intelectual (DI), el contexto actual de restricción económica limita su aplicación en la práctica diaria. A partir del 2012 incorporamos el CGHa en nuestros protocolos incluyendo aquellos casos que cumplen criterios de un checklist elaborado en base a los criterios descritos por Vries (2001).

Objetivos:

Evaluar la potencia diagnóstica del CGHa en base al checklist.

Material y métodos:

Se realizó CGHa en pacientes con DI no filiada por estudios convencionales cumpliendo al menos dos criterios: retraso mental o del desarrollo intrauterino y/o postnatal, dismorfia, malformaciones o historia familiar de DI no filiada.

Resultados:

Seleccionamos 16 pacientes. En 2 casos el cariotipo fue desequilibrado (12,5%). En los 14 restantes se realizó CGHa. En 5 casos (35,7%) se encontraron anomalías patológicas, en un caso se detectó una variante de significado incierto y el resto fueron negativos. El rendimiento del CGHa versus cariotipo fue 3 veces superior. En un caso el cariotipo evidenció una traslocación de novo aparentemente balanceada con CGHa normal.

Conclusiones:

El rendimiento diagnóstico es superior a los resultados publicados, aunque trabajábamos con un grupo de pacientes previamente seleccionados. Las limitaciones del CGHa frente patologías diferentes de ganancias y pérdidas de material o mosaicos de bajo índice porcentual hacen que no podamos olvidarnos de técnicas como el cariotipo convencional. La aparición de CNVs de significado incierto es un problema importante con el que nos enfrentamos en la práctica clínica y un reto para el consejo genético.

SÍNDROME DE HIPERCRECIMIENTO POR DUPLICACIÓN 15Q26: DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Gallego De La Sacristana López-Serrano, D.; Calero Cortés, S.M.; Torres Torres, M.C.; Domínguez Hidalgo, L.; García Bermejo, A.; Erazo Galarza, P.E.

Hospital General Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real

Introducción:

El síndrome de hipercrecimiento por duplicación en cromosoma 15q ocurre por aumento de dosis genética de IGF1R, debido a repetición de la región 15q26.1-qter. Se caracteriza por macrosomía fetal, asociando frecuentemente dismorfismo facial, craneosinostosis, deformidades toraco-espinales, dedos de pies y manos alargados, cardiopatías y uropatías congénitas. Existe mayor predisposición a desarrollar tumores, como el nefroblastoma.

Caso clínico:

Describimos el caso de un niño de tres años que ingresó al nacer por hipotonía, dificultades severas de alimentación y estridor inspiratorio. Longitud de recién nacido en percentil >90. Peso y perímetro craneal normales. El estudio genético (cariotipo, estudio molecular MLPA de regiones subteloméricas y FISH), reveló delección-duplicación terminal *de novo* en cromosoma 15, a partir de citobanda 15q.26. Las dificultades de alimentación y el estridor mejoraron evolutivamente. Rasgos faciales dismórficos: rostro triangular y alargado, pabellones auriculares de implantación baja, malalineación dental, *pectus excavatum*, y dedos de manos y pies alargados. Riñones en herradura, sin datos de reflujo ni de malignización hasta la fecha. La RMN cerebral fue normal. Desarrollo psicomotor patológico: inicio de marcha autónoma a los 2 años y 9 meses, con marcada hipotonía global. A los 3 años, aún no emite palabras, utiliza lenguaje de signos. El crecimiento postnatal cursa en percentiles >90 de talla y peso.

Conclusión:

El síndrome de hipercrecimiento por duplicación-delección en región 15q terminal (detectable en cariotipo), debería investigarse en niños con asociación de hipercrecimiento, retraso psicomotor y rasgos dismórficos faciales y de miembros. Es importante el seguimiento para descartar desarrollo de patología tumoral.

PROBLEMATICA DEL SUEÑO Y LA CONDUCTA EN EL SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS (SSM). A PROPOSITO DE UN CASO

Vaquero Garrido, M. ⁽¹⁾; García Ouiza, A. ⁽²⁾; Poch Orive, M.L. ⁽²⁾; Farfán Orte, T. ⁽³⁾; Maraví Álvarez, P. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Servicio de Neurología en Hospital San Pedro, Logroño; ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro, Logroño

Introducción:

El SSM suele producirse por delección en la región 17p.11.2, o por mutación puntual en el gen RAI1, alojado en ese mismo locus. Los reordenamientos familiares, aunque raros, están descritos, asociados a mutaciones por proximidad (gen PMP22), causando neuropatía hereditaria (NHPP), o (NHSM-CMT A1) si se produce una duplicación. Su incidencia es de 1/15.000, presentando manifestaciones físicas, del desarrollo y conductuales típicas. Las alteraciones del sueño toman gran importancia para el niño y sus familiares, siendo un problema fundamental a considerar.

Caso clínico:

Varón de 30 meses, nacido a término, PRN 2700 g, PC 42 cm, Apgar 9/10. Segundo hijo de padres consanguíneos (primos hermanos). Familiar directo con retraso madurativo neonatal e imposibilidad para iniciar deambulación (desconocen la causa). Episodios de cianosis y regurgitación tras las tomas, hipotonía generalizada, posteriormente conductas autolesivas, irritabilidad, estereotipias, trastorno del sueño, fenotipo peculiar, retraso generalizado del desarrollo y sordera de transmisión unilateral. Estudio genético positivo para SSM. Mejoría de la conducta y aprendizajes al mejorar el sueño.

Conclusiones:

El SSM engloba multitud de manifestaciones, siendo la problemática del sueño (alteración del ritmo circadiano secretor de Melatonina), el más limitante para el desarrollo, aprendizajes y conducta del niño, así como para la convivencia familiar. El control de este único y limitante síntoma, mejora varias manifestaciones conductuales y del desarrollo, por lo que debe considerarse primordial en el tratamiento de estos niños.

XQ28 DUPLICATIONS INCLUDING *MECP2* IN FEMALES: TWO NEW CASES CONFIRMING A BROAD PHENOTYPIC SPECTRUM.

San Antonio-Arce, V.; Fenollar Cortés, M.

Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid

Loos-of-function mutations of the *MECP2* gen are the cause of most cases of the well known Rett syndrome in females. On the other hand, gain of dosage of *MECP2* seems to be responsible for the clinical features in Xq28 duplications including this gen. The *MECP2* duplication syndrome constitutes a distinct phenotype in males characterized by infantile hypotonia, mild dysmorphic features, severe to profound mental retardation with absent or minimal speech, epilepsy, recurrent infections, progressive spasticity, ataxia, autism or autistic features, and, in some cases, developmental regression. Most cases are inherited, and in most cases the Xq28 duplication is located in the X-chromosome itself. Female carriers of a heterozygous duplication were thought to be unaffected due to the near 100% skewing of X chromosome inactivation (XCI) with the abnormal X chromosome preferentially inactivated. However, a small number of cases of affected females have been reported, due both to X-autosome translocations and to duplications located in one the X-chromosomes and random XCI. The phenotypic spectrum in these cases seems to be very broad, ranging from a severe phenotype similar to this described in males with *MECP2* duplication syndrome, sometimes associated with signs of Rett syndrome, to a milder phenotype with milder developmental delay with walking and speech development, variably associated with some features observed in males with *MECP2* duplication syndrome or classic Rett signs. We present clinical and molecular data on two females with Xq28 duplication including the *MECP2* gene representing the two extremes of this broad phenotypic spectrum.

DIFICULTAD DE APRENDIZAJE EN LA SORDERA CONGÉNITA. SÍNDROME DE PENDRED. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Vaquero Garrido, M. ⁽¹⁾; García Ouiza, A. ⁽²⁾; Poch Orive, M.L. ⁽²⁾; Farfán Orte, T. ⁽³⁾; Mariví Álvarez, P. ⁽³⁾; Domínguez Garrido, E. ⁽⁴⁾; Cervera Acedo, C. ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neurología. Hospital San Pedro. , Logroño; ⁽²⁾ Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro, Logroño; ⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro, Logroño; ⁽⁴⁾ Unidad de Diagnóstico Molecular. Riojasalud, Riojasalud

Introducción:

El síndrome de Pendred es una de las causas mas frecuentes de sordera congénita neurosensorial sindrómica (7.5%), con herencia autosómica recesiva y expresividad clínica variable. Causado por mutación del gen SLC 26A4, genera alteración funcional de la proteína Pendrina, localizada en el oído interno, tirodes y células renales.

Caso clínico:

Niña de 24 meses sin antecedentes clínico-obstetricos relevantes, abuelo materno con hipoacusia desde la infancia. Derivada a consulta por retraso en la adquisición del lenguaje, diagnosticada de sordera neurosensorial bilateral, (OI- V), paliada con audífonos. Durante el seguimiento, agravamiento lingüístico, pobre interacción social, trastorno conductual y fenotipo peculiar. Análisis con hormonas tiroideas, cariotipo, ecografía tiroidea y abdominal normales. RMN oído medio presenta malformación tipo Mondini. Estudio genético molecular, detecta dos cambios en heterozigosis, mutación puntual en el c.100 1+1G>A y delección de los exones 4 a 6 en gen SLC26A4. Hermano portador sano (heterozigoto para c.100 1+1G>A).

Conclusión:

Dada la variabilidad en la expresión clínica de este síndrome, frecuentemente no es diagnosticado hasta la edad escolar, cuando se hace evidente un retraso en los aprendizajes, generalmente asociado a alteraciones conductuales. La presencia de sordera neurosensorial prelocutiva con antecedentes familiares, debe hacernos sospechar esta patología, solicitando estudio genético. El diagnóstico precoz de la hipoacusia, favorece la rápida intervención audio-lingüística, mejorando la evolución del niño tanto en los aprendizajes como en sus relaciones sociales y con el medio.

RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO, HIPERLAXITUD Y DILATACIÓN DE RAÍZ AÓRTICA: TRISOMÍA 14Q23.1

Solaeche Fernández, L.; Ruiz Gómez, M.A.; Pérez Granero, A.; Rosell Andreo, J.; Figuerola Mulet, J.

Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca

Introducción:

Describimos una trisomía en la región 14q 23.1 afectando a la estructura del gen SIX 1 en una niña de 14 meses estudiada desde los 6 meses por retraso global del desarrollo, hipotonía, hiperlaxitud, hipopigmentación y dilatación de raíz aórtica.

Caso clínico:

Antecedentes personales

Gestación a término, antropometría normal. Hiperlaxitud bilateral de rodillas y displasia de caderas desde el nacimiento. Estancamiento ponderal con caída de perímetro cefálico desde los 4 meses, asociando retraso global del desarrollo.

Antecedentes familiares

Madre: hiperlaxitud

Exploración física

Fenotipo peculiar con hiperlaxitud, palidez cutánea y ojos azules. Hiperlaxitud global, genu recurvatum. Hipotonía global, ángulos pasivos aumentados. Dificultad para fijación de la mirada. Esterotipias de manos en línea media y protusión lingual. ROTs presentes. Resto de la exploración normal

Exploraciones complementarias de interés

RMN cerebral: Atrofia cerebral, lesiones en la sustancia blanca supratentorial bilaterales.

EEG: actividad de fondo irregular, brotes hipervoltados posteriores bilaterales sin claras anomalías epileptiformes

Ecocardiografía: Dilatación de raíz aórtica

Fondo ojo: Hipopigmentado

Cariotipo: normal, estudio genético Angelman/Padrer Willi negativos Arrays- CGH: trisomía segmentaria en 14q23.1 de aproximadamente 11,8kb que altera la dosis y/o estructura del gen SIX1

Conclusiones:

El gen SIX 1 pertenece a la familia de genes Homebox, esenciales durante el desarrollo embrionario. Hay estudios que vinculan su expresión durante el desarrollo de tendones de las extremidades, músculo esquelético y liso. La alteración cromosómica descrita podría ser la causante de la clínica de la paciente dado que el gen codifica factores de transcripción esenciales en el neurodesarrollo y desarrollo del músculo.

NIÑA CON DUPLICACIÓN MECP2

Lozano Pérez, R.M.⁽¹⁾; Villar Vera, C.⁽¹⁾; Alcantud Bertolín, A.⁽¹⁾; García Clemente, A.⁽¹⁾; Castelló Pomares, M.L.⁽¹⁾; Andrés Celma, M.⁽¹⁾; Roselló Piera, M.⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario, Valencia; ⁽²⁾ Hospital La Fe, Valencia

Introducción:

El síndrome de duplicación del gen MeCP2 (Cr Xp28) es una entidad que expresan principalmente los varones, caracterizada por retraso mental, ausencia del lenguaje, hipotonía e infecciones respiratorias. La epilepsia generalizada es muy frecuente. Fenotípicamente son normales.

Caso clínico:

Niña de 3 años remitida para seguimiento desde otra comunidad por Trastorno Generalizado del Desarrollo. Realizado Cariotipo (normal), X frágil (negativo). Sostén cefálico a los 8 meses, no gateo, deambulación a los 2 años con ayuda. Crisis epilépticas desde los 4 años consistentes en claudicación de la marcha con caídas al suelo. Resonancia cerebral y medular, EEG, EMG y análisis normales. Tratamiento con valproato y carbamacepina con escasa mejoría. Se cambia tratamiento a levetiracetam y valproato, añadiendo posteriormente lacosamida por persistencia de crisis parciales complejas con caídas frecuentes. EEG en sólo una ocasión muestra puntas derechas. Se implanta estimulador vagal por epilepsia refractaria al tratamiento. En el estudio Array CGH informan de duplicación de novo discontinua en Xp28 con afectación de 13 genes (MeCP2). Afectación cognitiva con lenguaje escaso y ausencia de control de esfínteres. Persisten las crisis atónicas, aunque de menor duración y severidad.

Conclusiones:

Se trata de una enfermedad genética ligada al X. Por ello los afectados suelen ser los varones y las mujeres las portadoras, por el proceso de inactivación del X mutado. En nuestro caso se trata de una niña con florido cuadro clínico, por tener activo en una proporción alta de sus células el cromosoma X afecto

FENOTIPO COGNITIVO- CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME PHELAN MCDERMID, A PROPÓSITO DE UN CASO.

Real Terrón, R.; Plácido Paías, R.; González Carracedo, M.J.; Sardina González, M.D.; Fernández-Burriel, M.

Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz

Introducción:

El síndrome Phelan McDermid se debe a la pérdida de material genético en el extremo terminal del brazo largo de un cromosoma del par 22, a nivel de la banda 22q13.3. La característica común de todos los afectados es la ausencia o mutación del gen SHANK3 que produce un retraso en el desarrollo en múltiples áreas, especialmente en la capacidad de hablar. Otras características son hipotonía neonatal, retraso mental moderado o severo, autismo y dismorfias menores.

Caso clínico:

Niño de 10 años con diagnóstico de trastorno generalizado del desarrollo, derivado para seguimiento procedente de otra unidad de Neuropediatría. No antecedentes familiares ni perinatales de interés. Desarrollo psicomotor normal hasta los 7-8 meses. Deambulación libre a los 17 meses. Retraso severo en la adquisición del lenguaje expresivo con retraso mental moderado y conducta autista. Exploración física normal, con rasgos dismórficos menores (epicantus, paladar alto, frente amplia, manos y pies grandes, orejas displásicas) y crecimiento normal. Realizado en etapa preescolar Cariotipo, estudio molecular de X- frágil, RMN craneal normales. Ante el fenotipo conductual característico y la ausencia de diagnóstico etiológico se solicita ArrayCGH con resultado: delección en 22q13.33 (síndrome Phelan McDermid) Estudio en los padres y hermana normales.

Conclusión:

En pacientes que reúnen las características del síndrome como hipotonía neonatal, retraso madurativo, ausente o grave deterioro del lenguaje, dismorfias menores, debe realizarse además de cariotipo, FISH para la región 22q13.3, CGH, MLPA o microarrays para detectar la delección.

IMPLANTACIÓN DEL USO DE LA TECNICA CGH-ARRAY EN LA CONSULTA DE NEUROPEDIATRÍA DE UN HOSPITAL SECUNDARIO: IMPACTO A NIVEL DIAGNÓSTICO

Andrés Bartolomé, A.; Arriola Pereda, G.; Mateo Martínez, G.; Pascual Bartolomé, E.; Losada Pajares, A.; Adrados Razola, I.; Nafría Prada, C.V.; López Andrés, N.; Asensio Ruiz, A.
Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara

Introducción:

La tecnología array mediante hibridación genómica comparativa (CGH-array) es capaz de detectar anomalías en el DNA no detectables mediante técnicas citogenéticas convencionales

Objetivos:

Evaluar si tras la implantación del uso de dicha técnica ha habido cambios a nivel diagnóstico de los niños ya estudiados previamente mediante otras técnicas. **Material.** Revisión de las historias clínicas de los niños a los que se les ha realizado CGH-array seguidos en la consulta de neuropediatría de nuestro hospital desde el año 2012 hasta 2014. **Resultados:** Se realizan CGH-arrays a un total de 26 niños. La mediana de edad en el momento de la realización de arrays fue de 1,5 años. El tiempo medio transcurrido desde el inicio del estudio y la realización de CGH-arrays fue de 4,5 años. Los motivos por los que se realizaron fueron: retraso cognitivo 61% (25% asocian síndrome epiléptico y 31% microcefalia), retraso psicomotor 23%, trastorno generalizado del desarrollo 7%. Se habían realizado pruebas de imagen previamente en todos los casos, estudio metabólico en 88% y a todos otras pruebas genéticas. Se detectaron alteraciones cromosómicas en 10 niños, detectándose 3 síndromes conocidos: Síndrome Jacobsen, Síndrome Pitt Hopkins y Síndrome de Williams.

Conclusiones:

Mediante la realización de arrays se llegó al diagnóstico etiológico en un 38,4% de los casos. Habría que plantearse si sería más efectivo la realización directa de CGH-Arrays en casos indicados.

APRAXIA OCULOMOTORA, AUTISMO Y DELECCIÓN 2P25.2

Real Terrón, R.; González Carracedo, M.J.; Plácido Paías, R.; Fernández Burriel, M.; Medina Gil, M.D.P.; Sardina González, M.D.

Hospital de Mérida, Mérida, Badajoz

Introducción:

Existen pocas publicaciones sobre la delección 2p25.2. Entre las características principales descritas se encuentra el retraso en el neurodesarrollo, fenotipo similar al síndrome de Angelman, retraso mental profundo y microcefalia.

Caso clínico:

Niño de 5 años controlado por trastorno generalizado del desarrollo. Embarazo controlado sin complicaciones con percepción disminuida de la movilidad fetal. Parto por cesarea a las 41 semanas por rotura uterina. Peso al nacimiento 3940 g. Apgar al nacimiento 4/7/9, requiriendo reanimación tipo III. La familia describe pobre contacto visual con ausencia de risa social en los primeros meses de vida. Marcha libre a los 18 meses. Juego simbólico adquirido sobre los 3 años. Exploración física: destacan rasgos dismórficos menores con epicantus, implantación baja del cabello, frente amplia, pliegue palmar simiesco y pectum carinatum, con peso, talla y perímetro cefálico en rango de la normalidad. Diagnosticado de apraxia oculomotora a los 10 meses y trastorno generalizado del desarrollo. Realizado cariotipo de alta resolución, potenciales evocados visuales y auditivos, RMN craneal, estudio cardiológico normales, así como despistaje en el gen NPHP1, descartando la mutación. En ArrayCGH se confirma delección 2p25.2, tratándose de mutación de novo (estudio de padres y hermana normal).

Conclusiones:

Describimos un paciente con autismo, apraxia oculomotora y rasgos dismórficos por delección en 2p25.2, detectada con ArrayCGH. Existen pocas publicaciones referidas a esta delección pero en ninguna de ellas consta la apraxia oculomotora como característica asociada, por lo que la identificación de nuevos casos puede hacer que se incluya este sintoma dentro del espectro clínico.

DELECIÓN 4P-, UNA ENFERMEDAD RARA

Lozano Pérez, R.M.; Villar Vera, C.; Ortega Sánchez, M.D.C.; Martínez Arias, E.; Castelló Pomares, M.L.; Andrés Celma, M.; Cuesta Peredo, A.; Fons Moreno, J.

Hospital Clínico Universitario, Valencia

Introducción:

El síndrome de Wolf Hirschhorn (SWH) se incluye dentro de las llamadas enfermedades raras. Incidencia 1/20000 nacimientos. Enfermedad genética por delección del brazo corto del cromosoma 4. La gravedad del cuadro depende de la extensión de genes delecionados y si es delección pura o translocación no balanceada. La zona mínima afecta común incluye WHSCR1 y WHSCR2.

Caso clínico:

Embarazo normal. Retraso del crecimiento intrauterino en semana 20. Amniocentesis 46 XX. Cesárea programada a las 31 semanas. Fenotipo de niña anómalo. Exploraciones complementarias normales salvo agenesia de riñón izquierdo y comunicación interauricular. A los 55 días convulsión tónico-clónica, precisando fenobarbital. RM cerebral y EEG normal. Estudio metabólico normal. Array CGH: delección causal 4p16.3p16.1. Translocación no balanceada 4-8. Diagnóstico Wolf Hirschhorn. Cariotipo de progenitores normal. A los 8 meses espasmos epilépticos tratadas con valproato y vigabatrina con control parcial. Ingresa en varias ocasiones por procesos infecciosos, asociando crisis convulsivas prolongadas. Se cambia tratamiento a valproato y levetiracetam con mejoría. EEG desestructurado y lentificado, asociando descargas punta-onda en área occipital derecha. Nutricionalmente presenta retraso del crecimiento, desnutrición y reflujo grave, precisando gastrostomía. Sospecha de sordera mixta. Retraso psicomotor con ausencia de lenguaje y sostén cefálico inconstante. Adecuado contacto, seguimiento y manipulación. Hermano de 1 año, sano. Estudio intraútero de SWH negativo.

Conclusiones:

El SWH es una entidad polimalformativa con dificultad para el crecimiento, retraso psicomotor e intelectual pero con constante desarrollo, asociando frecuentemente epilepsia. Gracias a las nuevas técnicas de diagnóstico genético se puede llegar al diagnóstico etiológico y consejo prenatal

PANEL 5

VALOR PRONÓSTICO DEL ARRAY-CGH EN PACIENTE CON SÍNDROME DE WESTAndreo Lillo, P. ⁽¹⁾; Carratalá Marco, F. ⁽¹⁾; Galán Sánchez, F. ⁽²⁾⁽¹⁾ Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante; ⁽²⁾ Centro de Genética Humana, Alicante**Introducción:**

El síndrome de West se caracteriza por la triada clásica de espasmos infantiles, hipsarritmia y retraso o detención del desarrollo psicomotor durante el primer año de vida. El pronóstico es grave, con un 5 % de mortalidad, 90 % de retraso mental, 60% de evolución a otro síndrome epiléptico y más del 50% de secuelas neurológicas motoras y neuropsicológicas significativas, siendo determinante su etiología.

Caso clínico:

Paciente de 2 años con epilepsia generalizada y retraso psicomotor con antecedente de síndrome de West idiopático a los 7 meses. El origen idiopático del cuadro, la ausencia de retraso psicomotor inicial, el adecuado control de las crisis con el ACTH y la edad de la paciente, eran factores de buen pronóstico. Dada la evolución posterior de la paciente hacia retraso psicomotor moderado y epilepsia generalizada, se decide completar estudio genético con microarray CGH, detectándose una duplicación en 15q13.3, relacionada con retraso mental, epilepsia y alteraciones en el EEG. Esta duplicación afecta al gen CHRNA7, que codifica para un receptor de acetilcolina de tipo nicotínico, con penetrancia incompleta y fenotipo variable.

Discusión:

Además de describir la asociación de la duplicación 15q13.3 con el síndrome de West, dadas las implicaciones pronósticas de la epilepsia en función de su etiología, queríamos destacar la importancia del análisis de CGH-array de forma sistemática en pacientes con síndrome epiléptico no filiado.

PRESENTACIÓN DE UN SÍNDROME DE KBG POR MUTACIÓN EN EL GEN ANKRD11

Fernández Cuesta, M.A.; Sarasola Díez, E.; Ruiz Espinoza, C.; García Barcina, M.J.; Sánchez González, E.

Hospital Universitario Basurto, Bilbao

El síndrome KBG (OMIM 148050) es una condición poco frecuente descrita en 1975. Las características cardinales que lo definen son dismorfismo facial típico, macrodontia de incisivos centrales superiores, anomalías esqueléticas y retraso del desarrollo. Recientemente se ha reportado cómo mutaciones en el gen ANKRD11 son causa del mismo.

Presentamos el caso de una niña de 10 años y 6 meses con las siguientes características clínicas:

- Fenotipo peculiar (estrechamiento bitemporal, asimetría facial, hendiduras parpebrales largas, cejas anchas, puente nasal alto, filtro largo, narinas hipoplásicas, macrostomía con macrodontía, oligodontia, e hipoplasia del esmalte en la dentición definitiva...)
- Discapacidad intelectual leve
- Cardiopatía congénita intervenida (truncus arterioso)
- Anormalidades esqueléticas: huesos wormianos, clavícula derecha bipartita, disminución del interespacio C3-C4, mínima raquisquis desde S2 y rectificación de la lordosis lumbar
- Hipoacusia mixta
- Discreta lentificación en hemisferio izquierdo

Analizamos el gen ANKRD11, identificando la mutación c. 3004C>T que provoca un cambio de aminoácido en la proteína. Esta variante no está descrita en la literatura, pero los predictores in silico la consideran patogénica.

Conclusión:

En el síndrome KBG hay signos cardinales, como las alteraciones en los dientes definitivos, que aparecen tardíamente en el desarrollo resaltando la importancia del seguimiento evolutivo en dismorfología.

La identificación de mutaciones en el gen ANKRD11 como responsables de este síndrome permite la confirmación molecular de aproximadamente el 50% de los casos clínicos. Son necesarios más estudios para comprobar si existen más genes implicados o si alteraciones en elementos reguladores del gen pueden explicar esta heterogénea condición.

SÍNDROME DE COFFIN-LOWRY CON ESTENOSIS DEL CANAL CERVICAL. COMPLICACIÓN A VIGILAR

García-Navas Núñez, D.; López Lafuente, A.; Llanos Alonso, N.; Polo Antúnez, A.; Torres Torres, M.C.; Vera Torres, M.; Muñoz Pérez, S.; Arroyo Carrera, I.; Lozano Rodríguez, J.A.; López Rodríguez, M.J.

Hospital San Pedro de Alcantar, Cáceres

Introducción:

El Síndrome de Coffin-Lowry (SCL), forma infrecuente de retraso mental ligado a cromosoma X, se debe a mutaciones en el gen RSK2. Afecta mayormente a varones con RM severo, fenotipo peculiar, hipotonía y malformaciones esqueléticas (cifoescoliosis), así como retraso del crecimiento, sordera y Drops attacks (DA). Presentamos la evolución de un niño con SCL que hizo una mielopatía secundaria a una estenosis del canal cervical.

Caso-clínico:

Paciente de 14 años, remitido a los 13 meses por hipotonía y fenotipo peculiar, diagnosticado de SCL (estudio molecular gen RSK2: mutación de novo (999+1G>A) en exón 12) a los 3 años. Somatometría al nacimiento <P3 (PRN: 1900gr, TRN: 44cm, PCRN: 32cm). DPM: sonrisa social 1mes, sostén cefálico 7-8 meses, sedestación 16 meses, deambulación autónoma 2.5 años, lenguaje expresivo bisílabos aislados, buen lenguaje comprensivo. Fenotipo típico (hipertelorismo, apertura palpebral antimongoloide, raíz nasal ancha, labios gruesos, orejas grandes, dedos cortos y afilados). Insuficiencia Mitral leve (5 años). Hipoacusia transmisiva. Hipercolesterolemia. RM cerebral control: lesiones hiperintensas T2 de predominio frontal, estáticas. EEG: afectación difusa cerebral leve. Dudosos episodios de DA a los 12 años de resolución espontánea. A los 14 años, pérdida de fuerza y movilidad en EEES, caídas frecuentes con dificultad para levantarse. RM medular: estenosis canal cervical (C1-C2) con signos de mielopatía. Descompresión quirúrgica con éxito. Somatometría actual normal, salvo talla P3. CI 50.

Comentarios:

Subrayar la importancia de realizar un seguimiento periódico y multidisciplinar de los niños con SCL para evitar y/o adelantarnos a sus complicaciones evolutivas como la estenosis del canal cervical.

DIAGNÓSTICO DE SD DE PITT-HOPKINS MEDIANTE CGH ARRAYS

Arriola Pereda, G.; Pascual Bartolomé, E.; Mateo Martínez, G.A.; Andrés Bartolomé, A.; López Andrés, N.; Cid París, E.; Nafria Prada, C.V.; Asensio Ruiz, A.; Losada Pajares, A.; Sevilla, P.; Adrados Razola, I.

Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara

Introducción:

En neuropediatría nos encontramos constantemente con enfermedades sin un diagnóstico claro.

Caso clínico:

Niño de 6 años con antecedentes de prematuridad, criptorquidia, estrabismo, rasgos dismórficos, hipotonía axia y síndrome de West diagnosticado a los 10 meses, controlado con vigabatrina, posteriormente con valproato. La RMN realizada al debut del Sd de West fue normal al igual que el estudio metabólico en sangre, orina y LCR. Detectado déficit de folato en LCR por lo que recibe suplementación con ácido folínico. En la actualidad presenta encefalopatía con retraso psicomotor severo, microcefalia y rasgos dismórficos. La RMN cerebral de 3 Teslas muestra una alteración difusa del desarrollo cerebral con hipocampos reducidos e hipoplasia del cuerpo calloso. Se realiza biopsia muscular con estudio de cadena respiratoria y ADN mitocondrial, que son normales. El EEG no muestra actividad epileptiforme una vez controlada la hipsarritmia y la epilepsia focal que desarrolló posteriormente al suspender el valproato. A nivel genético se había realizado cariotipo, x frágil y deleciones subteloméricas, todos normales. El estudio mediante CGH arrays nos muestra el diagnóstico definitivo: deleción 18q: Síndrome de Pitt-Hopkins (SPH), caracterizado por la asociación de déficit intelectual, dismorfia facial y patrón respiratorio alterado. Se suele asociar epilepsia. Se han descrito alrededor de 50 casos en todo el mundo.

Conclusión:

La nuevas técnicas genéticas como los CGH arrays permiten obtener un diagnóstico etiológico de determinadas patologías, antes catalogadas con diagnósticos sindrómicos, beneficiándose las familias de una mayor información y del asesoramiento genético y abriendo líneas de investigación de nuevos tratamientos.

APROXIMACIÓN CLÍNICA AL FENOTIPO DE LA DELECCIÓN 3P25.3

Pereiro Fernández, S.; Vázquez Cancela, M.; Blanco Barca, O.; Repáraz Andrade, A.; Amado Puentes, A.; Melcon Crespo, C.

Hospital Xeral Vigo, Vigo

Introducción:

El síndrome de delección 3p se caracteriza por retraso en el crecimiento y discapacidad intelectual, pudiendo asociar rasgos dismórficos característicos. Puede cursar con malformaciones cardíacas, intestinales y renales. El espectro clínico producido varía en función del tamaño de la delección.

Caso Clínico:

Pacientes gemelas monocoriales biamnióticas, nacidas a término con bajo peso para edad gestacional. Presentan retraso psicomotor y trastorno del lenguaje asociando sintomatología TDAH. En la exploración física destacan rasgos dismórficos con redundancia periorbitaria, ptosis, epicanto, estrabismo, dorso nasal deprimido, nariz bulbosa con narinas antevertidas, filtrum prominente, labio inferior grueso, pabellones auriculares de implantación baja, sinofridia, cuello corto y clinodactilia de quinto dedo, con peso y talla en percentil 25. Se realiza CGH-array evidenciándose delección 3p25.3-3.26.1 en ambas hermanas, con delección intersticial de 3.3 MB y afectación de 6 genes. Esta delección afecta sólo parcialmente a la banda 3p25.3, frente a otras delecciones más amplias descritas en la literatura.

Conclusiones:

En nuestro caso, a pesar de que únicamente se ha detectado una delección parcial de la banda 3p25.3, se ha producido una afectación clínica similar a la hallada en delecciones más amplias.

SÍNDROME DE RETT ATÍPICO: DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN

Melcón Crespo, C. ⁽¹⁾; Amado Puentes, A. ⁽¹⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽¹⁾; Ojea Jorge, V. ⁽²⁾; Blanco Barca, M.Ó. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo*; ⁽²⁾ *Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra*

Introducción:

El síndrome de Rett se presenta en niñas con una frecuencia de 1/15000. Se caracteriza por microcefalia, regresión del desarrollo psicomotor, pérdida del uso propositivo de las manos, estereotipias manuales y desarrollo de epilepsia. En el 70-80% de los casos se debe a mutaciones del gen MECP2. Se han descrito formas de Rett atípicas: no cumplen todos los criterios de la enfermedad y la mutación puede hallarse genes diferentes.

Caso Clínico:

Paciente de 18 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés remitida a la Consulta de Neuropediatría por retraso psicomotor. Refieren desarrollo normal hasta los 12 meses en que aprecian estancamiento: no deambulación liberada, no juego simbólico, no forma palabras. En la exploración física destaca piel clara, rubia con ojos azules, hipotonía generalizada y risa espontánea, sin otras alteraciones. Se realiza analítica y RNM cerebral sin alteraciones y estudio genético de síndrome de Angelman negativo. En control a los 25 meses se objetivan rasgos autistas y pérdida del uso propositivo de las manos con estereotipias manuales. No se objetiva microcefalia ni crisis epilépticas. No obstante, se solicita estudio del gen MECP2, hallándose la mutación NM_004992:c 1153_1175de; NP_004983.1:P.385Aafs*12 no descrita previamente.

Conclusiones:

El síndrome de Rett atípico es una entidad a tener en cuenta en niñas con retraso psicomotor y pérdida del uso propositivo de las manos. Los avances en el campo de la genética han permitido identificar nuevas mutaciones asociadas a este síndrome.

MICRODUPLICACIÓN 16P11.2 ¿COEXISTENCIA DE AUTISMO Y EPILEPSIA?

Andreo Lillo, P.⁽¹⁾; Carratalá Marco, F.⁽¹⁾; Martínez Rovira, P.⁽¹⁾; Romero Escobar, H.⁽²⁾; Gutiérrez Agulló, M.⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario de San Juan de Alicante, San Juan de Alicante, Alicante; ⁽²⁾ Unidad de Salud Infanto Juvenil, San Vicente, Alicante; ⁽³⁾ Unidad de Genética Humana, Hospital General Universitario de Alicante

Introducción:

Las microduplicaciones 16p11.2 son un indicador de susceptibilidad al autismo, aunque sólo se han estudiado en series de pacientes con retraso mental. Se ha descrito la asociación con movimientos anormales, retraso psicomotor y neutropenia, pero no con epilepsia.

Caso clínico:

Paciente sin antecedentes perinatales de interés, que a los 5 años presenta rasgos de conducta tipo TEA, y retraso mental leve (WISK-R, CI-T: 71), episodios disruptivos, tics, y trastornos del sueño. EEG: anormal, con actividad paroxística frontotemporal izquierda, tratado con OXC produciéndose mejoría clínica y neurofisiológica con CI>100 a los 7 años. A los 8 años empeora la calidad del sueño, y se introduce LMG con adecuada recuperación del mismo. A los 9 años, con rendimiento académico bueno inicia trastornos graves de conducta y se abandona la medicación. Reinicia seguimiento a los 13 años, por presentar desde los 12, cuadros de ansiedad, nerviosismo, alteraciones graves de conducta y alteraciones visuales “como destellos”. Refieren episodios paroxísticos de hipersomnia, “deja vu”, acufenos, y episodios de ausencias atípicas descritos como bloqueos que habían empeorado desde la introducción del metilfenidato. El EEG muestra actividad paroxística temporo-occipital izquierda en hiperventilación. Se trata con LEV, que tolera mal y abandona. Finalmente el EEG se normaliza a la edad de 14 años aunque persiste un cuadro de TEA moderado/grave. El estudio de array-CGH muestra una duplicación 16p11.2, que justifica parcialmente el fenotipo del paciente.

Discusión:

Los trastornos paroxísticos del paciente, atribuibles o no a una epilepsia parcial lobar, no tienen descripción similar en las duplicaciones 16p11.2.

¿SÓLO ES UNA CONJUNTIVITIS REBELDE?

Pérez Villena, A. ⁽¹⁾; Dorronzoro Ramírez, E. ⁽¹⁾; González García, B. ⁽¹⁾; Fernández Aurrecoechea, J. ⁽²⁾; Soto Insuga, V. ⁽³⁾; Molina Soares, M.J. ⁽¹⁾; Nuñez De La Torre, B. ⁽¹⁾; García Salido, A. ⁽⁴⁾; Briceño Cuadros, S. ⁽¹⁾; Jiménez Martínez, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid; ⁽³⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽⁴⁾ Hospital Niño Jesús, Madrid

Introducción:

La queratitis neuropática (QN) es un raro trastorno corneal degenerativo debido a defectos de inervación del trigémino. Sus etiología es muy diversa, incluyendo causas malformativas.

Caso clínico:

Paciente de 7 años y medio que consulta por queratitis del ojo derecho de un año y medio de evolución. En oftalmología se objetiva anestesia corneal total. Refiere molestias al peinarla en hemicara derecha y mayor sudoración en esa zona. Menor cabello a nivel temporal derecho. Adopción internacional desde China a los 10 meses de edad, cursa 2º de primaria con apoyos. Presentó un retraso en la adquisición del lenguaje. En la exploración los pares craneales son normales salvo leve desviación comisura bucal a la izquierda con asimetría de arrugas faciales de la boca con cierre palpebral y arrugas de expresión normales. Refiere diferente sensación en hemicara derecha respecto a la izquierda; sensibilidad en resto del cuerpo normal. Resto de la exploración normal. En la resonancia magnética craneal con contraste se observa asimetría de tamaño con disminución de calibre del V pc derecho respecto al contralateral, que se acompaña de una disminución de calibre del cavum de Meckel ipsilateral, hallazgos sugerentes de hipoplasia. V par craneal izquierdo de calibre y morfología normal. Estudio virológico negativo.

Conclusiones:

Ante una queratitis crónica con mala respuesta al tratamiento sin causa filiada, especialmente si existen otros hallazgos sugerentes de disfunción del nervio trigémino, es necesario realizar una prueba de imagen para descartar malformaciones de sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE DISPLASIA FRONTAL NASAL ASOCIADA A HETEROTOPIA NODULAR PERIVENTRICULAR BILATERAL

Martín Fernández-Mayoralas, D. ⁽¹⁾; Recio Rodríguez, M. ⁽¹⁾; Fernández Jaén, A. ⁽¹⁾; Fernández Perrone, A.L. ⁽¹⁾; Jiménez De La Peña, M. ⁽¹⁾; Muñoz Jareño, N. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Quirón Madrid, Pozuelo de Alarcón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid

Introducción:

La displasia frontonasal es una alteración del desarrollo heterogénea desde el punto de vista etiológico que incluye una serie de malformaciones características que afectan a los ojos, frente y nariz. Puede ocurrir aisladamente o como parte de un síndrome como la displasia frontonasal asociada a heterotopia periventricular.

Caso clínico:

Nuestro objetivo es documentar el primer caso clínico de diagnóstico prenatal de displasia frontonasal asociada a heterotopia periventricular a través de resonancia magnética fetal a las 19.5 y 29 semanas de gestación y también postnatal.

Conclusiones:

La presencia de una displasia frontonasal a través de ecografía prenatal debe de ser seguida de una resonancia magnética fetal con un *screening* rutinario para descartar heterotopias periventriculares nodulares, de cara a establecer un adecuado diagnóstico y pronóstico a la familia.

SÍNDROME DE SJÖGREN-LARSSON: CASO CLÍNICO DE DOS HERMANAS

Ortega Sánchez, M.D.C.; Villar Vera, C.; Alarcón Torres, B.; Benavent Casanova, O.; Andrés Celma, M.; Castelló Pomares, M.L.; León Guijarro, J.L.

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia

Introducción:

El síndrome de Sjögren-Larsson es una enfermedad neurocutánea, autosómica recesiva, caracterizada por ictiosis congénita, espasticidad y retraso mental. Está causado por una mutación del gen ALDH3A2 que codifica la enzima FALDH, necesaria para la oxidación de aldehídos grasos en ácidos grasos. Prevalencia: 1/250.000 recién nacidos. Tratamiento sintomático, progresión de los síntomas neurológicos hasta la adolescencia

Caso clínico:

Hermanas de 2 y 6 años remitidas a la consulta de neuropediatría por ictiosis congénita y retraso psicomotor.

La hermana mayor ingresó al nacimiento por prematuridad (34 semanas) e ictiosis (tratamiento tópico). Se realizó biopsia cutánea: ictiosis laminar. A los 2 años se objetivó aumento de tono en miembros inferiores que dificultaba la deambulación, siendo autónoma a los 6 años. También asociaba retraso del lenguaje y precisaba apoyos en la escolarización (WISC-R: CI total 60).

A la exploración ictiosis de predominio en flexuras con prurito y espasticidad en miembros inferiores con ROT exaltados. Pies en equino. Deambulación autónoma. Pares craneales y sensibilidad normales. RMN cerebral: Áreas de hiperintensidad (en secuencia T2 y FLAIR) difusa, parcheada, periventricular, bilateral y simétrica. Se realizó el diagnóstico diferencial con los síndromes neuroictiosicos, sospechando síndrome de Sjögren-Larsson. Confirmación de la enfermedad: Disminución de la actividad de la FALDH en cultivos de fibroblastos a través de una biopsia cutánea. Pendiente estudio genético.

Hermana menor: Evolución similar pero mayor espasticidad, precisando ayuda para la deambulación

Conclusiones:

Ante un paciente con ictiosis debemos descartar la asociación con manifestaciones extracutáneas.

Importancia del diagnóstico precoz para realizar consejo genético o diagnóstico prenatal

VENTRICULOMEGALIA FETAL: FACTOR PRONÓSTICO DE DESARROLLO NEUROLÓGICO

Escofet Soteras, C. ⁽¹⁾; Pina Pérez, S. ⁽¹⁾; Martín Martínez, C. ⁽²⁾; Serra Azuara, L. ⁽¹⁾; Fernández Zurita, C. ⁽¹⁾; Lorente Hurtado, I. ⁽¹⁾; Mellado Navarro, F. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital de Sabadell. Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona; ⁽²⁾ Unitat de Diagnòstic per la Imatge (UDIAT). Corporació Sanitaria Parc Taulí., Sabadell, Barcelona

Objetivos:

Estudiar los casos de ventriculomegalia fetal (VMF) diagnosticados en nuestro centro durante un período de 8 años. Correlacionar los hallazgos ecográficos y los de la RM fetal (RMF). Presentar el seguimiento clínico

Material y Método:

Presentamos 61 casos de VMF diagnosticados mediante ecografía obstétrica (media de edad gestacional 21 semanas). En 48 casos se realizó RMF (media de edad gestacional 22.1 semanas). Los hallazgos de la ecografía fueron comparados con los de la RM. Se ha realizado seguimiento clínico en 30 niños

Resultados:

En 24 fetos la VM se asoció a otras anomalías: agenesia cuerpo calloso (n=10), cardiopatía (n=4), megacisterna magna (n=2), tumor cerebral (n=1), hipoplasia cerebelo (n=1), quistes plexo coroideo (n=1), labio leporino (n=1), arteria umbilical única (n=1), agenesia renal (n=1), hidronefrosis (n=1), artrogriposis (n=1). En 30 casos el resultado de la RMF fue concordante con el resultado de la ecografía, en 14 casos los resultados fueron discordantes y en 4 casos la RM aportó información adicional

En 7 fetos el cariotipo fue anormal. Un feto se diagnosticó de infección por citomegalovirus

En 24 casos se practicó interrupción legal del embarazo, siendo el estudio histopatológico congruente con el diagnóstico prenatal

Se ha realizado seguimiento en 30 niños: 19 ECO postnatal normal, 8 controlados en neuropediatría, 3 éxitus

Conclusiones:

La VMF puede asociarse a otras anomalías del sistema nervioso central o de otros órganos, como consecuencia de múltiples causas

La RMF proporciona información complementaria y adicional a la obtenida mediante ecografía

Los neuropediatras son necesarios en el asesoramiento prenatal

LIPOMATOSIS ENCEFACRANEOCUTÁNEA O SÍNDROME DE HABERLAND

Pastor Arilla, C.; Montaner Ramón, A.; Fuertes Rodrigo, C.; Martínez Faci, C.; Cemeli Cano, M.; López Pison, F.J.; Peña Segura, J.L.

Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza

Introducción:

El síndrome de Haberland o lipomatosis encefalocraneocutanea es una disginesia neuroectodérmica congénita de etiología desconocida. Se caracteriza por alteraciones cutáneas, oculares y del sistema nervioso, generalmente unilaterales, como lipomas, odontomas, quistes aracnoideos, displasia y/o atrofia cortical, hidrocefalia (30% casos), opercularización de la ínsula, calcificaciones corticales, adelgazamiento de cuerpo calloso, angiomatosis leptomenígeas, epilepsia (60%) y/o retraso psicomotor.

Caso clínico:

Niña de 14 años que al nacimiento presenta colobomas coriorretinianos bilaterales, lipomas frontoparietales (intervenidos en 2 ocasiones), preauriculares y palpebrales izquierdos. Controles de RM cerebral y de columna realizadas desde el mes de vida muestran lipomas en ángulo pontocerebeloso y facial izquierdo, adelgazamiento de cuerpo calloso y lipomatosis extradural de C4 hasta L3. Escolarizada con adaptación curricular significativa. Exploración neurológica normal. A los 11 años se identifican además pequeñas imágenes nodulares de aspecto cistoideo en el suelo del III ventrículo y otras sólidas en punta temporal izquierda, junto al uncus, y en las regiones talámicas. A los 13 años tras cefalea frontal de 3 meses de evolución la RM identifica hidrocefalia tetraventricular, colocándose válvula de derivación ventriculoperitoneal. Posteriormente refiere 3-4 episodios en 3 meses de desconexión del medio, lenguaje incoherente, mirada pérdida y movimientos de masticación autolimitados en 10-15 segundos. La TAC craneal no muestra cambios, EEG normal. Se instaura tratamiento con levetiracetam.

Conclusiones:

La lipomatosis encefalocraneocutanea es una muy rara enfermedad, sin marcador genético identificado. Habitualmente se mantiene actitud expectante porque las lesiones se suelen mantener estables. Deben tratarse complicaciones como hidrocefalia o epilepsia.

SÍNDROME DE ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO EN COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Boronat Guerrero, S. ⁽¹⁾; Newberry, P. ⁽²⁾; Thiele, E. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽²⁾ Massachusetts General Hospital, Boston

Los pacientes afectados de complejo esclerosis tuberosa presentan un alto índice de comorbilidad psiquiátrica, principalmente trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad.

Este estudio revisa las características clínicas de pacientes adultos y niños afectados de complejo esclerosis tuberosa que fueron referidos a psiquiatría por sospecha de trastornos desencadenados por estrés. El síndrome de estrés post-traumático se caracteriza por el inicio brusco tras un evento traumático de sintomatología consistente en reexperiencia del evento, conductas de evitación, disminución del estado de ánimo y síntomas de hiperexcitación. Si el evento es estresante pero no de suficiente gravedad para considerarlo traumático, se aplica el diagnóstico de trastorno de adaptación.

Identificamos 9 pacientes (7 mujeres, 2 varones), cuatro de ellos niños. Tres pacientes presentaron un síndrome de estrés post-traumático y 6 de ellos un trastorno de adaptación. Los dos pacientes con discapacidad intelectual grave presentaron síntomas principales de irritabilidad y agresión y el resto de pacientes síntomas de evitación. La duración media de los síntomas en el momento de la recogida de datos fue de 21 meses (7-48 meses) y 7 de los 9 pacientes todavía presentaba sintomatología relacionada con el trauma. Los 6 pacientes que habían recibido un diagnóstico inicial de trastorno de adaptación cambiaron a otra categoría diagnóstica, principalmente a trastorno de ansiedad generalizada, debido a que la sintomatología duró más de 6 meses. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y la terapia cognitivo-conductual mejoraron ligeramente los síntomas pero no solucionaron el cuadro.

NEUROIMAGEN Y CLÍNICA EN PACIENTES CON DISGENESIA DE CUERPO CALLOSO

Álvarez Molinero, M.; García Arnaldich, S.; Albaigés Baiget, G.; Closa Monesterolo, R.
Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Tarragona

Introducción:

La disgenesia de cuerpo calloso (DCC) es una malformación poco frecuente (1-2/10,000 recién nacidos vivos), el diagnóstico ultrasonográfico prenatal es clave para el diagnóstico y manejo precoz.

Los pacientes con DCC presentan un espectro clínico heterogéneo. En ocasiones, pueden asociar otras malformaciones, lo que condiciona una peor evolución. Este artículo pretende describir la casuística en nuestro servicio de neuropediatría (NP) durante el periodo 2008-2013.

Casos clínicos:

Se detectaron un total de 19 casos, de los que 15 el diagnóstico fue prenatal. De éstos, 2 siguen controles en NP, 4 madres interrumpieron el embarazo y 9 se derivaron a otros centros por causas diversas. Asimismo 4 casos, diagnosticados postnatalmente, también siguen controles en NP.

Si analizamos los 6 pacientes, ninguno presentó antecedentes perinatales de interés. El 66% son niñas. 4 tienen macrocefalia ($P > 75$) y 2 microcefalia.

De los 6 pacientes, 4 presentan agenesia aislada del CC (ACC), uno hipoplasia del CC (HCC) y otro un complejo polimalformativo. Todos tienen un cariotipo normal, excepto una paciente que está pendiente del estudio citogenético.

En nuestra serie, los pacientes con ACC presentan un desarrollo neurológico normal o levemente retrasado (como déficit de atención o retraso de aprendizaje) en comparación con los pacientes con HCC, cuya situación neurológica está afectada y tienen mayor comorbilidad. Ninguno de ellos presenta epilepsia.

Conclusiones:

Tal y como se detalla en la literatura, observamos que los pacientes con ACC presentan un pronóstico neurológico mejor en comparación con los pacientes con HCC, asociada o no a otras malformaciones.

FORMAS DE PRESENTACIÓN DE ESCLEROSIS TUBEROSA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Vieco García, A.; Rueda Valencia, E.; De Santos Moreno, M.T.

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Introducción:

El Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante, que ocurre en 1/6000 recién nacidos. Se debe a mutaciones en los genes TSC1 y TSC2. Frecuentemente comienza en la infancia.

Objetivos:

Describir nuestros casos de CET correlacionando epilepsia y patrones RM cerebral.

Material y métodos:

Revisamos el debut de CET en 12 pacientes en 25 años, aplicando los nuevos criterios diagnósticos, obteniendo 7 CET definitivo y 5 posible. Analizamos: edad, sexo, clínica de presentación, RM cerebral, tipo de epilepsia.

Resultados:

Tres varones, Nueve mujeres. 58,3% infantiles (2 varones, 5 mujeres): mediana 13 meses, (RIC 5 meses-12 años). Presentación: epilepsia 75%, lesiones cutáneas 41,6%, retraso del desarrollo 8,3%. La mediana de inicio de crisis epilépticas fue 5 meses. Fueron parciales complejas 50%, tónico-clónicas generalizadas (CTCG) 37,5%, polimórficas 33,3%, focales simples 25%, espasmos infantiles 16,6%. En RM cerebral: 50% con túbers, 33,3% nódulos subependimarios, 8,33% astrocitomas subependimarios gigantocelulares (SEGA), 16,6% heterotopia de sustancia blanca (HSB), 8,33% atrofia de cuerpo caloso, 8,33% aneurisma intracraneal. Sufrieron crisis: el 66,6% de pacientes con túbers, siendo más frecuentes las parciales complejas (CPC) (50%); el 50% con nódulos: mitad CTCG, mitad CPC; todos los pacientes con SEGA siendo CTCG y West por igual; el 50% con HSB: todas CPC. El 60% requirió politerapia antiepiléptica.

Conclusiones:

La epilepsia fue la presentación más frecuente (75%), apareciendo precozmente (5 meses), mayormente como crisis parciales motoras. Se encontraron lesiones cerebrales en el 90%. Las crisis correlacionadas con SEGA en nuestra serie fueron CTCG y West y con HSB, CPC. Sería interesante estudiar la progresión clínico/genético/radiológica.

CORISTOMAS CONGÉNITOS DE LOCALIZACIÓN MÚLTIPLE: INTRACRANEAL (SUPRASELAR) Y BUCAL. REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO

Llanos, N. ⁽¹⁾; López Lafuente, A. ⁽¹⁾; García-Navas Núñez, D. ⁽¹⁾; Muñoz Pérez, S. ⁽¹⁾; Tort Cartró, C. ⁽¹⁾; Hernández Martín, R. ⁽¹⁾; González De Buitrago Amigo, J. ⁽¹⁾; Arroyo Carrera, I. ⁽¹⁾; Gómez, A. ⁽¹⁾; Hinojosa, J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres; ⁽²⁾ Hospital 12 Octubre, Madrid

Introducción:

Los coristomas son sobrecrecimientos congénitos de tejido normal en localizaciones aberrantes. Los coristomas de tejido neuroglial (CG) son muy infrecuentes, suelen localizarse en estructuras de la línea media extracraneal; en el SNC se encuentran en leptomeninges, duramadre y región supraselar. La gran mayoría de CG se presentan con síntomas compresivos y alteraciones secundarias a su localización, siendo la exéresis quirúrgica el tratamiento de elección. Presentamos un niño con coristomas congénitos labial y palatino y con una tumoración intracraneal extracerebral supraselar sugestiva de coristoma.

Caso clínico:

Recién nacido a término, sin antecedentes de interés, que presenta mínima fisura de labio superior con una excrecencia mamelonada (1 cm), tumoración palatina (1,5x1,5cm) y úvula bífida. IRM craneofacial: tumoración palatina que se continua con tumoración premaxilar, sugestiva de teratoma. Tumoración intracraneal extracerebral supraselar (1,7x1,6cm) de intensidad homogénea, similar a corteza cerebral, que desplaza tallo hipofisario y quiasma óptico; sugestivo de ectopia cerebral o coristoma. Se realizó tratamiento quirúrgico de la tumoración palatina y labial; Anatomía patológica: coristomas. Decidimos actitud expectante de la tumoración cerebral con controles seriados de imagen, oftalmológicos, endocrinológicos y neurológicos. Evolución 3¹⁰ años: Desarrollo psicomotor normal excepto disglosia. Asintomático. IRM sin cambios. Controles endocrinológicos normales. Exploración neurológica y oftalmológica normal.

Conclusiones:

En la literatura hay descritos 25 casos de CG intracraneales extracerebrales; tres supraselares y asociados a un teratoma nasofaríngeo; uno se diagnosticó por la imagen y siguieron actitud expectante. En nuestro caso, la ausencia de clínica, alteraciones del psicodesarrollo y cambios en la IRM nos permite, de momento, mantener una actitud conservadora.

SÍNDROME DE DOWN Y POLIMICROGIRIA, UNA ASOCIACIÓN POCO FRECUENTE A TENER EN CUENTA

Bernardino Cuesta, B.; Cantarín Extremera, V.; Villalobos Reales, J.; Hortigüela Saeta, M.M.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Introducción:

El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente, y una de las principales causas de discapacidad intelectual en nuestro medio. Su fenotipo suele ser característico, presentando una gran incidencia de cardiopatías congénitas y otros defectos sistémicos. Lo que no se ha descrito tan ampliamente es la coexistencia de malformaciones del desarrollo cortical

Caso clínico:

Presentamos dos pacientes varones con síndrome de Down (47,XY;+21) y retraso psicomotor mayor al esperado. En la resonancia magnética craneal (RMc) de ambos se detectan alteraciones sugerentes de trastornos de la organización-migración neuronal. El primero es un varón con macrocefalia, ventriculomegalia supratentorial y polimicrogiria bilateral de predominio perisilviano que precisó válvula de derivación. En la exploración física a los 2 años y 9 meses presenta hipotonía grave, con sostén cefálico intermitente, sin haber alcanzado otros hitos del desarrollo. El segundo es un varón con microcefalia ($p < 3$) con percentiles de peso y talla aceptables, cardiopatía intervenida a los 10 meses e hipotiroidismo subclínico. En RMc presenta polimicrogiria frontal izquierda. En la exploración física a los 2 años y 6 meses gatea y es capaz de dar unos pasos con apoyo

Conclusiones:

Son varias las alteraciones cromosómicas relacionadas con malformaciones del desarrollo cortical. En el caso del síndrome de Down, esta asociación sólo ha sido estudiada en ratones de experimentación, sugiriendo que la sobreexpresión o haploinsuficiencia de genes localizados en el cromosoma 21 podrían estar implicados en la misma. Esto debemos tenerlo en cuenta en el caso de pacientes con desarrollo por debajo de lo esperado

PANEL 6

PACIENTE CON COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA Y LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: PAPEL DE LOS INHIBIDORES M-TOR

S. Moreno, P.; Arce Portillo, E.; López Lobato, M.; López Gonzalez, M.; Madruga Garrido, M.; Muñoz Cabello, B.; Blanco Martínez, B.; Candau Fernández-Mensaque, R.; Alonso Muñoz, O.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Introducción:

El complejo esclerosis tuberosa (CET) está causado por una mutación en los genes TSC1 o TSC2, que funcionan como supresores de tumores y se encargan de la síntesis del complejo tuberina-haMartina, con un papel importante en la vía de señalización intracelular mTOR (reguladora del ciclo celular). El uso del everolimus, inhibidor del mTOR, está aprobado en casos concretos de CET. En la patogénesis de la leucemia mieloide crónica juega un papel imprescindible el cromosoma Phi (t9;22, reordenamiento BCR/ABL). Estudios preclínicos han demostrado actividad de everolimus en ciertas enfermedades hematológicas malignas, pues mTOR se ha demostrado importante en su patogénesis.

Caso Clínico:

Paciente diagnosticado de CET sin antecedentes familiares. Epilepsia focal bien controlada. A los 5 años y ante el hallazgo persistente de leucocitosis con monocitosis sin alteraciones en frotis sangre periférica se realiza punción-aspiración de médula ósea y estudio citogenético con resultado de reordenamiento bcr/abl - t(9;22)(q34;q11) positivo para el 83% de las células, siendo diagnosticado de LMC Phi+. Actualmente realiza tratamiento con imatinib (9 meses) y está a la espera de TPH.

Conclusiones:

El everolimus, cuya indicación ya está aprobada en CET, en casos de angiomiolipomas renales y astrocitomas subependimarios de células gigantes es un tratamiento seguro y eficaz en la reducción del tamaño tumoral. CET y LMC comparten una vía patogénica importante y una diana terapéutica común. Es necesario abrir nuevas líneas de investigación puesto que inhibidores de la vía mTOR podrían postularse como alternativas terapéuticas seguras y bien toleradas en enfermedades hematológicas malignas.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y NEUROFIBROMA PLEXIFORME DEL TRIGÉMINO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Rivas Arribas, L. ⁽¹⁾; Freire Bruno, J. ⁽¹⁾; Blanco Barca, O. ⁽²⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

Introducción:

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un síndrome neurocutáneo con herencia autosómica dominante. El gen de la NF1 se localiza en el cromosoma 17. Puede afectar a todos los órganos y sistemas y es progresiva. Se debe a una anomalía en la diferenciación y migración de la cresta neural en estadios precoces de la embriogénesis. El diagnóstico es clínico ante la presencia de manchas café con leche, neurofibromas, nódulos de Lisch, entre otros.

Caso clínico:

Varón de 3 meses de edad que consulta por la aparición progresiva de manchas café con leche no objetivadas en el período neonatal. Padres sanos, no antecedentes familiares de neurofibromatosis. Desarrollo psicomotor normal. A los 8 meses se objetivó una lesión en el suelo de la boca que inicialmente podría ser compatible con una ránula. A los 10 meses se observó una asimetría facial a expensas de mayor desarrollo de la hemicara izquierda. En la neuroimagen se evidenció un extenso neurofibroma plexiforme del nervio trigémino izquierdo y sus ramas con dudosa afectación del nervio facial, sin otros hallazgos. Se realizó estudio genético y el examen de fondo de ojo que fue normal. Actualmente tiene 2 años y 8 meses y en el último año las lesiones no han aumentado de tamaño.

Conclusiones:

Presentamos este caso por su complejidad en cuanto a su localización y la dificultad del abordaje quirúrgico pudiendo necesitarse otras medidas terapéuticas si la lesión progresa.

DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCÁPULOHUMERAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

Jiménez Marina, L.; Pérez Fuertes, E.; González Santiago, P.; Murga Sierra, M.; Pintado Muñoz, M.; Gómez Carrasco, J.Á.

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid

Introducción:

La distrofia muscular facioescápulohumeral es una distrofia muscular progresiva caracterizada por degeneración muscular y pérdida de fuerza lenta y progresiva, comenzando con afectación facial, seguido por la cintura escapular. Con la progresión se ven afectados los músculos de la cintura pélvica y miembros inferiores. Comienza generalmente durante la infancia o la adolescencia, siendo más grave en los casos más precoces. Es de transmisión autosómica dominante y la anomalía genética se localiza en el brazo largo del cromosoma 4.

Caso clínico:

Paciente de 9 años que en el último año presenta importante alteración en la postura y apariencia corporal con importante torpeza motora. Falta de expresividad facial e incapacidad para soplar referido desde siempre. Presenta fenotipo peculiar en bipedestación, con hombros caídos y asimetría en pared torácica, escápulas aladas, hiperlordosis lumbar e hipotrofia de musculatura proximal de miembros superiores. Presenta marcha peculiar con dificultad en el desplazamiento y debilidad de cintura pélvica. De las pruebas realizadas destaca la elevación de CK (1539). Electromiograma con afectación miopática en deltoides. En seguimiento en consultas de Cardiología y Neumología. Estudio genético compatible, con un tamaño del fragmento delecionado en uno de los alelos del cromosoma 4 de 15 kb, lo que corresponde a un número de repeticiones de 1 a 3 de dicha secuencia, confirmando un pronóstico grave.

Conclusiones:

Una adecuada anamnesis y exploración física, junto a pruebas analíticas de primer nivel son a veces suficientes para establecer un diagnóstico de sospecha y encaminar el caso hacia pruebas específicas como el estudio genético.

FENÓMENO DE MARCUS GUNN

Velázquez Fragua, R.; García-Guixot, S.; Gómez-Andrés, D.; Tirado-Requero, P.; Pascual-Pascual, S.I.; Arcas-Martínez, J.; Martínez-Bermejo, A.

Hospital Infantil la Paz, Madrid

Introducción:

El fenómeno de Marcus Gunn, descrito desde 1883, consiste en una ptosis palpebral congénita, con una elevación exagerada del párpado ptósico al mover la mandíbula. Constituye el 6% de todos los casos de ptosis congénita. Se produce una ptosis sincinética debida a una conexión inusual entre las ramas motoras del trigémino que inervan el músculo pterigoide y las fibras de la porción superior del nervio oculomotor que inervan el músculo elevador superior del párpado superior. Existe una serie de situaciones en las cuales puede ocurrir la sincinesia: reír, masticar, hablar, silbar, protruir la lengua, etc.

Caso Clínico:

Paciente de 4 años de edad remitido a consulta por sospecha de parálisis facial, por ptosis palpebral unilateral, que refiere la madre tiene de forma congénita, no otros síntomas, en la exploración se aprecia el fenómeno de Marcus Gunn al protruir la lengua, no otros signos, agudeza visual conservada.

Conclusiones:

Hay que tener en cuenta este fenómeno a la hora de valorar ptosis palpebrales especialmente las congénitas y ante casos de sospecha de parálisis facial, además puede estar asociado a estrabismo, a parálisis del músculo recto superior, anisometropía y ambliopía. Este fenómeno es sabido como de carácter congénito, pero existen situaciones excepcionales en las cuales puede ser adquirido: cirugías oftalmológicas, sífilis, trauma y tumores de la protuberancia. El tratamiento es variado y depende de la gravedad.

ENFERMEDAD DE MCARDLE: PARADIGMA DE LA INTOLERANCIA AL EJERCICIO EN PEDIATRÍA

Vidal Sanahuja, R. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽²⁾; Orteiz González, C. ⁽²⁾; Codina Sampera, E. ⁽¹⁾; Quilis Esquerra, J. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Sant Joan de Déu , Esplugues de Llobregat, Barcelona

Introducción:

En pediatría, la intolerancia al ejercicio corto e intenso suele deberse a algún defecto en el metabolismo de los hidratos de carbono, mientras que la intolerancia a los ejercicios de resistencia tienen la causa en alteraciones del metabolismo de los lípidos o a defectos mitocondriales. Durante los últimos cuatro años hemos atendido a cuatro pacientes con intolerancia al ejercicio intenso, confirmandose la enfermedad de McArdle en todos ellos.

Objetivos:

Con la experiencia adquirida, exponemos un algoritmo diagnóstico que puede facilitar el estudio diagnóstico de estos pacientes.

Material y método:

Cuatro pacientes: edad media 9'8 años (rango 6-14) y sexo masculino 3/4. Se realizó anamnesis, exploración, estudios analíticos funcionales, biopsia muscular y genéticos.

Resultados:

Clínica más relevante: dolores de esfuerzo 3/4, mioglobínuria 1/4, fenómeno "second wind" 0/4. Debilidad/atrofia muscular 0/4. Mediante test de isquemia+ejercicio en antebrazo todos mostraron una curva de ácido láctico aplanada con marcada elevación del amonio; contractura muscular en un paciente. Diagnóstico biopsico mediante inmunohistoquímica 1/4 y genético 3/4.

Conclusiones:

El test de isquemia+ejercicio en antebrazo orientó la etiología en todos los pacientes. Los estudios genéticos resultaron diagnósticos en tres pacientes evitando la biopsia. Es necesario el diagnóstico específico de estos casos sindrómicos pues, a diferencia de la enfermedad de McArdle, en los otros defectos de la glucólisis (glucogenosis VII, XII, IX, X, XIII), clínicamente muy similares, está contraindicada la administración de hidratos de carbono antes del ejercicio pues reducen el nivel de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, única fuente energética alternativa en estos pacientes.

ENFERMEDAD DE HIRAYAMA EN NIÑOS

Martínez Salcedo, E.; Martínez Cayuelas, E.; Villaceros Hernández, L.; Cean Cabrera, L.; Doménech Abellan, E.; De Mingo Casado, P.; Alarcón Martínez, H.; Puche Mira, A.; Domingo Jiménez, R.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Introducción:

La amiotrofia monomiélica es una rara enfermedad de inicio insidioso en la segunda década de la vida, con predilección por varones de origen asiático, caracterizada por amiotrofia cruzada de hombro y mano por lesión del asta anterior. Presentamos el primer caso infantil descrito en nuestro país, revisamos la literatura.

Caso clínico:

Niña de 7 años con atrofia progresiva del miembro superior izdo indolora de inicio a los 5 años. Quinta hija de padres sanos no consanguíneos, padre etnia gitana, tío paterno con enfermedad de Charcot Marie Tooth. Embarazo, parto, periodo neonatal y cribado metabólico normal. Desarrollo psicomotor normal. No enfermedades previas. Examen físico: atrofia de musculatura de mano y antebrazo izdo y hombro izdo, debilidad 0/5 en intrínsecos, 2/5 en flexores-extensores, Palmar y cubital anterior 4/5, tríceps izdo 4/5. Sensibilidad y reflejos miotáticos normales. Resto de examen normal. EMG-VCN: signos de denervación severa en miotoma C7,C8, y T1 Izdos, conservación de potenciales sensitivos normales compatible con mielopatía cervical. Rx Torax normal. RM de hombro y pared torácica normal. RM medular cervical y torácica inicial normal. TC-venograma de plexos venosos cervicales en flexión y neutra normal. RM cervical en flexión y neutra: asimetría de tamaño y morfología de cordones anteriores a nivel C6-C7 con aplanamiento y reducción del diámetro anteroposterior izdo. Hiperseñal T2 en asta anterior C6-C7. Estudio en flexión ectasia del plexo venoso epidural posterior C7.

Conclusiones:

El cuadro clínico y neurofisiológico es muy sugestivo. La RM cervical en flexión y posición neutra confirman el diagnóstico.

PARAPARESIA ESPÁSTICA POR MUTACIÓN EN MFN2

Sariego Jamaro, A. ⁽¹⁾; Orteiz González, C.I. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾; Salerno, G. ⁽¹⁾; Baas, F. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A.E. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona;* ⁽²⁾ *Academisch Medisch Centrum, Neurozintuigenlaboratorium, Amsterdam, Netherlands*

Introducción:

Las paraparesias espásticas son un grupo muy heterogéneo de enfermedades. Entre aquéllas determinadas genéticamente, podemos distinguir los siguientes subgrupos: paraparesias espásticas familiares, neuropatías hereditarias (HMSN tipo V) y errores innatos del metabolismo. Las asociadas a neuropatía periférica, son aquéllas debidas en general a mutaciones en genes relacionados con el tráfico mitocondrial.

Caso Clínico

Varón nacido de gestación a término sin incidencias. Parto eutócico vaginal. Apgar 9/10. Período neonatal normal. No antecedentes familiares de interés. Retraso psicomotor en áreas de lenguaje, manipulativo y postural. Déficit cognitivo leve-moderado. En la exploración física presenta espasticidad en extremidades inferiores con hiperreflexia, clonus y Babinsky bilateral. No amiotrofias ni retracciones. Extremidades superiores normales. Cuadro progresivo, con empeoramiento del patrón de marcha y de la espasticidad. En RM cerebral presenta atrofia cerebelosa, PEV alterados, fondo de ojo mostrando atrofia óptica bilateral, y en EMG/ENG hallazgos compatibles con neuropatía axonal. Preciso tenotomía percutánea de recto interno e isquiotibiales a los 7, 5 años. A nivel funcional presenta marcha autónoma con flexión de rodilla que mejora con el uso de DAFOS. Actualmente en tratamiento con baclofeno oral. Por la asociación de neuropatía axonal y atrofia óptica, se solicitó estudio genético del gen mitofusin 2 (MFN2) que confirmó una mutación en heterozigosis, c.749G>A en en gen *MFN2*.

Comentarios:

En paraparesias espásticas de causa no filiada, que asocien neuropatía axonal, es importante descartar un déficit de *MFN2*.

ESTUDIO GENÉTICO DE PARAPARESIA ESPÁSTICA FAMILIAR (PEF), A PROPÓSITO DE UN CASO

Lorenzo Ruiz, M.; Mazagatos Angulo, D.; García Pérez, A.; Martínez Granero, M.Á.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Introducción:

La PEF presenta una gran heterogeneidad fenotípica, con formas puras y complicadas, así como genotípica, pues se han identificado 52 loci asociados con un patrón de herencia variable.

Caso clínico:

Niña de 7 años remitida por alteración de la marcha y espasticidad. Perinatal normal. Marcha libre a los 14 meses. Torpeza motora y alteración de la marcha desde siempre. Retraso del lenguaje y lectoescritura. EF: Pies cavos y espasticidad de gemelos e isquiotibiales. ROTs exaltados en MMII con Babinski. AF: padre y tío paterno con pies cavos, tía paterna con pies cavos y Babinski. Pruebas complementarias: CI límite. RMC y medular, EEG, valoración oftalmológica y estudio metabólico normales. PESS: afectación somatosensorial medular en EEII. Hipoacusia neurosensorial. EMG/ENG: polineuropatía sensitivomotora axonal leve en EEII. Estudio genético de PEF sin alteraciones en SPG4, SPG3A y SPG17. Se ha encontrado únicamente una mutación en heterozigosis en SPG11.

Conclusiones:

Presentamos un caso de PEF “complicada” (RM, hipoacusia y polineuropatía). La mutación encontrada aisladamente no tiene claro significado patológico por lo que seguimos buscando mutaciones asociadas que modulen o sumen efecto a la mutación encontrada. Este efecto sumatorio o modulador podría explicar la variabilidad fenotípica de un mismo genotipo. La orientación del estudio genético en la PEF no es fácil, dada esta variabilidad clínica, de edad de debut y la variable penetrancia; que ponen en duda si el trastorno es familiar. Por este motivo, ante una paraparesia espástica sin evento que la justifique parece indicado un estudio genético aunque tampoco haya historia familiar evidente.

PRESENTACIÓN DE UN CASO DE ENFERMEDAD DE HIRAYAMA EN UN ADOLESCENTE

Lorenzo Ruiz, M.; Bandres Hernández, P.; Mazagatos Angulo, D.; Pareja Grande, J.A.; Martínez Granero, M.A.; García Pérez, A.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Introducción:

La enfermedad de Hirayama es un tipo infrecuente de mielopatía cervical relacionada con movimientos de flexión del cuello. Se caracteriza por atrofia muscular unilateral en mano y/o antebrazo y debilidad que característicamente empeora con el frío.

Caso clínico:

Varón de 15 años, desde hace 5 meses debilidad e hipoestesia en MSD. A la exploración física amiotrofia tenar, hipotenar y de interóseos de mano derecha (FOTO), debilidad de la musculatura dependiente de mediano y cubital e hipoestesia de 4-5º dedos. Hiperreflexia en EEII. EMG con signos de denervación en C7-C8-T1 derechos y C8-T1 izquierdos. En RM de cráneo y cervical en reposo rectificación de la lordosis cervical. En el estudio de RM en flexión desplazamiento anterior de la lámina dural posterior a nivel cervical y compresión medular C5-C7, cordón medular con aumento de señal a ese nivel con signos de ingurgitación de los plexos venosos epidurales. En el estudio en reposo tras la flexión, recuperación de todos estos hallazgos (FOTO). Se instauró tratamiento con ortesis cervical con detención de la progresión.

Conclusiones:

La enfermedad de Hirayama es una entidad que puede representar un reto diagnóstico dado que en la mayoría de los pacientes sólo se realiza una RM en posición neutra. Los neuropediatras debemos conocer esta patología de posible inicio en la adolescencia y porque sólo se diagnostica si se dirige el estudio de neuroimagen a una RM cervical en flexión. Es importante reconocerla en estadios tempranos para introducir collarín cervical y no perder la funcionalidad en la extremidad superior.

PARALISIS PERIODICA FAMILIAR HIPOPOTASEMICA: APROXIMACIÓN GENOTIPO/ FENOTIPO DE TRES FAMILIAS ESPAÑOLAS

García Ron, A. ⁽¹⁾; Blanco Lago, R. ⁽¹⁾; Soto Insuga, V. ⁽²⁾; González, C. ⁽³⁾

⁽¹⁾ Hospital Infanta Cristina, Madrid; ⁽²⁾ Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Infanta Sofía, Madrid

Introducción:

La parálisis periódica familiar hipopotasémica (PPhK), es un trastorno monogénico autosómico dominante, con casos esporádicos, asociado generalmente a mutaciones en el gen CACNA1S o SCNA4, caracterizado por episodios de debilidad muscular asociados a hipopotasemia. Nuestro objetivo es presentar su variabilidad genética, clínica y evolutiva a partir de nuestra casuística.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo del genotipo y fenotipo de todos nuestros pacientes con PPhK.

Resultados:

Encontramos tres casos.

1.- Forma miopática, esporádica, asociada a mutación del gen CACNA1S p.Gly517Gly (rs4915477) polimorfismo descrito por primera vez en España. Cursa con Intolerancia al ejercicio y mialgias. K de 2,3 mEq/L. Respuesta parcial a acetazolamida.

2.- Forma mixta (parálisis/miopatía), familiar con 11 miembros afectados (4 generaciones). asociada a Mutación R1239G del gen CACNA1s. Cursa con episodios de parálisis (< 6h), Propósitos: Niña de 11 años con episodios paroxísticos de debilidad generalizada de hipopotasemia (2,5-3 mEq/L), y debilidad intercrisis. EMG: patrón miopático crónico no inflamatorio sin descargas repetitivas. Biopsia muscular: vacuolización de fibras musculares. Buena respuesta a acetazolamida.

3.- Forma clásica, esporádica en adolescentes, pendiente de mutación en CACNA1 (SCNA4 negativo). Episodios de debilidad aguda grave (días de duración). K de 3mEq/L. EMG (test de McManis) caída en la amplitud de CAMP de mas del 50% en el primer minuto con recuperación tras reposo. Buena respuesta acetazolamida. .

Conclusiones:

Gran variabilidad clínica y de respuesta al tratamiento. Difícil correlación genotipo/fenotipo. Test de McManis orienta el diagnóstico. Su sospecha evitar realizar pruebas invasivas (biopsia muscular).

DISFUNCIÓN AGUDA DEL III PAR CRANEAL: NEURITIS VS NEURINOMA

Miguel Martín, B. ⁽¹⁾; Vázquez López, M. ⁽¹⁾; Retamosa Rodríguez, M. ⁽²⁾; Ruiz Martín, Y. ⁽¹⁾; Miranda Herrero, M.C. ⁽¹⁾; Barredo Valderrama, E. ⁽¹⁾; García Morín, M. ⁽¹⁾; De Castro De Castro, P. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Gregorio Marañón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario de Torrejón, Madrid

Introducción:

La afectación aislada del Nervio Oculomotor Común es una situación clínica rara, así como las posibles causas etiológicas a las que puede ser atribuida.

Caso clínico:

Niña de 23 meses sin antecedentes personales de interés, presenta de manera brusca caída del párpado derecho. No asocia signos de infección local ni focalidad a otros niveles. En la exploración se objetiva ptosis palpebral derecha y desviación divergente y leve infraversión del globo ocular derecho. No fue posible valorar la pupila. El resto de la exploración fue normal. El estudio oftalmológico fue normal, así como el TAC craneal. La RM cerebral realizada muestra un engrosamiento nodular de 5x3 mm en el trayecto cisternal del tercer par craneal derecho (adyacente al pedúnculo mesencefálico), con realce tras la infusión del contraste y engrosamiento y realce del segmento cisternal más distal. Ante las sospechas diagnósticas se inició tratamiento corticoideo (Prednisona) consiguiendo mejoría progresiva. Actualmente muestra limitación en la movilización ocular sin ptosis. La RM de control nos da el diagnóstico definitivo.

Conclusión:

La afectación aislada del III par craneal es una situación clínica poco frecuente en la que debemos tener en cuenta entidades nosológicas igual de infrecuentes entre las que destacan: migraña oftalmopléjica, neuritis, neurinoma/schwannoma (excepcional) y aneurisma de la Arteria Carótida Interna (muy poco frecuente en edad pediátrica). La clínica acompañante y una exploración exhaustiva pueden ayudar en el diagnóstico. Valorar tratamiento corticoideo ya que, una alteración de este par craneal por cualquiera de las etiologías referidas responde, en grados variables, al mismo.

MIOTONÍA CONGÉNITA. REVISIÓN DE NUESTROS CASOS.

Ceán Cabrera, L. ⁽¹⁾; Martínez Salcedo, E. ⁽¹⁾; Ibáñez Micó, S. ⁽²⁾; Villacieros Hernández, L. ⁽¹⁾; Martínez Cayuelas, E. ⁽¹⁾; Alarcón Martínez, H. ⁽¹⁾; Puche Mira, A. ⁽¹⁾; Domingo Jiménez, R. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; ⁽²⁾ Hospital Santa Lucía, Cartagena, Murcia

Introducción:

La Miotonía Congénita(MC) es un trastorno hereditario ocasionado por una mutación en el gen CLCN1 que codifica el canal de cloro CLC-1 del músculo esquelético, cuya disfunción provoca una alteración de la relajación muscular que se traduce clínica y eléctricamente como miotonía. Mutaciones alélicas en el gen CLCN1 resultan tanto en una forma de herencia recesiva o Miotonía de Becker(MB) y como en otra dominante, Miotonía de Thomsen(MT).

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo de los niños diagnosticados de MC, obtenidos mediante la revisión de la base de datos de la Sección de Neuropediatría de un Hospital terciario. Se revisan las historias clínicas.

Resultados:

En el periodo comprendido entre los años 1990-2013, se diagnosticaron 3 casos de MC. Paciente 1, con antecedentes familiares de MT, diagnosticada a los 5 meses, que presenta en su evolución una afectación clínica severa. Pacientes 2 y 3, con afectación moderada, diagnosticados de MB. En ambos se ha identificado la misma mutación CLCN1, aunque difieren en su edad de inicio y presentación clínica.

Conclusión:

La historia clínica, el patrón de herencia y los estudio genéticos, no son suficientes en sí mismos a la hora de establecer un diagnóstico diferencial de las formas clínicas de MC, por lo que deben valorarse con cautela y de forma conjunta. Nuestros pacientes ilustran la variabilidad fenotípica que muestran los pacientes con MC, que dificulta el establecimiento de una correlación genotipo-fenotipo que facilite al clínico a la hora de establecer un pronóstico a largo plazo.

ENFERMEDAD DE DEJERINE SOTTAS POR MUTACIÓN DEL GEN MPZ

S. Moreno, P. ⁽¹⁾; Arce Portillo, E. ⁽¹⁾; López Lobato, M. ⁽¹⁾; López Gonzalez, M. ⁽¹⁾; Periañez Vasco, A. ⁽¹⁾; Madruga Garrido, M. ⁽¹⁾; Muñoz Cabello, B. ⁽¹⁾; Blanco Martínez, B. ⁽¹⁾; Candau Fernández-Mensaque, R. ⁽¹⁾; Aguirre Rodríguez, F.J. ⁽²⁾; Alonso Muñoz, O. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁽²⁾ Hospital de Torrecárdena, Almería

Introducción:

Las enfermedades neuromusculares se manifiestan frecuentemente con hipotonía y debilidad, síntomas que precisan un amplio diagnóstico diferencial. Las polineuropatías desmielinizantes sensitivo-motoras hereditarias o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) abarcan un amplio espectro de trastornos. CMT3 o síndrome de Dejerine-Sottas es una variante de presentación temprana y lenta progresión pero grave, en la que las velocidades de conducción nerviosa son inferiores a 10 m/seg. Se ha asociado a mutaciones en los genes PMP22, MPZ y EGR2.

Caso Clínico:

Recién nacido a término. Embarazo sin incidencias, excepto escasos movimientos fetales. Ingresa por hipotonía global, y distrés respiratorio severo, con necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Las pruebas complementarias realizadas (CPK, cariotipo, Prader willi...) descartan otras causas de hipotonía neonatal y orientan a polineuropatía. En EMG-ENG realizados en nuestro centro se objetivan signos de grave neuropatía desmielinizante mixta, de predominio motor, con velocidad de conducción 3,2 m/s en miembros superiores y 2,8 m/s en miembros inferiores. El estudio genético muestra negatividad para PMP22 y GJB1. En el gen MPZ (P0), se aísla mutación c.571insT (p.Tyr191LeufsX53) en exón 4, no siendo ninguno de los progenitores portadores de la misma. En la actualidad (21 meses de edad) ha alcanzado sostén cefálico y sedestación estable, sin afectación cognitiva.

Conclusiones:

Incluir la enfermedad CMT en el diagnóstico diferencial de la hipotonía y debilidad de presentación en periodo neonatal. El diagnóstico genético es importante para establecer el pronóstico así como para un correcto consejo genético.

PRESENTACIÓN FENOTÍPICA DE LA DUPLICACIÓN DEL 16P13.11

Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽²⁾; Blanco Barca, O. ⁽²⁾; Amado Puentes, A. ⁽²⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽²⁾; Torreira Banzás, C. ⁽²⁾; Melcón Crespo, C. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra; ⁽²⁾ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo

Introducción:

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son un grupo de alteraciones difusas y focales como consecuencia de alteraciones durante las distintas fases del desarrollo de la corteza, provocadas por factores genéticos, tóxicos, y vasculares, entre otros. Las displasias corticales corresponden a un grupo heterogéneo. Aunque su etiología no se encuentra completamente dilucidada, existe una importante base genética en un gran número de casos.

Caso clínico:

Varón de 4 años de edad. Padres sanos, tío materno con trastorno similar al presentado. Las primeras alertas surgieron a los 2 años debido a un escaso desarrollo del lenguaje con desarrollo a nivel motor normal. Presentaba dificultades para la comunicación verbal y no verbal, y conductas de carácter ritualista en el espectro autista (TEA). La neuroimagen evidenció alteración de la señal córtico-subcortical a nivel de la ínsula sugestiva de displasia y el CGH-array demostró una duplicación del 16p13.11.

Conclusiones:

Nuestro paciente presenta una MDC en relación con una displasia cortical focal. Secundario a las displasias corticales focales se puede presentar diversas disfunciones neurológicas, entre ellas las detectadas en nuestro paciente en relación con una alteración del neurodesarrollo y TEA, espectro de dificultades previamente descrito en los escasos casos publicados con esta duplicación. Con el avance de nuevas técnicas conseguimos evidenciar las bases genéticas etiopatogénicas de este tipo de trastornos, con su consecuente acompañamiento de un consejo genético.

TETRAPARESIA ESPÁSTICA DE CAUSA NO FILIADA: IMPORTANCIA DE LA RM MEDULAR

Sariego Jamardo, A.; García Catalán, M.J.; Muchart López, J.; Ulate Campos, A.; De Diego Almarza, V.; Darling, A.; Póo Argüelles, M.D.P.

Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Barcelona

Introducción:

Las lesiones perinatales de la médula espinal se producen en su mayoría tras un parto traumático. No obstante, también pueden observarse por lesión hipóxica, o por un proceso isquémico, infeccioso o tumoral. En su diagnóstico diferencial deben descartarse la parálisis cerebral infantil por encefalopatía hipóxico-isquémica, atrofia muscular espinal y neuropatías congénitas hereditarias.

Caso clínico:

Varón nacido de gestación a término sin incidencias. Parto eutócico vaginal, no traumático. Apgar 9/10/10. A los 8-9 meses consulta por retraso postural: sostén cefálico a los 4 meses, sedestación inestable a los 9 meses. A los 4-5 años inicia deambulación (pocos pasos) presentando equinismo, genuflexo y marcha con basculación de pelvis. Cognitivo adecuado para su edad. A la exploración física destaca hipotonía axial con hipertonía de 4 extremidades (de predominio izquierdo), hiperreflexia, clonus y Babinski bilaterales. También presenta amiotrofias en extremidades superiores. Se le realizan RM cerebral, estudio metabólico básico, EMG y ENG, PEATC y PEV que son inespecíficos. Asimismo, se solicita RM medular en la que se observa: estrechamiento focal del cordón medular a nivel de C2 con hallazgos compatibles con lesión medular inflamatoria o isquémica perinatal. Se completan estudios con TAC de columna cervical, objetivándose hipoplasia del arco lateral izquierdo de C2 y fusión de lámina posterior de C2 y C3.

Comentarios:

El anterior caso pone de relieve la importancia de la RM medular en tetraparesias espásticas de origen no filiado, aún en el caso de ausencia de antecedentes de parto traumático.

PANEL 7

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL EN CHARCOT-MARIE-TOOTH, ASOCIADA CON UNOS POCOS SUBTIPOS.

Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Gil Aparicio, R. ⁽²⁾; Nascimento Osorio, A. ⁽¹⁾; Ortez González, C. ⁽¹⁾; Sario Jamardo, A. ⁽¹⁾; Ulate Campos, A. ⁽¹⁾; De Diego Almarza, V. ⁽¹⁾; Colomer Oferil, J. ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital de Torrevieja, Alicante

Introducción:

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) constituye un grupo de polineuropatías clínica y genéticamente heterogéneo, por lo que la orientación genética puede en ocasiones constituir un reto. La caracterización clínica de determinados signos o síntomas específicos pueden ser de gran ayuda. Presentamos el caso de una paciente con unas velocidades de conducción nerviosa (VCN) con valores intermedios donde la asociación de hipoacusia neurosensorial facilitó la orientación de los genes a investigar.

Objetivos:

Analizar en qué subgrupos de CMT se ha descrito la asociación de hipoacusia de origen neurosensorial.

Material y métodos:

Se presenta la historia clínica de una paciente de 7 años con fenotipo CMT con hipoacusia y velocidades de conducción intermedia en la se confirmó la existencia de una mutación en el gen *NEFL*. Asimismo, se realiza una revisión sistemática de los artículos publicados en PubMed en los que se describe la presencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes diagnosticados de CMT.

Resultados:

La presencia de sordera y VCN intermedia ha sido descrita en casos de CMT1E (*PMP22*), CMT1F (*NEFL*), CMT2J (*MPZ*), CMT4C (*SH3TC2/KIAA1985*), CMT4D (*NDRG1*), CMTX1 (*GJB1/Cx32*), CMTX4 (Xq24-26.1) y CMTX5 (*PRPS1*).

Conclusiones:

La confirmación de la existencia de sordera en pacientes con fenotipo CMT con VCN intermedias permite acotar el número de genes potencialmente causantes del cuadro, orientando el estudio genético. El fenotipo de *NEFL* presenta VCN intermedias y se ha asociado a sordera. Conocer esta asociación y detectarla precozmente puede contribuir a mejorar el pronóstico de estos pacientes, en particular el retraso en el desarrollo neurosensorial.

ORIENTACIÓN VOCACIONAL DE PACIENTES CON TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO. UN MODELO DE COLABORACIÓN ENTRE NEUROPEDIATRÍA Y PEDAGOGÍA HOSPITALARIA

Crespo Eguílaz, N. ⁽¹⁾; Lizasoáin, O. ⁽²⁾; Ochoa, B. ⁽²⁾; Sánchez-Carpintero, R. ⁽¹⁾; Magallón, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Unidad de Neuropediatría. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Facultad de Educación y Psicología. Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

La transición a la etapa secundaria y a la formación prelaboral constituyen procesos especialmente complejos para los alumnos con trastornos del neurodesarrollo, que presentan necesidades educativas especiales. La dificultad para coordinar servicios médicos, educativos y expectativas del sujeto y su familia, unido a la variedad de ofertas entre Comunidades Autónomas, plantean la necesidad de un servicio que facilite esta transición.

Objetivo:

Mostrar la experiencia en la Clínica Universidad de Navarra de una colaboración entre el Servicio de Pedagogía Hospitalaria y la Unidad de Neuropediatría, para facilitar la inclusión educativa y laboral de jóvenes con trastornos de aprendizaje. Analizar la problemática y las implicaciones que supone, para estos alumnos y sus familias, la transición a la etapa secundaria para su futura inclusión socio-laboral. Diseñar pautas para la orientación vocacional y llevar a cabo un seguimiento del proceso.

Metodología:

Estudio piloto de 2 casos. Recogida de información a través de sucesivas entrevistas semi-estructuradas y de la Escala de Autodeterminación Personal ARC; análisis cualitativo de los datos y aplicación de los protocolos de actuación en el ámbito familiar y escolar. **Resultados.** Se presentan las siguientes categorías: preocupaciones, necesidades, fortalezas y dificultades de estos alumnos y de sus familias, junto con la trayectoria formativa propuesta y el seguimiento de la misma.

Conclusiones:

Estos resultados preliminares permiten afirmar que las intervenciones propuestas mejoran la satisfacción con la atención recibida por los pacientes con trastornos del neurodesarrollo y sus familiares.

PARALISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI): ESTUDIO DE 70 CASOS

Mazagatos Angulo, D.; Lorenzo Ruiz, M.; Hernández Rodríguez, S.; Martínez Granero, M.Á.; García Pérez, M.A.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid

Objetivos:

Conocer las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con PCI atendidos en nuestras consultas (hospital secundario).

Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de PCI entre los años 1999 -2013. Datos obtenidos de la Historia Clínica Electrónica. Se analizan variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas.

Resultados:

70 pacientes, predominio de varones (57.1%), mediana de edad al diagnóstico de 12 meses. Etiología: prenatal (50%), perinatal (35.7%), postnatal (8.6%). Tipo de parálisis más frecuente la espástica (85.7%). En el 41.4% de los casos seguimiento inicial realizado en otra área y el 17.1% son extranjeros/adoptados. Tetraparesia espástica (34.3 %): neuroimagen: hemorragia/LMPV 29% (7/24), malformación 25% (6/24); discapacidad intelectual (DI) 83%; epilepsia 66.6% politerapia 56.2% y monoterapia 43.8%; tratamiento con toxina Botulínica (TTB) 25%; cirugía 29%; dependientes 83.3%. Hemiparesia espástica (31.4%): hemorragia/LMPV 36 % (8/22), isquemia 31.8% (7/22); epilepsia 54.5% monoterapia 66.6% politerapia 33.4%; DI 22.7%; TTB 36%; cirugía 13.6%; independientes 91%. Paraparesia espástica (20%): hemorragia/LMPV 50%; DI 28.5%; sin epilepsia 100%; TTB: 57%; cirugía: 50%; independientes 71%. Espástico-distónico (7.1%): malformación 40% (2/5); DI 100%; sin epilepsia 100%; TTB: 40%; cirugía: 20%; dependientes 100%.

Conclusiones:

En nuestra serie destaca un alto porcentaje de adoptados/extranjeros, la mayoría tetraparéticos. Características clínicas similares a las descritas en la literatura: tetraparéticos de etiología diversa, la mayoría DI, epilepsia tratada con politerapia y dependencia grave; hemipléjicos con epilepsia frecuente, independientes y DI raro; dipléjicos por hemorragia/LMPV, sin epilepsia, habitualmente sin DI e independientes. Pensamos que el TTB ha mejorado la situación funcional de nuestros pacientes

SÍNDROME DE TORTUOSIDAD ARTERIAL UNA ENTIDAD A TENER EN CUENTA COMO FACTOR DE RIESGO DE ICTUS CEREBRAL

Marco Hernández, A.V.; Molina, A.; Izquierdo Sebastián, S.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

Introducción:

EL síndrome de tortuosidad arterial (STA) es una entidad congénita infrecuente caracterizada por la elongación y tortuosidad de las arterias de mediano y gran calibre, incluida la arteria aorta. Además asocia un fenotipo característico caracterizado por la elasticidad excesiva de la piel y las articulaciones. Tiene una herencia autosómica recesiva localizada en el cromosoma 20q13. Se ha de hacer el diagnóstico diferencial con otros trastornos del tejido conectivo como la enfermedad de Ehlers-Danlos, el Marfan o el síndrome de cutis laxo.

Caso clínico:

Varón de 4 meses remitido a nuestro centro para estudio de soplo cardíaco e hipotonía. Presenta un desarrollo psicomotor normal, piel laxa, hiperelasticidad, cara alargada con retrognatia y ligera cifosis. No antecedentes familiares de consanguinidad aunque pertenece a una población endogámica. No enfermedades cardíacas ni ictus en la familia. En estudio ecocardiográfico se detecta arco aórtico y arterias pulmonares tortuosas. En la angioRMN cardíaca y cerebral se objetiva la tortuosidad y elongación generalizada de las arterias cerebrales y cardíacas y en el estudio molecular del gen SLC2A 10 se detecta el cambio c.1296G>A (p.Trp432*). Con estos hallazgos se confirma la sospecha de STA. Se inicia tratamiento antiagregante con AAS.

Conclusiones:

La STA forma parte de los trastornos del tejido conectivo que afecta a las arterias. Además neurológicamente da lugar a ictus, discapacidad intelectual y menos frecuentemente hipotonía. Los pacientes con esta enfermedad tienen disminuida la esperanza de vida. El tratamiento se basa en la prevención del ictus con antiagregantes.

LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE

Marco Hernández, A.V.; Menor Serrano, F.; Fernández Navarro, J.M.; Martín Benlloch, J.; Polo Miquel, B.; Tomás Vila, M.

Hospital Universitari La Fe, Valencia

Introducción:

La leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) es un síndrome clínico-radiológico de causa multifactorial. Clínicamente se presenta con cefalea, confusión, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y alteraciones visuales, generalmente en pacientes con factores de riesgo como la HTA, la insuficiencia renal y tratamiento con algunos inmunosupresores.

Objetivos:

Estudiar la etiopatogenia del PRES en una serie pediátrica de hospital terciario.

Pacientes y método:

Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de PRES en los últimos 10 años.

Resultados:

Son 7 pacientes, seis mujeres y un hombre de entre 7 y 15 años. Seis de los pacientes eran postrasplantados, tres de médula ósea, dos renales y un hepático. La séptima se diagnosticó de HTA esencial tras el episodio. Cinco presentaron convulsiones, cinco confusión con alteración del nivel de conciencia, cuatro cefalea y dos fotopsias. Tres de los que convulsionaron el EEG era patológico. Solo uno de ellos presentó afectación radiológica únicamente posterior. Todos presentaban HTA, seis estaban en tratamiento con inmunosupresores y tres presentaban insuficiencia renal. Todos los que habían convulsionado llevaron tratamiento con antiepiléptico y todos fueron tratados con hipotensores. Tres de los pacientes presentaron recurrencia clinicoradiológica, en relación a persistencia de tratamientos de riesgo. Todos presentaron resolución clinicoradiológica completa tras los episodios.

Conclusiones:

El PRES es una patología infrecuente en la infancia y suele afectar a pacientes con múltiples factores de riesgo. Se recomienda sustituir los fármacos causantes por la posibilidad de recidiva. No siempre es reversible ni tampoco afecta exclusivamente a la sustancia blanca de la región posterior del cerebro.

ENFERMEDAD DE MOYA-MOYA EN NIÑA DE TRES AÑOS CON AFECTACION DE CIRCULACION POSTERIOR

Díaz Conejo, R. ⁽¹⁾; Vargas Fernández, C. ⁽²⁾; García Campos, O. ⁽²⁾; Verdú Pérez, A. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo; ⁽²⁾ Hospital Virgen de la Salud, Toledo

Caso clínico:

Niña de tres años que acude a urgencias en febrero de 2013 por un episodio de debilidad en la pierna izquierda de unas horas de evolución. En la exploración se objetiva una fuerza 4+/5 global en hemicuerpo izquierdo. Entre sus antecedentes destacan: en Agosto de 2012 un episodio de desviación de la comisura labial y disartria de unos minutos de duración, así mismo en Julio de 2012 refieren un episodio consistente en pérdida de visión de la parte izquierda del hemicampo visual.

En el estudio de ictus infantil se realiza: TC craneal: Hipodensidad córtico-subcortical occipital derecha, sugestiva de pequeña lesión isquémica de carácter crónico. RM Cerebral: muestra amplia proliferación vascular. ANGIORM Múltiples colaterales de arterias perforantes en ganglios de la base y cisternas, disminución del calibre en el segmento M1 de ACM derecha.

Arteriografía:

Hallazgos sugerentes de enfermedad de Moya-Moya.

Se diagnosticó de enfermedad de Moya-Moya y se inició tratamiento antiagregante, así como tratamiento quirúrgico diferido.

Discusión:

La enfermedad de Moya-Moya es una patología cerebro-vascular crónica, progresiva que se caracteriza por estenosis bilateral de las arterias principales del polígono de Willis con proliferación compensadora de la circulación arterial colateral. La circulación anterior suele ser la afectada, estando habitualmente libre la Carótida externa y la circulación posterior. Aunque es muy poco frecuente en Europa es necesario considerar esta enfermedad como posibilidad diagnóstica en niños que presentan síntomas de isquemia cerebral de causa inexplicada.

CLÍNICA Y NEUROIMAGEN EN PACIENTES CON CMV CONGÉNITO, ESTUDIO DE FACTORES PREDICTORES DE PEOR PRONÓSTICO NEUROLÓGICO

García Morin, M.; Barredo Valderrama, E.; Miranda Herrero, C.; Vázquez López, M.; De Castro De Castro, P.; Muñoz Jiménez, L.; Bardón Cancho, E.; Miguel Martín, B.; Garzo Fernández, C.; Saavedra Lozano, J.; Ruiz Martín, Y.

Hospital Universitario Gregorio Marañón, Hospital Infantil Gregorio Marañón

Introducción:

La infección congénita por citomegalovirus (CMV), la más frecuente en países desarrollados, es responsable de alteraciones visuales, del neurodesarrollo e hipoacusia neurosensorial.

Objetivo:

Describir características clínicas y hallazgos en neuroimagen de pacientes con CMV congénito e identificar factores predictores de peor pronóstico neurológico.

Métodos:

Estudio retrospectivo desde Enero 2003 hasta Diciembre 2013. Se incluyen pacientes seguidos en Neuropediatría con infección congénita confirmada mediante aislamiento del CMV en primeros 15 días de vida (PCR en sangre, cultivo en orina) o posteriormente mediante PCR en sangre seca de papel filtro (pruebas del talón). Se recogen datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos de ecografía transfontanelar (EcoTF) y/o resonancia magnética cerebral (RMC). Los datos se presentan como frecuencias, porcentajes y medianas (p25-p75); se emplea el test exacto de Fisher considerándose estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados:

Se incluyen 24 pacientes (14 mujeres) con una mediana de 2,6 años (1,8-3,9), presentando alteración en el neurodesarrollo el 50%. Se objetiva microcefalia en 8/24 casos y desarrollan hipoacusia neurosensorial 9/24. En todos los pacientes se realiza prueba de neuroimagen: ecoTF en 19/24 (alteradas el 58%) y RMC en 9/24 (alteradas el 100%). Los hallazgos son: calcificaciones 3/24, alteración de la corteza 4/24, ventriculomegalia 7/24, vasculopatía lenticuloestriada 7/24 y alteración en sustancia blanca 10/24. Se encuentra relación significativa entre clínica neurológica y alteración en neuroimagen ($p=0,027$), en particular con ventriculomegalia ($p=0.005$) y alteración de la sustancia blanca ($p=0.003$).

Conclusiones:

La presencia de alteraciones en la neuroimagen es factor predictor de peor pronóstico neurológico en pacientes con CMV congénito.

LEUCOENCEFALOPATÍA CEREBELOS: PROBABLE HISTIOCITOSIS

Natera De Benito, D. ⁽¹⁾; Jou Muñoz, C. ⁽¹⁾; Rebollo Polo, M. ⁽¹⁾; Ramos Lizana, J. ⁽²⁾; Cruz Martínez, O. ⁽¹⁾; Darling, A. ⁽¹⁾; Petanas Argemi, J. ⁽¹⁾; Ortigoza Escobar, D. ⁽¹⁾; Fons Estupiñá, C. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽²⁾ Hospital Torrecárdenas, Almería

Introducción:

La leucoencefalopatía cerebelosa, caracterizada por afectación difusa y simétrica de la sustancia blanca del cerebelo en RM, se ha descrito en el contexto de algunos cuadros clínicos, casi siempre asociada a otras alteraciones supratentoriales. Cuando es la principal alteración se asocia a muy pocas patologías, siendo la más frecuente la neurodegeneración secundaria a histiocitosis. En este cuadro también son frecuentes las alteraciones a nivel de núcleo dentado y ganglios basales.

Pacientes y métodos:

Se presentan dos casos de histiocitosis con neurodegeneración que cursaron con leucoencefalopatía cerebelosa e hiperintensidad de núcleos dentados cerebelosos como signo guía. Asimismo, se realiza una revisión sistemática en PubMed de los casos publicados previamente.

Resultados:

Ambos pacientes presentaron neurodegeneración progresiva, con debut a los 7 años. Ambos presentaban diabetes insípida (DI) y déficit de GH como antecedentes. El primero de los pacientes no presentaba ninguna alteración extraneurológica y el diagnóstico, aunque se sospechó por neuroimagen, sólo pudo ser confirmado postmortem mediante anatomía patológica cerebral. El segundo fue diagnosticado tras biopsia de lesiones cutáneas que habían pasado desapercibidas hasta su búsqueda exhaustiva tras la sospecha de histiocitosis por neuroimagen.

Conclusiones:

La presencia de un proceso neurodegenerativo que curse con afectación de sustancia blanca cerebelosa, con o sin alteraciones en núcleo dentado (calcificaciones, hiperintensidad en T2) y/o ganglios basales, debe orientar hacia el diagnóstico de histiocitosis. Incluso aunque no haya signos de infiltración cerebral ni signos extraneurológicos de histiocitosis. La DI secundaria a infiltración de neurohipófisis es la manifestación más frecuente de histiocitosis a nivel de SNC.

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE MALFORMACIÓN CONGÉNITA DE LOS TRONCOS SUPRAAORTICOS IZQUIERDOS CON REVASCULARIZACIÓN RETRÓGRADA A TRAVÉS DEL POLÍGONO DE WILLIS: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Fernández Menendez, A.⁽¹⁾; Rivas Paterna, M.Á.⁽²⁾; Lorenzo Sanz, G.⁽¹⁾; Labrandero De Lera, C.⁽²⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Universitario La Paz, Madrid

Introducción:

Las alteraciones del arco aórtico (AA) tienen una prevalencia del 1-2%, de las cuales un 10% son del tipo AA derecho. Presentamos dos casos de diagnóstico prenatal por ultrasonografía Doppler de AA derecho con agenesia del origen de la arteria carótida común y subclavia izquierdas.

Casos clínicos:

El primer caso corresponde a una gestante de 35 años, en la que en el control ecográfico fetal de la semana 33 se objetiva el AA a la derecha de la tráquea, sin otras anomalías. El segundo caso es una gestante de 34 años que en estudio Doppler fetal realizado ante sospecha de redistribución vascular cerebral por crecimiento intraútero retardado, se detecta un AA derecho, con flujo invertido a nivel de arteria carótida interna izquierda dependiente del polígono de Willis. Al nacimiento, ambos neonatos estaban asintomáticos. El estudio por angioresonancia y angiotomografía cervical y cerebral evidenció la agenesia de la arteria carótida común y del origen de la arteria subclavia izquierdas, con flujo retrógrado desde porción supraclinoidea en el primer caso y desde porción cervical en el segundo. Además, se observó asimetría de los sifones carotídeos y de sus ramas en hemisferio izquierdo en ambos. En el primer caso, además, se objetivaron lesiones residuales en cabeza del caudado y cápsula interna izquierda.

Conclusiones:

En casos de agenesia de la raíz de las arterias carótida y subclavia izquierdas, el polígono de Willis funciona como comunicación permitiendo la irrigación de hemisferio y miembro superior izquierdo a partir de la circulación derecha.

ICTUS ARTERIALES ISQUEMICOS EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUÉMICA

Domínguez Uribe-Etxebarria, M.; Hedrera Fernández, A.; Salamanca Zarzuela, B.; Cancho Candela, R.; Alcalde Martín, C.; Centeno Malfaz, F.; Conejo Moreno, D.
Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid

Introducción:

La tercera parte de los Ictus Isquémicos Arteriales (IIA) pediátricos están favorecidos por una Cardiopatía Congénita (CC), directamente o secundario a intervencionismo. Entre un 50-80% de los casos muestran secuelas neurológicas significativas

Objetivos:

Estudio descriptivo de pacientes con CC diagnosticados de IIA en dos unidades de neuropediatría.

Material y métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo de 7 pacientes con IIA afectos de cardiopatía congénita.

Resultados:

Paciente 1: CIV intervenida. Diagnóstico ictus a los 10 meses; parálisis cerebral (PC) hemiparética (HP) izquierda y epilepsia focal.

Paciente 2: CIV y atresia pulmonar, tras cateterismo a los 12 meses HP izquierda transitoria. Estudio de trombofilia con mutación II G20210A.

Paciente 3: CIV/estenosis pulmonar operadas, dgcto. 6 meses de PCI-HP derecha.

Paciente 4: Fallot intervenido+ECMO. Diagnóstico diferido a 5 años con PCI-HP izquierda.

Paciente 5: Hipoplasia cavidades izquierdas. Cateterismo con dgcto. Diferido a 2 años, con PCI-HP izquierda y retraso mental.

Paciente 6: Coartación aortica, intervenida+cateterismo+ECMO. Diagnóstico al mes, con epilepsia focal y retraso mental.

Paciente 7: síndrome de cimitarra+hipoplasia pulmonar intervenida+cateterismo. Diagnóstico 7 meses, con retraso mental.

Conclusiones:

En un niño con cardiopatía congénita es prioritario pensar en IIA ante cualquier síntoma neurológico agudo o crónico, en especial de carácter focal, especialmente en aquellos con procedimientos invasivos o cirugía recientes. Es fundamental el manejo multidisciplinar de estos pacientes con el fin de minimizar las secuelas.

HEMIANOPSIA HOMÓNIMA COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN DE INFARTO CEREBRAL ANTIGUO

Martínez González, M.; Losada Del Pozo, R.; Iglesias Lodaes, I.; Montoya Bordón, J.; Rodrigo Moreno, M.; Babín López, L.; Soto Insuga, V.

Hospital Fundación Jiménez Díaz , Madrid

Introducción:

La hemianopsia homónima es un defecto del campo visual que involucra a una de las dos mitades de ambos ojos. Está causada por diferentes lesiones de la vía visual retroquiasmática. Con frecuencia son defectos infradiagnosticados en la población infantil.

Caso clínico:

Niño de 11 años que acude al servicio de urgencias derivado desde oftalmología por disminución de la visión bilateral desde hace 2 meses, sin otra sintomatología acompañante. En la campimetría computerizada realizada por oftalmólogo se observó hemianopsia bilateral izquierda homónima congruente. En la campimetría por confrontación realizada en urgencias se aprecia restricción de la visión en campos visuales izquierdos. Dada la normalidad del resto de exploración neurológica se decide seguimiento en consulta. Desde ésta se solicita Resonancia Magnética craneal hallándose signos de encefalomalacia corticosubcortical y gliosis subcortical en territorio de arteria cerebral posterior derecha, en relación con secuela de infarto antiguo. Se completa estudio con Angiorresonancia, que mostró asimetría del calibre de ambas arterias cerebrales posteriores, estando la derecha reducida de tamaño en todo su trayecto aunque sin evidencia de estenosis proximal. El estudio de coagulación fue normal. Entre los antecedentes, destacaba parto con fórceps con expulsivo prolongado.

Conclusiones:

Las únicas manifestaciones de los infartos cerebrales en la infancia pueden ser oftalmológicas por afectación de la vía visual. Las características de las anomalías (tipo, tamaño, congruencia) junto con los signos y síntomas asociados, obtenidos a través de una historia clínica y exploración detalladas, aportan información importante, con frecuencia con valor localizador de la lesión en el cerebro.

VASCULITIS DEL SNC: A PROPOSITO DE UN CASO

Martínez Arias, E.M. ⁽¹⁾; Villar Vera, C. ⁽¹⁾; Benavent Casanova, O. ⁽¹⁾; García Clemente, A. ⁽¹⁾; Alcantud Bertolin, A. ⁽¹⁾; Castelló Pomares, M.L. ⁽¹⁾; Andrés Celma, M. ⁽¹⁾; Calvo Penadés, I. ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Hospital Clínico Universitario, Valencia; ⁽²⁾ Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

Introducción:

La vasculitis del SNC es una enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos cerebrales de etiología desconocida. Los síntomas dependen del tamaño de las arterias afectadas: desde ACV o AIT si éstas son de grande y mediano calibre o cefaleas o convulsiones focales en casos de pequeño calibre. Presentamos un caso de vasculitis cerebral idiopática de evolución tórpida

Caso clínico:

Niño de 14 meses que acude a Urgencias por ausencia de movilidad de MSD de 3 días de evolución. Exploración física: paresia de MSD y fuerza disminuida en MID (3/5), con ROT derechos exaltados. En el hemograma destaca VSG elevada e hipertransaminasemia en la bioquímica, con ANA positivos (resto normal). Serología negativa. En la RMN cerebral se observa afectación de córtex y sustancia blanca subcortical y periventricular temporoparietal y occipital izquierda. EEG con falta de integración bioeléctrica cerebral. Clínicamente presenta deterioro neurológico progresivo con irritabilidad, somnolencia y decaimiento y posteriormente convulsiones multifocales. La punción lumbar y estudio metabólico fueron normales. En la angiorresonancia se observa defecto de repleción de arterias principales del polígono de Willis y sus ramificaciones, con arterias perforantes dilatadas y segmentos estenosados (respetando carótida interna). Tras inicio de tratamiento inmunosupresor no presentó nuevos episodios y en controles posteriores con angio-RMN se observa mejoría clara en la permeabilidad de las arterias cerebrales afectadas

Conclusiones:

La vasculitis cerebral es una enfermedad infrecuente que puede presentarse con sintomatología variable, lo que hace importante el alto nivel de sospecha ya que el diagnóstico y tratamiento precoz mejoran la morbilidad y mortalidad

COMPLEJIDAD DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LOS ACVS EN PEDIATRÍA: A PROPÓSITO DE UN CASO

García García, L. ⁽¹⁾; Muñoz Cabeza, M. ⁽²⁾; Ley Martos, M. ⁽¹⁾; Rodríguez Román, A. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital universitario Puerta del Mar, Cádiz; ⁽²⁾ Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera

Introducción:

El ACVA infantil suele producir por la conjunción de varios factores de riesgo. En un 20-40% de casos la etiología queda sin identificar .

Caso clínico:

Presentamos el caso de un varón de 23 meses con ACVS de repetición.

Primer episodio con inestabilidad, hemiparesia izquierda y clonías de hemicara ipsilateral. En Angio RMN lesiones pseudoictales de predominio cortical que afectaban a más de un territorio vascular .Afectación más severa en hemisferio cerebral derecho.

Segundo episodio a los 28 meses, pérdida de tono postural, desviación de la cabeza hacia la izquierda y clonías de hemicara ipsilateral .

A los 31 meses presentó un status parcial refractario con clonías de MSD y MID .

En TAC, lesión de nueva aparición frontoparietal izquierda y cambios evolucionados hacia estadio crónico en hemisferio derecho .

El último episodio un mes más tarde con clonías de hemicara derecha y afasia motora.

En RMN lesión frontoparietal izquierda con compromiso de región rolándica.

Inicialmente, se sospechó una alteración mitocondrial tipo MELAS. No obstante, el estudio de esta enfermedad fue normal.

Se detectó una mutación del gen MTHFR en heterocigosis. Se decidió anticoagulación con posterior antiagregación. Sin embargo, el cuarto episodio ocurrió ya estando anticoagulado lo que nos presentó dudas diagnósticas.

El resto de las pruebas fueron normales.

En la actualidad, sólo presenta una afasia motora en resolución

Conclusiones:

Destacar la dificultad de realizar un diagnóstico etiológico de los ACVS en ocasiones.

Resaltar la plasticidad cerebral de los niños que contribuye a una recuperación neurológica precoz.

DE CÓMO EL CEREBRO EXPRESA LA MENTE: EL APRENDIZAJE

Pérez-Alvarez, F. ⁽¹⁾; Timoneda-Gallart, C. ⁽²⁾; Pérez-Serra, A. ⁽³⁾; Casellas-Vidal, D. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Hospital Univertari Dr J Trueta, Girona; ⁽²⁾ Universitat Girona, Girona; ⁽³⁾ Centre Investigacio Genètica , Girona

Introducción y objetivos:

Análisis aprendizaje disfuncional según PASS.

Material y método:

248 sujetos, CI 80 o superior. Entrevista 2 investigadores doble-ciego con profesor/a, exigido 80 % acuerdo inter-observador . Si había criterios, tests específicos para asignación a categoría. Test de Matute y Roselli para trastorno específico del lenguaje expresivo o receptivo. Test Word Attack Word Woodcock Word Reading para dislexia. Test aritmética McCloskey y Shalev para discalculia. A todos se administró SNAP-IV y SDQ para excluir TDAH y comorbilidades. Finalmente, 71 trastorno específico de lenguaje expresivo y receptivo, 30 trastorno específico lenguaje expresivo, 66 dislexia, 59 discalculia y 22 trastorno inespecífico. A todos se administró el DN:CAS Naglieri & Das,1997, inicialmente y post-6 meses de intervención PASS y a los 12 meses, post- 6 meses de intervención (Das y Kendric,1997. PREP. *Journal of Cognitive Education*, 5, 193-208). Se practicó análisis “cluster” de puntuaciones PASS a total muestra inicialmente y a los 6 y 12 meses.

Resultados:

Trastorno de lenguaje, dislexia y discalculia no son entidades homogéneas, apareciendo combinación diversa de disfunciones de procesamiento PASS en cada entidad. Luego de 6 meses de intervención, mejora siempre la planificación – función ejecutiva. La mejor respuesta se dio en dislexia, trastorno lenguaje expresivo y una minoría de discalcúlicos. El efecto mejora persistía a los 12 m, 6 meses post- intervención.

Discusión y conclusión:

Estos resultados pueden explicarse según conocimientos neurológicos actuales del procesamiento de la información. Una clasificación de base neurológica más fiable de estas disfunciones estudiadas es necesaria.

EFFICACY OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE AND ATOMOXETINE IN CHILD AND ADOLESCENT SUBGROUPS FROM A HEAD-TO-HEAD, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED TRIAL IN PATIENTS WITH ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Cardo, E. ⁽¹⁾; Coghill, D.R. ⁽²⁾; Hernández Otero, I. ⁽³⁾; Nagy, P. ⁽⁴⁾; Adeyi, B. ⁽⁵⁾; Anderson, C.S. ⁽⁵⁾; Caballero, B. ⁽⁶⁾; Civil, R. ⁽⁵⁾; Dittmann, R.W. ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ *Son Llàtzer Hospital & Research Institute on Health Sciences, Palma de Mallorca;* ⁽²⁾ *University of Dundee, Dundee;* ⁽³⁾ *University Hospital Virgen de la Victoria – Maritime, Torremolinos, Málaga;* ⁽⁴⁾ *Vadaskert Child and Adolescent Psychiatry Hospital and Outpatient Clinic, Budapest;* ⁽⁵⁾ *Shire, Wayne, USA;* ⁽⁶⁾ *Shire, Eysins, Switzerland;* ⁽⁷⁾ *University of Heidelberg, Mannheim*

Introduction:

Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) appear in childhood and may persist into adolescence and beyond.

Objectives:

To evaluate the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) and atomoxetine (ATX) in subgroups of children (aged 6–12 years) and adolescents (aged 13–17 years) with ADHD.

Patients and methods:

In this 9-week, double-blind study, individuals aged 6–17 years with ADHD and an inadequate response to previous methylphenidate therapy were randomized (1:1) to optimized doses of LDX or ATX. Efficacy measures included ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) total score and dichotomized Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) score (improved, 1–2; not improved, 3–7).

Results:

Baseline mean ADHD-RS-IV total score was similar across treatment and age groups. The mean change (95% confidence interval [CI]) in ADHD-RS-IV total score by week 9 (last observation carried forward) showed improvements in the full analysis set (FAS) (n = 262; LDX, -26.3 [-28.4, -24.2]; ATX, -19.4 [-21.6, -17.2]), the children subgroup (n = 194; LDX, -27.5 [-29.8, -25.1]; ATX, -19.4 [-22.0, -16.7]) and the adolescents subgroup (n = 68; LDX, -22.9 [-27.3, -18.5]; ATX, -19.5 [-23.7, -15.3]).

The proportions of individuals showing improvements in CGI-I score by week 9 (95% CI) were: FAS (LDX, 81.7% [75.0%, 88.5%]; ATX, 63.6% [55.4%, 71.8%]); children subgroup (LDX, 83.9% [76.4%, 91.3%]; ATX, 61.2% [51.6%, 70.9%]); adolescents subgroup (LDX, 75.8% [61.1%, 90.4%]; ATX, 70.6% [55.3%, 85.9%]).

Conclusions:

Within each treatment group, improvements in investigator-rated core symptoms and global impressions of improvement were observed in children and adolescents.

Supported by funding from Shire.

COSTE SANITARIO Y SOCIAL DEL MANEJO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) EN PACIENTES MENORES DE EDAD. DIFERENCIAS ENTRE RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO.

Fernández-Jaen, A.⁽¹⁾; Quintero, J.⁽²⁾; Ramos-Quiroga, J.A.⁽³⁾; San Sebastián, J.⁽⁴⁾; Montañés, F.⁽⁵⁾; Martínez-Raga, J.⁽⁶⁾; García, M.⁽⁷⁾; Graell, M.⁽⁸⁾; Mardomingo, M.J.⁽⁹⁾; Alda, J.Á.⁽¹⁰⁾

⁽¹⁾ Hospital Universitario Quirón, Pozuelo de Alarcón, Madrid; ⁽²⁾ Hospital Infanta Leonor, Madrid;

⁽³⁾ Hospital Vall de Hebron, Barcelona; ⁽⁴⁾ Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid;

⁽⁵⁾ Fundación Hospital Alcorcón, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital Universitario Dr Peset y Universitat de Valencia, Valencia; ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Clinic, Barcelona; ⁽⁸⁾ Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid; ⁽⁹⁾ Presidenta de Honor de la AEPNYA, Madrid; ⁽¹⁰⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Introducción:

El manejo y consecuencias del TDAH implican un aumento del consumo de recursos sanitarios y sociales.

Objetivo:

Describir los costes directos (CD) e indirectos (CI) asociados al TDAH y comparar los costes de los respondedores (RD) versus no respondedores (NRD) al tratamiento.

Métodos:

Estudio transversal, descriptivo y analítico sobre la evaluación clínica y de costes (1 año) en pacientes reclutados consecutivamente de 15 centros y criterios DSM-IV-TR para TDAH. Se han considerado los CD del sistema de salud y los CD-CI de la perspectiva social. Los RD tenían una ADHD-RS $<18 \geq 3$ meses tras el tratamiento. Se recogieron datos demográficos, sociales, del trastorno (DSM-IV-TR, CGI, CGA, y ADHD IV), utilización de servicios, tratamiento farmacológico-no farmacológico, calidad de vida (EuroQoL-5D). Los CD fueron médicos (tratamiento farmacológico - no farmacológico y servicios utilizados) y los no médicos (transporte). Los CI: horas de trabajo perdidas por visita médica o baja laboral y fueron aplicados a padres/tutores/cuidadores según datos de INE. Estudio aprobado por comité ético y autoridades sanitarias locales.

Resultados:

236 sujetos fueron analizados. 139 RD (edad: (media $\pm$ DE) 13,1 $\pm$ 2,9 años, hombres:80,58%) y 97 NRD (edad:13 $\pm$ 2,6 años, hombres:78,4%). La ADHD-RS-IV fue 17,4 $\pm$ 8,8 para RD y 27,8 $\pm$ 8,8 para NRD ($p<0,001$) y del EuroQoL-5D, 83 $\pm$ 12,7 y 71,6 $\pm$ 21,1 respectivamente ($p<0,001$). Los CD, CI y sociales fueron 3258 $\pm$ 2635€, 2259 $\pm$ 5641€, y 5517 $\pm$ 6618€ en los RD; y 4508 $\pm$ 3922€ ($p=0,005$), 3146 $\pm$ 6566€ ($p=0,058$), y 7654 $\pm$ 8966€ ($p=0,024$) en los NRD

Conclusión:

Una respuesta adecuada al tratamiento reduce significativamente los costes sanitarios y sociales asociados al TDAH mejorando la calidad de vida.

INVESTIGACIÓN SOCIOLÓGICA CUANTITATIVA ENTRE LOS PROFESIONALES IMPLICADOS EN LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) – ESTUDIO DELPHI-PANDAH. PRIMERA CONSULTA/OLEADA

Mulas, F.⁽¹⁾; Fernández-Jaén, A.⁽²⁾; Cardo, E.⁽³⁾; Soutullo, C.⁽⁴⁾; Mardomingo, M.J.⁽⁵⁾; Alda, J.Á.⁽⁶⁾; Rodríguez, P.J.⁽⁷⁾; Quintero, J.⁽⁸⁾; Ramos-Quiroga, J.A.⁽⁹⁾; Plaza, S.⁽¹⁰⁾

⁽¹⁾ INVANEP (Instituto Valenciano de Neuropediatría), Valencia; ⁽²⁾ Hospital Quirón, Madrid; ⁽³⁾ Hospital Son Llàtzer, Islas Baleares; ⁽⁴⁾ Clínica Universidad de Navarra, Navarra; ⁽⁵⁾ Presidenta de Honor Asociación Española de Psiquiatría del Niño y Adolescente, Madrid; ⁽⁶⁾ Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ⁽⁷⁾ Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Islas Canarias; ⁽⁸⁾ Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ⁽⁹⁾ Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; ⁽¹⁰⁾ Shire, Madrid

Introducción:

PANDAH “Plan de Acción en TDAH” tiene como objetivo analizar el impacto del TDAH en la sociedad española, un trastorno con una prevalencia global acumulada aproximada de 5,29%¹

Objetivos:

DELPHI-PANDAH: obtención de un consenso entre expertos sobre los aspectos sociales y clínicos del trastorno.

Método:

Delphi prospectivo cualitativo de estructuración, basado en la utilización sistemática de un juicio intuitivo emitido por grupo de expertos buscando un consenso en diferentes consultas/oleadas. Se utilizó el cuestionario desprendido del análisis de la fase cualitativa (focus-groups) del PANDAH. Tamaño muestral inicial 200 expertos.

Resultados:

En primera oleada/consulta participaron 159 profesionales: psiquiatra del niño y del adolescente (PNyA) (22,6%), neuropediatra (18,9%), psicólogos (18,2%), educadores (17,6%), pediatra (13,2%) y psiquiatras generales (PG) (5,7%, otros (3,8%). Con respecto a la detección, se consideró que en niños debía ser el maestro y/o familia (22%) y en los adolescentes: familia (72%), psiquiatra (51%) y neuropediatra (46%). Con respecto a quién debía diagnosticar, en niños: neuropediatra (68%) y PNyA (73%) y adolescentes: PNyA (77%). En el área de tratamiento farmacológico, concluyeron que 73% debía ser responsabilidad del neuropediatra y 79% el PNyA. En las áreas diagnóstico, tratamiento farmacológico y seguimiento, el pediatra – niños – y el médico de atención primaria – adolescentes – deberían tener una mayor implicación.

Conclusiones:

En opinión de los expertos, el papel del neuropediatra/PNyA en el TDAH es clave, aunque el pediatra – niños – y médico de atención primaria – adolescentes –, por su accesibilidad y por ser el primer contacto antes de la derivación al especialista, deberían tener una mayor implicación con el TDAH.

PANEL 8

COCIENTE THETA/BETA EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA CUANTIFICADO (QEEG) DE NIÑOS CON TDAH EN EDAD PREESCOLAR Y SU COMPARACIÓN CON UN GRUPO CONTROL

Gandía Benetó, Á.R.; Ortiz Sánchez, P.R.; Mulas Delgado, F.; Roca Rodríguez, P.; Ros Cervera, G.
INVANEP, Valencia

Introducción:

El TDAH preescolar presenta dificultades en la estandarización de los criterios diagnósticos. Recientemente la Food and Drugs Administration (FDA, USA) ha aprobado la comercialización del primer dispositivo médico, como ayuda para el diagnóstico del TDAH en pacientes de 6 a 17 años. Se basa en la cuantificación de la actividad theta/beta del electroencefalograma, cuyo cociente se considera un índice de relevancia diagnóstica del TDAH

Objetivos:

Determinar si el cociente theta/beta en niños de 6 a 17 años puede ser útil en el diagnóstico del TDAH preescolar, comparando un grupo control con un grupo experimental

Material y métodos:

10 niños de edad inferior a 6 años (media 56,3 meses) diagnosticados de TDAH (DSM-IV), han sido evaluados mediante técnicas de QEEG para calcular el cociente theta/beta y comparados con un grupo control de 22 niños sanos de edad equivalente (media 55,1 meses)

Resultados:

Muestran una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en las medias de ambos grupos, con un Cociente Theta/Beta promedio en el grupo control de 19 frente al 8,6 del grupo TDAH. No fueron significativas las diferencias en los cocientes Theta/Alpha ni Theta/Delta

Conclusiones:

En el TDAH preescolar el cociente Theta/Beta es inverso al observado en edades posteriores. Presentan unos cocientes Theta/Beta propios de etapas más inmaduras del desarrollo

RESPUESTA INADECUADA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL PARA EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH): CAMBIO EN LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Gandía Benetó, Á.R.; Mulas Delgado, F.; Roca Rodríguez, P.; Ros Cervera, G.; Ortiz Sánchez, P.R.
INVANEP, Valencia

Introducción:

El tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) lo conforman fármacos estimulantes y no estimulantes. En ocasiones no existe una respuesta adecuada o suficiente al tratamiento. La Lisdexanfetamina dimesilato (LDX) es un profármaco estimulante eficaz en el TDAH aún no comercializado en España

Objetivos:

Establecer los motivos del cambio de tratamiento a LDX, y evaluación posterior

Material y método:

Análisis descriptivo retrospectivo de historias clínicas de pacientes del centro de referencia a los que se les cambió a LDX a juicio del clínico (uso compasivo conforme a lo expresado en RD 1015/2009). Se analizaron datos demográficos, motivo del cambio, medida de la salud percibida (CHIP-AE) y eventos adversos

Resultados:

30 historias clínicas analizadas: Datos demográficos [media (desviación estándar)]: edad 13,6 (3,1) años, peso 54,5 (17,64) kg, talla 160 (16,5) cm, IMC 20,8 (3,4). Medicación previa: MPH OROS (40%), Metilfenidato liberación modificada 50/50 (28%), 30/70 (16%), Atomoxetina (8%) y otros (8%). Como motivos del cambio se establecieron (no excluyentes): falta de intensidad del efecto 68%, falta de cobertura 76% y eventos adversos 16%, se añaden datos post-tratamiento del CHIP-AE

Conclusiones:

En nuestro análisis, el cambio a LDX buscando una mejora sintomática, fue por la falta de intensidad del efecto y la falta de cobertura del tratamiento actual

PREVALENCIA DEL TDAH EN POBLACIÓN DE MENORES DEL SISTEMA DE PROTECCIÓN EN ESPAÑA. RESULTADOS PRELIMINARES

Amo, C. ⁽¹⁾; San Sebastián, J. ⁽¹⁾; Giraudo, M.E. ⁽¹⁾; Martínez Arias, R. ⁽¹⁾; Plaza, S. ⁽²⁾

⁽¹⁾ Fundación Internacional O Belén, Marid; ⁽²⁾ Shire Pharmaceuticals, Madrid

Introducción:

El TDAH es uno de los problemas clínicos más importantes en términos de morbilidad y disfuncionalidad en la población infanto juvenil. Son necesarios estudios que analicen la magnitud del problema y su comorbilidad.

Objetivo:

Evaluar la prevalencia de TDAH en los menores del sistema de protección en España y establecer comorbilidades y factores de riesgo.

Métodos:

Estudio observacional, multicéntrico. Se analizaron 50 pacientes entre 11 y 18 años subsidiarios del sistema de protección, en la red que gestiona la Fundación O'Belén. Se evaluó la prevalencia del TDAH en la muestra tomando como variable principal el diagnóstico con la escala ADHD-RS. También se evaluó el perfil psicopatológico global con los cuestionarios CBCL y ESPERI.

Resultados:

50 pacientes con edades entre 11 y 18 años, de 4 centros de la fundación O'Belén. La prevalencia del TDAH en la muestra fue de un 32,3% y fue mayor en chicos 37,1% que en chicas, 20%. El subtipo predominante fue el inatento con una prevalencia del 81,2%. Un 75% de los pacientes con TDAH tenían un nivel socio-económico medio-bajo. Se observó un aumento de puntuaciones de CBCL en comportamiento agresivo, problemas de atención, problemas sociales y quejas somáticas. También hubo un aumento en el cuestionario ESPERI de impulsividad e hiperactividad.

Conclusiones:

La prevalencia de TDAH en la muestra (32%), es muy superior al de la población general. Con una distribución proporción por sexos masculino/femenino de 4,3/1, similar a la de la población general. Es necesario aumentar el tamaño muestral para confirmar la significación estadística de estos resultados.

ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS EN PACIENTES CON MARCHA IDEOPÁTICA DE PUNTILLAS

Almendral Doncel, R.; Díaz Cordoves Rego, M.

Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real

Introducción y Objetivos:

La marcha idiopática de puntillas (MIP) se considera un diagnóstico de exclusión de patologías neurológicas y ortopédicas cuando persiste en niños de más de 3 años. Algunos estudios la han relacionado con diversas alteraciones del neurodesarrollo. Nuestro objetivo es saber si existe un aumento de alteraciones neurocognitivas en pacientes con MIP

Desarrollo:

Se realiza una revisión bibliográfica reciente sobre pacientes con MIP y su asociación con la presencia de alteraciones neurocognitivas y trastornos del neurodesarrollo

Conclusiones:

La mayor parte de los estudios revisados encuentran en los niños con MIP un aumento de dificultades en el aprendizaje, alteración de las funciones ejecutivas y del neurodesarrollo, incluyendo TDAH. Se constata la necesidad de realizar estudios randomizados que corroboren dichos hallazgos

¿QUIEN SABE MÁS ACERCA DEL TDAH: EDUCADORES, SANITARIOS O POBLACIÓN GENERAL?

Amado Puentes, A. ⁽¹⁾; Pereiro Fernández, S. ⁽¹⁾; Vázquez Cancela, M. ⁽¹⁾; Ojea Jorge, V. ⁽²⁾; Melcón Crespo, C. ⁽¹⁾; Blanco Barca, M.Ó. ⁽¹⁾

⁽¹⁾ *Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo;* ⁽²⁾ *Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra*

Objetivos:

Analizar el conocimiento existente en TDAH en tres grupos muestrales diferentes: población general, profesores y médicos.

Métodos:

Estudio observacional del conocimiento de TDAH realizado entre noviembre de 2013 y febrero de 2014 en las provincias de A Coruña y Pontevedra mediante difusión de encuestas estandarizadas de manera aleatoria.

Resultados:

En el grupo de población general se obtuvo una media de 27.5 años (51.2% poseían estudios superiores, 41.9% secundarios, 7% básicos), afirmando el 88.4% conocer el significado de las siglas TDAH. Un 92.5% lo considera un problema de salud, curable para el 38.5% frente al 20.5% que opinan que existe únicamente tratamiento. En el grupo de profesores (55.6% de educación secundaria, 44.4% de primaria) un 94.4% conoce el significado de TDAH. El 100% reconoce no haber recibido formación en TDAH. Un 43.8% de los profesores de primaria afirma no saber manejarlo en el aula, frente al 85% de los profesores de secundaria. En cuanto a los médicos, más del 95% conocen el significado de TDAH y tipo de fármacos empleados en su tratamiento.

Conclusiones:

En nuestra muestra de población general se observa un alto conocimiento de TDAH, pudiendo existir sesgos debido a edad y nivel de estudios de los encuestados. En cuanto a los profesores, debe reforzarse la información en TDAH y su manejo, con programas específicos de aprendizaje, dada la nula formación ofrecida hasta ahora. En el grupo de médicos se objetivan conceptos poco claros en la esfera del TDAH del adulto, debiendo reforzarse la formación en este aspecto.

VALOR DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CRANEAL ESPECTROSCÓPICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Babín López, L.; Ordóñez González, C.; Rodrigo Moreno, M.; Losada Del Pozo, R.; Soto Insuga, V.; Martínez González, M.; Montoya Bordón, J.; Sobrino Guijarro, B.
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción:

La espectroscopia por resonancia magnética (RME) es una técnica de neuroimagen que evalúa la función cerebral por medición de metabolitos cuantificables. En los últimos años se han publicado estudios que coinciden en describir una disminución en los niveles de N-acetilaspato (NAA), Colina (Cho) en niños con retraso psicomotor y trastorno del espectro autista (TEA) al compararlos con controles sanos.

Objetivos:

Valorar la utilidad clínica de la RME en los pacientes diagnosticados de TEA.

Material y métodos:

Revisión de 10 casos de niños con TEA, con edades comprendidas entre 18 meses y 7 años (60% en menores de 3 años). Se realizó resonancia 3T con espectroscopia, aplicando técnica PRESS univóxel en sustancia blanca frontal y parieto-occipital bajo sedación.

Resultados:

El 80% de nuestra muestra presenta valores disminuidos de NAA/Cr en región frontal y 70% en región parieto-occipital. El 80% presenta aumento de Cho/Cr en región frontal, pero sólo un 40% en región parieto-occipital. Dos de los pacientes que presentan las alteraciones descritas son hermanos no gemelos, con clínica similar (afectación en la comunicación y en la interacción social), detectadas en torno a los 18 meses.

Conclusiones:

La mayoría de los pacientes con TEA de nuestra serie presentaron alteraciones en la espectroscopia característicos de los trastornos del neurodesarrollo. Aunque en los menores de tres años la hipomielinización por inmadurez puede alterar los resultados de RME, esta técnica puede ser una herramienta de apoyo en el diagnóstico de niños con sospecha del trastorno del espectro autista.

EJEMPLO PRÁCTICO DE LA COMPLEJIDAD DE LOS ESTUDIOS ETIOLÓGICOS EN TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA): PACIENTE CON HETEROTOPIA PERIVENTRICULAR NODULAR Y MUTACIÓN EN REGIÓN XQ28

Málaga Diéguez, I.; Roncero Sánchez-Cano, I.; Rekarte García, S.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Introducción:

Históricamente se consideraba que los trastornos del espectro autista (TEA) eran mayoritariamente idiopáticos, estimando en torno al 5% aquellos que presentaban una causa subyacente. Con las nuevas tecnologías genéticas y de neuroimagen, este porcentaje se va incrementando día a día. Sin embargo, este potencial diagnóstico precisa la figura del neuropediatra para analizar de forma coordinada toda la información. Como ejemplo ilustrativo, presentamos el caso de una niña con TEA en la finalmente se detectó un trastorno de la migración neuronal genéticamente determinado.

Caso clínico:

Paciente que por retraso del lenguaje y conducta peculiar. Es diagnosticada de TEA cuyo estudio etiológico incluye, entre otras pruebas, una RM craneal y un estudio genético. La RM mostró una heterotopia periventricular aislada. El CHG-a mostró diversas alteraciones, entre las cuales figuraba una duplicación en la región Xq28, que fue informada como no significativa. El informe clínico que recibió el laboratorio de genética no constaba la heterotopia (no se había realizado aún la RM), por lo que no se consideró relevante dicha alteración. Se ha solicitado estudio del gen FLNA (filamina A).

Comentarios:

El caso refleja la complejidad del diagnóstico en los TEA y de la interpretación de las pruebas diagnósticas en neuropediatría. El fenotipo más frecuente en mujeres con heterotopia por alteraciones en Xq28 es de epilepsia e inteligencia normal, aunque el espectro abarca diversos grados de retraso mental. Nuestra paciente presentaba un TEA sin epilepsia. Solamente la combinación de estudios de neuroimagen y genéticos, analizados por un tercero, ha permitido el diagnóstico.

COMORBILIDAD EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) EN LA EDAD PRE-ESCOLAR

Carreras Abad, C.; Fernández Zurita, C.; Roche, A.; Escofet, C.; Pérez Adell, M.; Torras, M.; González, I.; Lorente, I.

Hospital Parc Taulí, Sabadell, Barcelona

Introducción:

Existen pocos estudios sobre comorbilidad de TEA en la edad pre-escolar. Ésta es de gran importancia por condicionar el diagnóstico, el pronóstico y debe tenerse en cuenta al elaborar un programa terapéutico.

Objetivos:

Evaluar desde la perspectiva de un centro de Diagnóstico y Tratamiento Precoz de los Trastornos del Neurodesarrollo la comorbilidad de los niños diagnosticados de TEA.

Material y método:

Estudio descriptivo retrospectivo de 90 pacientes atendidos en nuestro CDIAP nacidos entre los años 2008 y 2009 con diagnóstico de TEA acorde a criterios DSM y con seguimiento mínimo de 10 meses.

Resultados:

Seguimiento medio: 26 meses.

El trastorno asociado más frecuente fue TEL en el 73% de los casos (90% comprensión, 65% expresión y 60% uso). Se diagnosticó TDAH en el 20% de los pacientes. Sólo un 15% presentó a estas edades discapacidad intelectual. El 6% presentó alteraciones auditivas, todas ellas de tipo transmisivo. Ninguno presentó alteraciones visuales. Sólo un 1% presentó epilepsia. El 13% presentó T. coordinación motora y un 10% alteraciones del sueño. En el cuestionario de Achembach un 13% puntuó para problemas afectivos, otro 13% para ansiedad y un 11% para conductas desafiantes. Destacar que sólo el 13% de pacientes no presentó ninguna comorbilidad asociada.

Conclusiones:

Se comprueba la alta prevalencia de comorbilidad en pacientes pre-escolares con TEA en nuestro medio. Estos hallazgos refuerzan la importancia del enfoque y atención de estos pacientes en centros de atención precoz de los trastornos del neurodesarrollo para poder recibir un diagnóstico y tratamiento integrado que englobe los diferentes trastornos implicados.

SÍNDROME DE KINSBOURNE: SOSPECHARLO ANTE ATAXIA AGUDA EN NIÑOS

Velez Galarraga, M.D.R.; Vaquero Garrido, M.; Laña Ruíz, B.; Patiño García, A.; Sierrasesúmaga Ariznavarreta, L.; Narbona García, J.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona

Introducción:

El síndrome de Kinsbourne (opsoclono-mioclono-atáxico), es de naturaleza autoinmune; afecta a niños y genera secuelas neurológicas a largo plazo, motoras y cognitivas. El 48% de los casos son paraneoplásicos y prácticamente todos ellos revelan un neuroblastoma, pero solamente el 1.8-3% de los neuroblastomas asocian un síndrome opsoclono-mioclono-atáxico. El cuadro se asemeja clínicamente a la ataxia cerebelosa aguda postinfecciosa y el principal síntoma diferencial es el opsoclono.

Caso clínico:

Niña de 3 años y 5 meses que acude a consulta por recaída de un síndrome cerebeloso agudo. El primer brote ocurrió 15 meses antes y asoció movimientos oculares irregulares y multidireccionales que no se repitieron. Fue diagnosticada de cerebelitis e infección por enterovirus. Recibió tratamiento con aciclovir mejorando progresivamente la marcha y la coordinación hasta llegar a la normalidad. Un año después, súbitamente, presentó inestabilidad de la marcha, torpeza para la manipulación y gran irritabilidad. Al profundizar en la anamnesis, el antecedente del opsoclono en el episodio previo motivó una RM toraco-abdominal que mostró un nódulo periaórtico izquierdo, confirmado por anatomía patológica como neuroblastoma. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides y se resecó por completo la tumoración. Mejoró significativamente la marcha y la coordinación de forma progresiva, asociando una alteración específica en el lenguaje (TEL fonológico-sintáctico) y del ánimo (mutismo selectivo).

Conclusiones:

Es importante considerar el síndrome de Kinsbourne dentro del diagnóstico diferencial de ataxia aguda en niños, ya que su retraso diagnóstico empeora el pronóstico dejando secuelas mayores, motoras y sobre todo cognitivas.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO COMO CLÍNICA PREDOMINANTE DURANTE 33 AÑOS DE ACTIVIDAD NEUROPEDIÁTRICA EN UN CENTRO TERCIARIO

Azna Gómez, P.⁽¹⁾; Laña Ruiz, B.⁽²⁾; Narbona García, J.⁽²⁾

⁽¹⁾ Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona; ⁽²⁾ Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

Introducción:

El objetivo es analizar la prevalencia hospitalaria acumulada de trastornos del movimiento (TM) neuropediátricos a lo largo de tres décadas.

Método:

Se estudió la presencia de TM presidiendo el cuadro clínico en el archivo diagnóstico de nuestra Unidad de Neuropediatría desde 1980 hasta 2013, que acumula 7892 pacientes. Se excluyen discinesias psicogénicas, estereotipias o manierismos en este estudio.

Resultados:

En 240 pacientes (3,04% del total) un TM domina el cuadro clínico. Predominan los síndromes distónicos (SD) (n=112); etiológicamente, 10 SD primarios-progresivos generalizados o focales, 9 neurometabolopatías confirmadas (con 2 tormentas dstónicas), 7 necrosis estriatales post bajo gasto, 4 hemidistonías por tumor o ictus de ganglios basales y 67 casos de parálisis cerebral distónico-atetósica. Hay 4 SD por neurolépticos y 11 distonías episódicas del lactante (4 distonías benignas, 5 tortícolis benignos y 3 Sandifer).

En segundo lugar, los tics (n= 96) de los cuales, 42 motores simples transitorios y 54 síndromes de Tourette). Corea o coreo-balismo adquirido-resolutivo, en 9 casos postinfecciosos (4 encefalopatías agudas autoinmunes, 3 Syndeham, 2 PANDAS) y 1 reacción a fenitoína. Como discinesias rítmicas, 9 temblores esenciales y 11 temblores rúbricos postraumáticos. Sólo 2 síndromes rígido - acinéticos sintomáticos. Discinesias paroxísticas: 2 flutters diafragmáticos, 2 hemispasmos faciales por ganglioglioma cerebeloso, 1 discinesia paroxística cinesiológica y 1 no cinesiológica, y 6 casos de 'shuddering attacks' en lactantes. 2 mioclonias del paladar idiopáticas.

Conclusiones:

Los TM son poco frecuentes en neuropediatría pero constituyen un campo apasionante en el trabajo clínico-asistencial y en la formación de especialistas neuropediátricos.

USO DE TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN NIÑOS CON SIALORREA

Terrero Carpio, R.; Guerra Schulz, E.; De Miguel Serrano, C.; Balseiro Gómez, J.J.; Martínez Menéndez, B.

Hospital Universitario Getafe, Getafe, Madrid

Introducción:

La inyección de Toxina Botulínica tipo A en estudios previos ha demostrado ser efectiva en sialorrea y presenta pocos efectos secundarios. En la actualidad se utiliza como uso compasivo.

Objetivos:

Analizar la efectividad y seguridad del tratamiento de la sialorrea con toxina botulínica en niños.

Material y métodos:

Estudio observacional, retrospectivo, desde 2008 hasta la actualidad en el que se incluyeron 11 pacientes con sialorrea, en edad pediátrica. Se utiliza toxina botulínica tipo A en parótidas, seguimiento entre 3 meses y 7 años.

Resultados:

La edad entre 2 y 17 años (media y mediana 10), 4 mujeres y 7 varones, con número de infiltraciones entre 1 y 16 (mediana 5). La dosis inicial entre 5U y 40U y con dosis de mantenimiento entre 15U y 80U, sin registrar efectos adversos. Hubo 4 abandonos por falta de respuesta. En el 27.3% se obtuvo respuesta completa y en 18.2% fue media.

Conclusiones:

La toxina botulinica como tratamiento de la sialorrea resulta segura y su efectividad es variable, siendo muy buena en unos pacientes y nula en otros, por lo que consideramos como tratamiento a valorar.

DISTONÍA CERVICAL AGUDA SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE CLEBOPRIDA + SIMETICONA

Cuevas Cervera, J.L.; García Jiménez, E.; Simonet Lara, M.J.; Rodríguez Quesada, I.; Del Castillo Codes, M.D.; Cózar Olmo, J.A.

Hospital San Agustín, Linares, Jaén

Introducción:

Las reacciones adversas de tipo neurológico tras la administración de procinéticos están bien documentadas. Aunque la *metoclopramida* es el fármaco más conocido, aparecen con otros como la *cleboprida*, incluso a dosis no elevadas y en pacientes que ya han tomado el fármaco en otras ocasiones. Si bien suelen ser transitorias, pueden ser aparatosas y dolorosas, y requieren tratamiento urgente.

Caso Clínico:

Niño de 8 años con antecedentes de dolor abdominal recurrente y obesidad moderada, es traído a Urgencias por UCI-móvil por presentar de manera súbita episodio de rigidez cervical con desviación tónica cefálica a la derecha, sin pérdida de consciencia. Refiere haber administrado la madre unas horas antes 2 dosis de 10 mL de *Flatoril®* (cleboprida + simeticona), por dolor abdominal, vómitos y febrícula esa mañana. Se administra durante el traslado 10 mg de *Diacepam* IV y 2,5 mg de *Biperideno* IV. A su llegada a Urgencias mantiene rotación cefálica a la derecha, dolorosa. GCS 15/15. Micropetequias de esfuerzo en facies (vómitos). Resto de la exploración normal. Se administra nueva dosis de *Biperideno*, con resolución completa del cuadro. Es alta tras 24 horas en observación, con la recomendación de no tomar de nuevo el fármaco. Se notificó el efecto adverso.

Comentarios:

1.- Los pacientes pediátricos son especialmente susceptibles a la aparición de estos efectos secundarios. 2.- El conocimiento de la entidad y la asociación temporal son claves para el diagnóstico, que evitará estudios y tratamientos innecesarios. 3.- Es necesario advertir a las familias de los peligros de la automedicación.

VARIANTE REGIONAL DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ: POLINEURITIS CRANEAL.

Rivas Arribas, L. ⁽¹⁾; Busto Cuiñas, M. ⁽¹⁾; Ojea Jorge, V. ⁽¹⁾; Pavon Freire, A. ⁽¹⁾; Castro López, I. ⁽¹⁾; Freire Bruno, J. ⁽¹⁾; Eiris Puñal, J. ⁽²⁾

⁽¹⁾ *Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra;* ⁽²⁾ *Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela*

Objetivo:

Presentar el caso de una paciente con Polineuritis craneal.

Introducción:

El síndrome de Guillain-Barré(SGB) es una polirradiconeuritis aguda desencadenada por una infección. Existen múltiples variantes clínicas que debido a sus características atípicas y a su baja frecuencia dificultan en muchas ocasiones su diagnóstico.

Caso clínico:

Niña de 5 años, sin antecedentes de interés, que tras presentar fiebre durante una infección de vías respiratorias altas, inicia inestabilidad de la marcha sin debilidad muscular. 72h después inicia disfagia, anartria, babeo y dismetría.

Exploración neurológica: Pares craneales: afectación de IX-X-XI-XIIpar. Anartria. Marcha inestable sin aumento de la base de sustentación. Hipotonía tronco/cefálica. Dismetría y temblor intencional. Fuerza y sensibilidad conservadas. Reflejos osteotendinosos rotulianos normales, hiperreflexia aquilea.

Pruebas complementarias: Linfomonocitosis sin leucocitosis. PCR 0.16mg/dL, VSG 47mm/h. LCR: no disociación albúmino-citológica. AcGQ1b normales. AcGD1b y AcGM1 IgG:aumentados. Serologías y PCR de virus neurotrofos, TC, RM, EEG, ENG y potenciales evocados somatosensoriales:normales. Potenciales evocados auditivos y visuales: latencias aumentadas.

Evolución: En la tercera semana recibió tratamiento con inmunoglobulina intravenosa 5días, mejorando globalmente. Recuperación completa a los 6 meses, tras recibir tratamiento rehabilitador (logopedia y fisioterapia).

Conclusiones:

El diagnóstico diferencial entre las distintas variantes regionales del SGB no es sencillo. La Polineuritis craneal se caracteriza por la afectación de los pares craneales bulbares(IX-X-XI-XII), debilidad, alteraciones en el habla, disfagia, pudiendo asociarse a debilidad de extremidades superiores. Nuestro caso presentaba además temblor intencional y dismetría. Los anticuerpos antigangliósidos son útiles para el diagnóstico. Aunque el tratamiento de las variantes no está establecido, probablemente la inmunoglobulina sea de elección inicialmente.

SOSPECHA CLÍNICA EN LA ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS ANTI-NMDA

López González, M.; Periañez Vasco, Á.; Correa Vela, M.; Madruga Garrido, M.; Arce Portillo, E.; Blanco Martínez, B.; Muñoz Cabello, B.; López Lobato, M.; Alonso Luengo, O.

Servicio de Neuropediatría H.U. Virgen del Rocío., Sevilla

Introducción:

La encefalitis por anticuerpos anti NMDA es una entidad descrita recientemente y que cursa una sintomatología característica. Presentamos dos casos de este tipo de encefalitis con similar presentación pero diferente evolución.

Caso clínico:

Caso 1: niño de 4 años con alteraciones conductuales, movimientos anormales, alteración del nivel de conciencia y debilidad de un mes de evolución. Tras tres meses del inicio de la clínica se inició tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides. El diagnóstico serológico no se obtuvo hasta pasados cuatro meses del inicio del cuadro. Preciso ingreso hospitalario durante 7 meses, alcanzándose la recuperación completa a los dos años.

Caso 2: niño de 6 años con alteraciones del comportamiento, movimientos anormales, alucinaciones auditivas y visuales y alteraciones del sueño de 4 días de evolución. Se inició tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas a las 48 horas del inicio de los síntomas. La confirmación diagnóstica se obtuvo a los diez días del inicio del cuadro. Tras dos semanas de ingreso fue dado de alta con recuperación completa.

Conclusiones:

Debemos sospechar la encefalitis por anticuerpos antiNMDA-R ante todo cuadro de inicio subagudo que curse con síntomas psiquiátricos, trastornos de movimiento, alteraciones del sueño y crisis convulsivas.

La escasa experiencia en niños hace que ante la presencia de este cuadro se plantee un amplio diagnóstico diferencial que puede condicionar una demora en el inicio del tratamiento.

El tratamiento precoz se ha demostrado como un factor de buen pronóstico, por lo que la sospecha clínica inicial es crucial en la evolución de estos pacientes.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE Y AFECTACIÓN DE PARES CRANEALES, ¿UN AGENTE CAUSAL OLVIDADO?

Salvador Cañibano, M.; González Barrios, D.; Villanueva Accame, M.V.; Guitarte Vidaurre, A.; Reyes Millán, B.; González Campo, C.

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristobal de La Laguna

Introducción:

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* se asocia con múltiples manifestaciones a nivel neurológico de gravedad variable. La patogenia sigue sin estar clara y puede existir o no antecedente de infección respiratoria.

Caso clínico:

Niña de 14 años valorada por cuadro de 18 horas de evolución consistente en sensación de “hinchazón” de hemicara derecha, disminución de sensibilidad en dicha región, desviación de la boca hacia la derecha y debilidad para el cierre ocular izquierdo. Asocia cefalea frontal, con sonofobia y fotofobia y sensación de giro de objetos. Sin sintomatología infecciosa previa salvo otalgia izquierda leve en los tres días previos. Afebril en todo momento. A la exploración física, presenta desviación de comisura labial hacia la derecha, incapacidad para cierre ocular izquierdo, imposibilidad para elevación de las cejas, hipoestesia en hemicara derecha con reflejo corneal bilateral presente e impresiona de ligera disminución de fuerza en músculos temporales; resto de exploración física y neurológica normales. Ante la sospecha de polineuropatía craneal, se decide su ingreso e iniciar estudio. Se realiza hemograma, bioquímica, estudio autoinmune, punción lumbar y RNM normales. Se solicita serología sanguínea en la que presenta IgM positiva para *Mycoplasma pneumoniae*. Realizadas las pruebas complementarias, y ante la sospecha de afectación neurológica secundaria a *Mycoplasma pneumoniae*, se inicia tratamiento con azitromicina y prednisona presentando mejoría clínica.

Conclusiones:

Aunque infrecuente, puede producirse parálisis facial secundaria a infección por *Mycoplasma Pneumoniae* así como de otros pares craneales. Estar alerta ante esta posible asociación es fundamental para un diagnóstico y tratamiento precoz y eficaz.

DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE CITOMEGALOVIRUS CONGÉNITO POR PCR EN PRUEBA DEL TALÓN

Visa Reñé, N.; Paredes Carmona, F.; Escuer Morell, M.J.; Martínez Camacho, M.À.; Solé Mir, E.
Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida

Introducción:

El citomegalovirus es el principal agente infeccioso causante de morbimortalidad infantil de origen congénito en los países desarrollados con una prevalencia aproximada entre 0'3 y 2'4% de los recién nacidos.

Presentamos tres casos diagnosticados en nuestro centro el último año de forma retrospectiva a través de la PCR en la muestra de sangre seca de la prueba de detección precoz.

Casos clínicos:

Caso 1. Lactante de 8 meses remitida a consulta por microcefalia detectada a los 6 meses de vida. Destaca un retraso psicomotor global y pobre respuesta auditiva.

Caso 2. Niño de 2 años derivado por crisis convulsivas afebriles y retraso evolutivo. La exploración física muestra una microcefalia y una hemiparesia izquierda.

Caso 3. Lactante de 4 meses derivada por estancamiento perímetro craneal. La exploración pone de manifiesto una microcefalia con pobre seguimiento visual e hipotonía.

En los 3 pacientes se practicó RM cerebral detectándose hallazgos sugestivos de infección congénita.

Ante la sospecha de infección por citomegalovirus se reclamó la prueba de talón para realizar la determinación de PCR de citomegalovirus confirmándose el diagnóstico.

Conclusiones:

La infección congénita por CMV continua presentando grandes interrogantes.

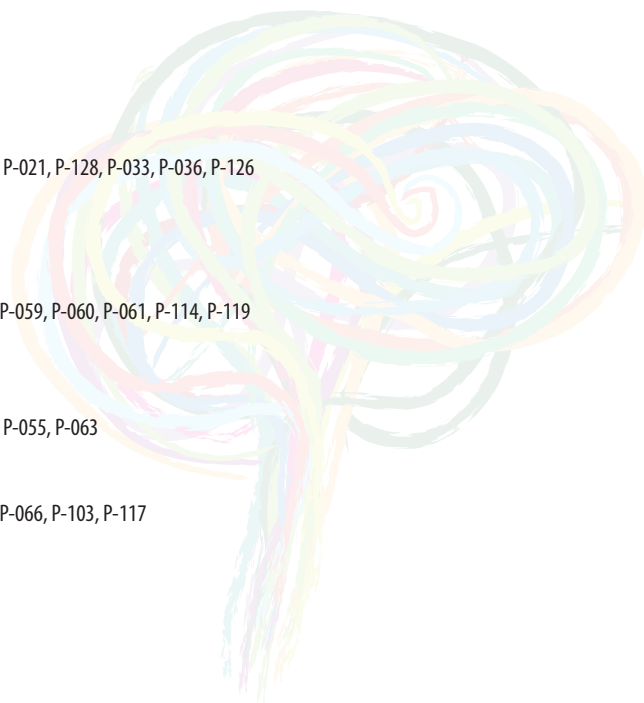
En España no se realiza cribado serológico sistemático para CMV durante el embarazo debido a la ausencia de vacuna y tratamientos efectivos.

A partir de las dos primeras semanas de vida, el único método que permite distinguir entre infección congénita o adquirida es la realización de PCR para CMV en la sangre que se utiliza para la prueba del talón.

ÍNDICE DE AUTORES

A

Abad Más	Luis	0-067, 0-076
Adeyi	Ben	0-073, 0-077, P-106
Adrados Razola	Ignacio	P-053, P-058
Agirregoitia Fernández	Jone	0-001
Aguilar Quintero	María	0-097, P-043
Aguilera Albasa	Sergio	0-085, P-037, P-113, P-127
Aguirre Rodríguez	Francisco Javier	0-120, P-089
Agustino Blázquez	Isabel	0-066
Alaman	Raquel	0-151
Alamillo Estival	Patricia	0-001, 0-031
Alarcon Alacio	Juana	0-005, P-001
Alarcón Martínez	Helena	0-016, 0-027, 0-028, 0-042, 0-079, P-002, P-016, P-040, P-082, P-088
Alarcón Torres	Beatriz	0-145, P-066
Albaigés Baiget	Gerard	P-070
Alcalde Martín	Carlos	0-038, P-100
Alcántara	Soledad	0-151
Alcantud Bertolín	Alberto	P-003, P-051, P-103
Alda	Jose Ángel	P-107, P-108
Alda Díez	José A.	0-077
Alegre	Manuel	0-020
Almendral Doncel	Raquel	P-112
Alonso	Mercedes	0-009
Alonso Luengo	Olga Esther	0-086, P-007, P-011, P-021, P-128, P-033, P-036, P-126
Alonso Pérez	Irene	P-023, P-024
Alonso-Colmenero	Itziar	0-023, 0-136
Álvarez Gil	Noelia	0-060
Álvarez Molinero	Mireia	P-070
Amado Puentes	Alfonso	0-109, P-026, P-027, P-059, P-060, P-061, P-114, P-119
Amo	Carlos	P-111
Anderson	Colleen S.	0-073, P-106
Andrade Navarro	Mª Teresa	P-023, P-024, P-025
Andreo Lillo	Patricia	0-047, 0-130, 0-139, P-055, P-063
Andrés	Pilar	0-021
Andrés Bartolomé	Angélica	P-053, P-058
Andrés Celma	Mercedes	0-145, P-031, P-051, P-066, P-103, P-117
Andrés Sesma	Carlo	P-037
Angulo Chacón	Ana Maria	P-001
Angulo García	Mariluz	0-052
Angulo Sacristán	Tamara	P-092
Arango Sancho	Pedro	0-013
Arcas Martínez	Joaquín	P-008, P-079



Arce Portillo	Elena	0-085, 0-086, P-007, P-033, P-036, P-076, P-089, P-126
Armangue	Thaís	0-022
Armero Pedreira	Paula	0-101
Armstrong Morón	Judith	0-096, 0-102, 0-108, 0-105
Arrabal Fernández	Luisa María	0-026, 0-065, 0-124
Arranz	J.A.	P-022
Arriola Pereda	Gema	P-053, P-058
Arroyo Carrera	Ignacio	0-117, P-057, P-074
Artuch Iriberrí	Rafael	0-096, 0-105, 0-106, 0-108, P-009, P-020
Asensio Ruiz	Andrea	P-053, P-058
Azna Gómez	Patricia	P-121

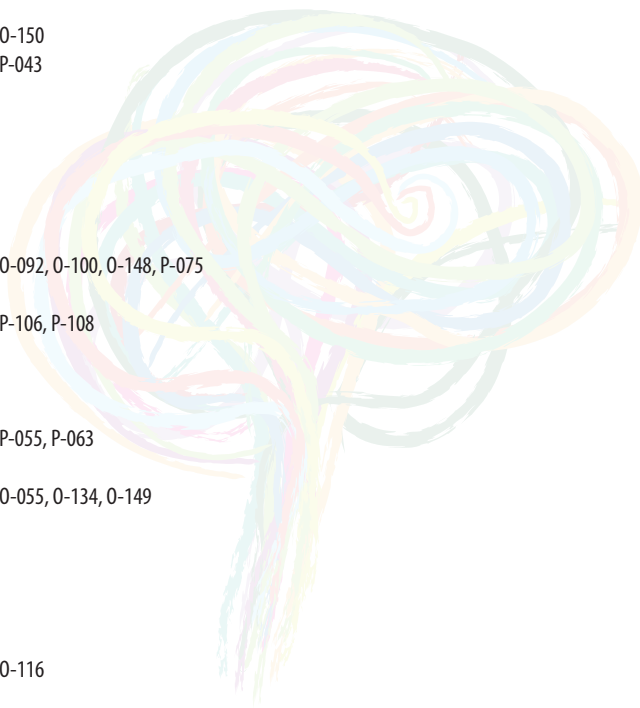
B

Baas	Frank	0-121, P-083
Babín López	Lara	0-011, 0-040, 0-099, 0-143, P-101, P-115
Baena Díez	Neus	P-018
Baez Perea	José María	P-006
Balice-Gordon	Rita	0-022
Balseiro Gómez	José Jesús	P-122
Banaschewski	Tobias	0-077
Bandres Hernández	Pablo	P-085
Barbero Aguirre	Pedro	0-030, 0-034, 0-069
Bardón Cancho	Eduardo	0-129, P-096
Barić	Ivo	P-012
Barredo Valderrama	Estíbaliz	0-129, P-005, P-087, P-096
Barros García	Patricia	0-117, 0-133
Bartoll Alguacil	Esther	0-003
Bataller	Luis	0-022
Bayès	Àlex	0-151
Beiras Iglesias	Andrés	0-112
Belda Hofheinz	Sylvia	0-089
Bella Cueto	Mª Rosa	P-018
Benavent Casanova	Olga	P-031, P-066, P-103
Bengoa Caamaño	María	0-119
Berenguer Potenciano	María	0-082, 0-089, 0-150
Berenguer Pulido	María	0-111
Bernardino Cuesta	Beatriz	0-015, 0-055, 0-090, 0-148, P-075
Berrocal	Isidoro	0-117
Berzosa López	Raquel	P-017
Bharucha-Goebel	Diana	0-117
Blanco Barca	Oscar	0-109, P-026, P-027, P-059, P-060, P-061, P-077, P-114, P-119
Blanco Beregaña	Miriam	0-090
Blanco Lago	Raquel	0-009, 0-113, P-086
Blanco Martínez	Bárbara	0-086, P-007, P-033, P-036, P-076, P-089, P-126
Blanco Rodríguez	Miriam	0-040
Blanco-Kelly	Fiona	0-040

Boix	Cristina	0-152
Bordes García	Vicente	0-145
Boronat Guerrero	Susana	0-019, 0-083, 0-131, P-069
Botella López	Arancha	0-139
Brandi Tarrau	Nuria	0-102
Briceño Cuadros	Solceyge	P-064
Briones	Paz	0-104
Buenache Espartosa	Raquel	0-138
Bustamante Hervás	Carmen	0-001
Busto Cuiñas	Mercedes	P-124

C

Caballero	Beatriz	0-068, 0-073, P-106
Cabrera López	José Carlos	0-085
Cáceres Marza	Cristina	0-033
Cajaraville Martínez	Sabela	0-018, 0-087
Calero Cortés	Silvia Manuela	P-046
Calleja Gero	Lourdes	0-090, 0-135
Callejón Pío	Laura	0-152
Calvo Medina	Rocío	0-050, P-017, P-032
Calvo Penadés	Inmaculada	P-103
Calvo Rey	Cristina	0-141
Camacho Salas	Ana	0-082, 0-089, 0-111, 0-150
Camino León	Rafael	0-097, 0-100, 0-147, P-043
Campistol	Jaume	0-103, 0-132, 0-136
Campo Barasoain	Andrea	P-025
Campollo Velarde	Jorge	0-082
Cancho Candela	Ramón	0-038, 0-048, P-100
Candau Fernández-Mensaque	Ramón	P-076, P-089
Cano Plasencia	Ricardo	0-054
Cantarín Extremera	Verónica	0-008, 0-015, 0-055, 0-092, 0-100, 0-148, P-075
Carceller Benito	Fernando	0-004
Cardo	Esther	0-068, 0-073, 0-152, P-106, P-108
Caritg Bosch	Josep	0-103
Carral Domínguez	Jana	0-015, 0-032
Carrascosa Romero	Mª Carmen	0-119, 0-128
Carratalá Marco	Francisco	0-047, 0-130, 0-139, P-055, P-063
Carreras Abad	Clara	P-118
Carreras Sáez	Inmaculada	0-092, 0-015, 0-032, 0-055, 0-134, 0-149
Caruso	Paul	0-131
Casado	Mercedes	0-106
Casado Rojo	Alfonso	0-138
Casellas Vidal	Dolors	P-045, P-105
Castán Larraz	Beatriz	0-140
Castaño De La Mota	Cristina	0-009, 0-058, 0-061, 0-116
Castejón	Esperanza	0-106



Castellanos	María	P-039
Castelló Pomares	María Luisa	0-145, P-031, P-051, P-066, P-103, P-117
Castillo	Tamara	0-094
Castro Conde	José Ramón	0-024
Castro Gago	Manuel	0-112, P-009
Castro López	Isabel	P-124
Catalán Lambán	Ana	0-010
Cazorla Calleja	Rosario	0-029
Ceán Cabrera	Lourdes	0-016, 0-027, 0-028, 0-042, 0-079, P-016, P-040, P-082, P-088
Ceci	Adriana	P-012
Cemeli Cano	Mercedes	0-044, P-068
Centeno Malfaz	Fernando	0-038, 0-048, P-100
Cerdán Oncala	Sandra	0-017, P-035
Cernada Badía	María	0-078
Cervera Acedo	Cristina	P-049
Cid París	Ester	P-058
Cieza	Sofía	0-020
Cinza-González	Aitor	0-144, 0-146
Ciprés Roig	Sílvia	0-103
Civil	Richard	0-068, 0-073, 0-077, P-106
Closa Monesterolo	Ricardo	P-070
Codina Sampera	Elena	P-081
Coghill	David R.	0-068, 0-073, 0-077, P-106
Colomé	Roser	0-152
Colomer	Jaume	0-120
Colomer Oferil	Jaume	0-121, 0-122, P-080, P-081, P-083
Comín Cabrera	Cristina	0-060
Conejo Moreno	David	0-001, 0-031, 0-052, 0-095, P-100
Contesotto Avilés	Cristina	P-016
Cornide Santos	Sergio	P-001
Correa	Cayetana	0-072
Correa Vela	Marta	0-086, P-007, P-033, P-036, P-126, P-128
Cortès Saladelafont	Elisenda	0-096, 0-102, 0-105, 0-151, P-012
Couceiro Gianzo	José Antonio	0-141
Cózar Olmo	Juan Alonso	0-084, P-123
Crespo Eguílaz	Nerea	0-062, 0-063, 0-070, P-090
Cruz Martínez	Ofelia	P-097
Cuesta Peredo	Ana	P-117
Cuevas Cervera	José Luis	0-046, 0-053, 0-084, P-028, P-123

D		
Dacruz Álvarez	David	0-112, P-009
Dalmau	Josep	0-022
Darling	Alejandra	0-039, 0-098, 0-108, 0-120, 0-121, 0-122, P-097, P-125
D'avanzo	Francesca	P-012
Davis	Rebecca	0-022

De Azua Brea	Begoña	P-013
De Castro De Castro	Pedro	O-129, P-087, P-096
De Diego	Víctor	O-104
De Diego Almarza	Víctor	O-039, O-098, O-100, O-121, P-080, P-125
De Fuenmayor Fernández De La Hoz	Carlos	O-082
De La Morena Vicente	M. Asunción	O-009
De Miguel Serrano	Cristina	P-122
De Mingo Casado	Pedro	P-082
De San Nicolás	Davinia	O-027
De Santos Moreno	María Teresa	P-073
De Trabajo En Cdg	Grupo Español	O-104
De Vicente Santamaria	Mercedes	O-005, P-001
Dediego	Víctor	P-071
Del Campo Casanelles	Miguel	O-083
Del Castillo Codes	María Dolores	P-123
Del Río Marina	Adrián	O-114
Del Toro Riera	Mireia	O-107
Del Villar Guerra	Pablo	O-038
Delgadillo-Chilavert	Verónica	O-037, O-136, P-071, P-072, P-018
Delgado Ledesma	Fátima	O-014, P-010
Delgado Rioja	María Ángeles	O-036, P-014, P-098
Díaz Conejo	Raquel	O-002, P-095
Díaz Cordoves Rego	Mónica	P-112
Díaz Negrillo	Antonio	O-014
Díaz Pareja	Rosa María	O-066
Díaz Simal	Laura	O-025
Díez	Héctor	O-105
Diógenes	María José	O-105
Dittmann	Ralf W.	O-073, P-106
Doménech Abellan	Ernesto	P-082
Domingo Jiménez	Rosario	O-016, O-027, O-028, O-042, O-079, P-002, P-016, P-040, P-082, P-088
Domínguez Carral	Jana	O-055, O-092, O-120, O-122, O-134
Domínguez Garrido	Elena	P-049
Domínguez Hidalgo	Laura	O-080, P-046
Domínguez Uribe-Etxebarria	Mikel	O-038, O-048, P-100
Domínguez-Carral	Jana	O-132
Dorronzoro Ramírez	Emilio	P-064
Duarte	Sofía	O-151
Duat Rodríguez	Anna	O-015, O-055, O-090, O-134, O-135
Duque Fernández	Rosario	O-013

E

Eirís Puñal	Jesús	O-112, P-009, P-124
Enach	Grupo Español Para El Estudio De	O-098
Erazo Galarza	Percy Esteban	P-046
Escobar Delgado	Teresa	O-090, O-092, O-134, O-149



Escobar Ramírez	María Del Rocío	O-103
Escobar-Delgado	Teresa	O-032
Escofet Soteras	Concepción	O-037, P-018, P-067, P-118
Escuer Morell	Mercè Julia	P-130
Esteban Rodríguez	María Isabel	O-118

F

Farfán Orte	Tamara	P-047, P-049
Felgueroso Juliana	Blanca	O-018, O-087
Felipe Rucián	Ana	P-004
Fenollar Cortés	María	P-048
Fernández	Ana Laura	P-039
Fernández- Alcántara	Manuel	O-072
Fernández Álvarez	Paula	O-083
Fernández Aurrecoechea	Javier	P-064
Fernández Burriel	Miguel	P-052, P-062
Fernandez Cuesta	María Ángeles	O-041, P-056
Fernández De Valderrama Rodríguez	Ana	O-031
Fernández García	Miguel Ángel	O-018, O-087
Fernández Jaén	Alberto	P-039, P-065
Fernández Marmiesse	Ana	O-135
Fernández Menéndez	Andrea	O-138, P-099
Fernández Navarro	Jose María	P-094
Fernández Perrone	Ana Laura	P-065
Fernández Ramos	Joaquín	O-097, O-147, P-043
Fernández Rey	Alba	O-112, P-009
Fernández Zurita	Concepción	O-037, P-018, P-067, P-118
Fernández-Jaén	Alberto	P-107, P-108
Fernando Martínez	Ruth	O-044, O-064, O-091, O-115, O-137, O-140
Ferrando Rubert	Balma	P-003
Ferrer	Mariona	P-013
Ferrer	Isidre	P-020
Figuerola	J.	P-022
Figuerola Mulet	Joan	P-041, P-050
Fioravanti Rassat	Victoria	O-148
Fons	Carme	O-103
Fons Estupiñá	Carmen	O-039, O-096, O-132, P-097
Fons Moreno	Jaime	P-117
Fonseca Santos	Eduardo	O-083
Fontoira Moyer	Elena	O-143
Fournier Del Castillo	Concepción	O-090
Freire Bruno	José	P-077, P-124
Fuentes	Tadeo	O-072
Fuertes Blas	Susana	P-013
Fuertes Rodrigo	Cristina	O-006, O-075, O-091, O-093, O-137, P-068

G

Galán Gómez	Enrique	O-033
Galán Sánchez	Francisco	P-055
Gallardo García	Rocío	O-113
Gallego De La Sacristana López-Serrano	David	O-080, P-046
Gandía Benetó	Ángel Rubén	P-109, P-110
García	Àngels	O-103
García	Marta	P-107
García Álvarez	Patricia	O-065
García Arnaldich	Salomé	P-070
García Arumí	Elena	O-083
García Asensio	José Antonio	P-001
García Avilés	Belén	O-047
García Barcina	María Jesús	O-041, P-056
García Bermejo	Alba	O-080, P-046
García Campos	Óscar	O-002, O-128, P-034, P-095
García Catalán	María Jesús	P-125
García Cazorla	Àngels	O-096, O-104, O-105, O-106, O-108, O-151, P-012, P-020
García Clemente	Ana	P-031, P-051
García Flores	Cipriano	O-054
García Gálvez	Patricia	O-026, O-124
García García	Laura	P-028, P-104
García González	María Del Mar	P-045
García Guixot	Sara	O-004, O-088, O-101, O-118, O-125, O-126, P-008, P-079
García Hoyos	Maria	O-111
García Jiménez	María Concepción	O-006
García Jiménez	Elena	O-084, P-123
García Lozano	José Raúl	P-021
García Morcillo	Beatriz	P-035
García Morin	Marina	O-129, P-005, P-087, P-096
García Ouiza	Alberto	P-047, P-049
García Pérez	María Asunción	O-066, O-071, O-127, P-084, P-085, P-091
García Puig	Montserrat	O-037, P-018
García Ribes	Ainhoa	O-142, P-019
García Romero	María Del Mar	O-088, O-118, O-125, O-126, P-008
García Ron	Adrián	O-009, O-036, O-113, P-086
García Salido	Alberto	P-064
García Sánchez	Verónica	P-006
García Serrano	Jesús	P-006
García-Navas	Deyanira	O-054, P-044, O-080, O-117, O-133, P-057, P-074
García-Peñas	Juan José	O-032
Garrote Adrados	José Antonio	O-038
Garzo Fernández	Caridad	O-129, P-096
Gavela Pérez	Teresa	O-110
Gavilán Martín	Cesar	O-047
Gelman Bagaria	Anna	O-037



Gembero Esarte	Eva	P-037
Gerotina Mora	Edgar	O-102
Gil Aparicio	Rosa	P-080
Gil Pons	Ester	O-119
Giralde	Beatriz	O-128
Giraudó	María Eugenia	P-111
Girós	Marisa	P-027
Gómez	Ana	P-074
Gómez Andrés	David	O-004, O-088, O-101, P-008
Gómez Carrasco	José Ángel	O-051, P-038, P-078
Gómez De Andrés	David	O-118, O-125, O-126
Gomez García De La Banda	Marta	O-107
Gomez Lado	Carmen	O-112, P-009
Gómez Marcos	Ana María	O-117
Gómez Martín	Hilario	O-090, O-149
Gómez Saez	Fernando	O-031
Gómez Saez	Luna	O-031
Gómez Siurana	Enriqueta	O-003
Gómez-Andrés	David	O-144, O-146, P-079
Gómez-Martín	Hilario	O-032
González	Inés	P-118
González	Cristina	P-086
González	Verónica	O-103, O-108, P-102
González Álvarez	Verónica	O-085
González Barrios	Desiré	O-024, P-129
González Bravo	Nieves	O-024
González Campo	Candelaria	O-024, P-129
González Carracedo	María Jesús	P-052, P-062
González Castillo	Mª Llanos	P-035
González De Buitrago Amigo	Jesús	O-117, P-074
González Espín	Ana	O-084
González García	Beatriz	P-064
González Giraldez	Beatriz	O-011
González Gutiérrez-Solana	Luis	O-135
González Iglesias	María José	O-005, P-001
González Jimeno	Alicia	O-080
González Martín	Leticia	O-048
González Pérez	Jesús	O-091, O-093
González Santiago	Pilar	O-051, P-029, P-038, P-078
Gorostiza	Pau	O-151
Graell	Montserrat	P-107
Granados Rodríguez	David	P-113
Granizo	Juan José	O-009
Graus	Francesc	O-022
Grimalt	A.	P-054
Grimalt Calatayud	María Antonia	P-030

Guerra Schulz	Elena	P-122
Guerrero López	Rosa	O-128
Guerrero Moreno	Noelia	O-036, P-011, P-014, P-098
Guillen	Antonio	P-102
Guillén	Sara	O-141
Guitarte Vidaurre	Aitor	P-129
Gutiérrez Aguilar	Gema	O-046, O-053, P-028
Gutiérrez Agulló	María	P-063
Gutiérrez Moreno	Miriam	O-001, O-031

H

Hedra Fernández	Antonio	O-038, O-048, P-100
Heine Suñer	Damián	P-041
Heras Sánchez	Elena	O-071
Hernández Frutos	Esther	O-052
Hernández Martín	Raquel	P-044, P-074
Hernández Otero	Isabel	O-068, O-073, O-077, P-106
Hernández Rodríguez	Sonia	P-091
Herráiz Martínez	María	O-028
Herrera Pino	Jorge Alfredo	O-069
Herrero Lladró	Raquel	O-067
Hinojosa	José	P-074
Hortigüela Saeta	María Montesclaros	O-001, O-015, O-031, O-052, O-055, O-090, O-092, O-149, P-075
Huerta Aragonés	Jorge	P-005
Huete Hernani	Begoña	O-004, O-088, O-118, O-125, O-126, P-008

I

I Dali	Christine	P-012
Ialeggio	Davide Mario	P-005
Ibáñez Micó	Salvador	P-002, P-040, P-088
Idoate Gastearena	Miguel	O-115
Iglesias Castañon	Alfredo	P-026
Iglesias Escalera	Gemma	O-029
Iglesias Lodaes	Isabel	P-101
Iridoy Zulet	Marina	P-127
Ivanovski	Trajche	P-030
Izquierdo Alvarez	Silvia	O-044
Izquierdo Martín	Ana	O-054, O-133
Izquierdo Sebastia	Sara	P-093

J

Jaijo Sanchis	Teresa	O-034
Jiménez De La Peña	Mar	P-039, P-065
Jiménez Echevarría	Saioa	O-015, O-055, O-092, O-134, O-149
Jiménez Marina	Lorena	O-051, P-029, P-038, P-078

Jiménez Martínez	José	P-064
Jiménez Ortega	Ana Isabel	P-001
Jiménez Pando	Jorge	O-133
Jiménez-Mallebrera	Cecilia	O-120
Joga Elvira	Lorena	O-037
Jou Muñoz	Cristina	O-120, P-020, P-097
Jurado Portero	Juan Carlos	O-114
Juste Ruíz	Mercedes	O-047, O-130

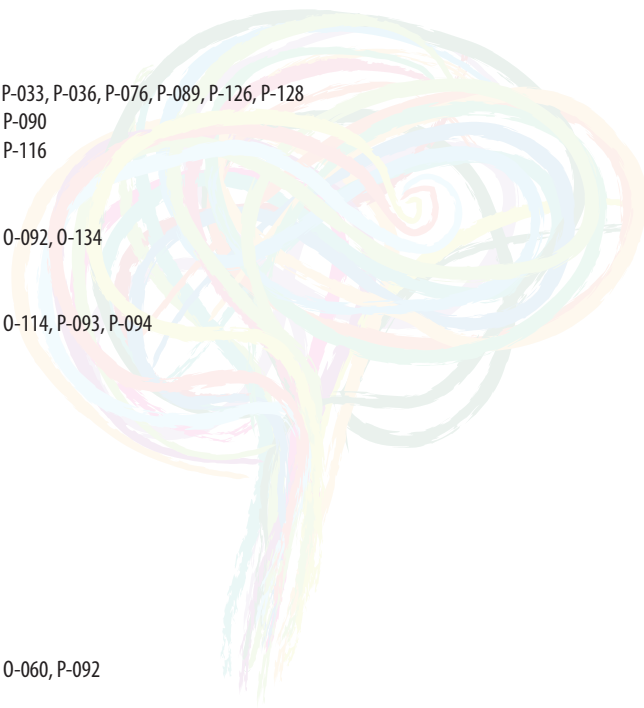
L

Labayru Echeverria	Maite	P-019
Labradero De Lera	Carlos	P-099
Lafuente	Miguel	O-094
Lalchandani Lalchandani	Dinesh Sunder	O-013
Lampe	Christina	P-012
Laña Ruíz	Borja	O-010, O-012, O-043, P-120, P-121
Lara Herguedas	Julían	O-029
Lavilla	María José	O-133
Laynez Rubio	Carolina	O-072
Lecendreux	Michel	O-077
Ledro Carabaño	Carmen	O-084
León Guijarro	José Luis	P-066
Ley Martos	Myriam	O-085, P-006, P-021, P-104
Lillo Lillo	Miguel	O-141
Linares	María Antonia	O-149
Lizasoáin	Olga	P-090
Llanos Alonso	Natalia	O-054, O-080, O-133, P-044, P-057, P-074
Lluch Fernández	Mª Dolores	P-023, P-024, P-025
Lobo Valentín	Rosa	O-038
López Andrés	Nerea	P-053, P-058
López Babin	Lara	O-110
López Bayón	Julio	P-019
López Expósito	Isabel	O-042
Lopez García	María Soledad	P-013
Lopez González	Mercedes	P-076, P-089, P-126
López Lafuente	Amparo	O-054, O-080, O-117, O-133, P-044, P-057, P-074
López Laso	Eduardo	O-085, O-097, O-147, P-043
López Lobato	Mercedes	O-086, P-007, P-021, P-033, P-036, P-076, P-089, P-126, P-128
López López	José Antonio	P-006
López Marín	Laura	O-032, O-085, O-090, O-092, O-135, O-149
López Martínez	Carolina	O-074, P-015, P-042
López Mendoza	Santiago	O-013
López Pájaro	Luis Fernando	O-029
López Pino	Miguel Ángel	O-135
López Pisón	Francisco Javier	O-044, O-006, O-064, O-075, O-091, O-093, O-095, O-115, O-137, O-140, P-068
López Rodríguez	María José	O-054, O-117, O-133, P-057

López Sobrino	Gloria	0-088, 0-118, 0-125, 0-126, P-008
Lopez Sureda	Mar	P-013
López-López	Javier	0-144, 0-146
López-Sala	Anna	0-132, 0-152
Lorda-Sánchez	Isabel	0-040
Lorente	Isabel	P-118
Lorente Hurtado	Isabel	0-037, P-018, P-067
Lorente Nicolás	Ana	P-002
Lorenzo Ruiz	María	0-066, 0-071, 0-127, P-084, P-085, P-091
Lorenzo Sanz	Gustavo	0-138, P-099
Losada Del Pozo	Rebeca	0-011, 0-040, 0-058, 0-059, 0-061, 0-099, 0-110, 0-116, 0-143, P-101, P-115
Losada Pajares	Alba	P-053, P-058
Lozano	José Antonio	P-044
Lozano Pérez	Rosa María	0-145, P-051, P-117
Lozano Rodríguez	José Antonio	P-057
Lozano Setién	Elena	0-119
Lubián López	Simón	P-006
Lucea	Leyre	0-094

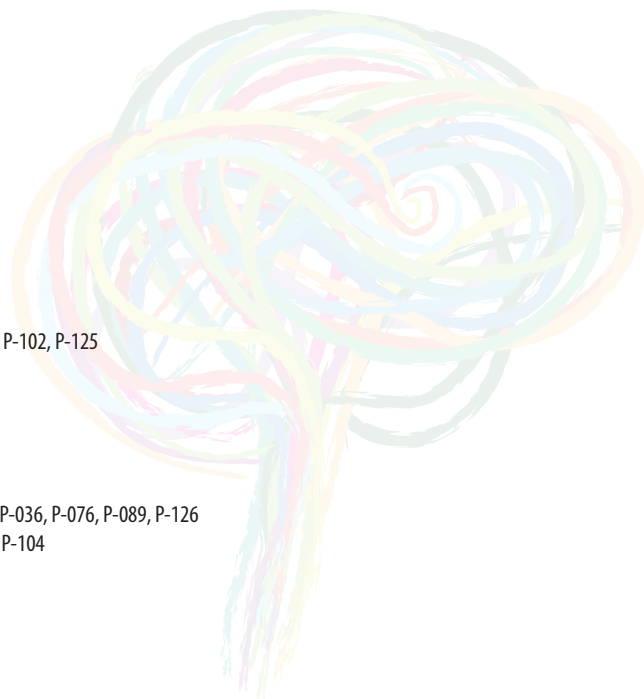
M

Macaya Ruiz	Alfons	0-083, 0-107, 0-123, P-004
Madrid Pinilla	Ana	0-080
Madrid Rodríguez	Aurora	0-050, P-017, P-032
Madrigal	Irene	P-044
Madrugá Garrido	Marcos	0-086, 0-120, P-007, P-033, P-036, P-076, P-089, P-126, P-128
Magallón	Sara	0-062, 0-063, 0-070, P-090
Málaga Diéguez	Ignacio	0-025, 0-049, 0-081, P-116
Malagón Ruiz	Silvia	0-017
Maldonado	Esther	0-100
Maraña Pérez	Ana Isabel	0-015, 0-032, 0-090, 0-092, 0-134
Maraví Álvarez	Pedro	P-047
Marcó	A.	P-054
Marco Hernández	Ana Victoria	0-003, 0-034, 0-078, 0-114, P-093, P-094
Mardomingo	María Jesús	P-107, P-108
Marín Serra	Juan	P-003
Marín Serrano	María Esperanza	0-029
Mariví Álvarez	Pedro	P-049
Márquez Vega	Catalina	P-006
Márquez-Pereira	Jesús	P-020
Martí	Itxaso	0-094
Martí	María Josep	0-098
Martí	Ramón	0-120
Martín Benlloch	Javier	P-094
Martín Contero	Carmen	P-113
Martín Del Valle	Fernando	0-014, 0-058, 0-059, 0-060, P-092
Martín Fernández	Rebeca	0-054, 0-133



Martín Fernández Mayoralas	Daniel	P-039, P-065
Martín García	José Antonio	0-026, 0-065, 0-124
Martín Gómez	José Ignacio	0-142
Martín Hernández	Elena	0-111
Martín Martínez	César	P-067
Martín Rodríguez	Jesús C	0-142
Martín Viota	Lucía	0-013
Martín-Gonzalo	Juan Andrés	0-144, 0-146
Martínez Álvarez	Sofía	0-091, 0-093
Martínez Antón	Jacinto	0-050, P-017, P-032
Martínez Arias	Elena	P-003, P-031, P-103, P-117
Martínez Arias	Rosario	P-111
Martínez Azorín	F.	0-112
Martínez Barjas	Catia María	0-018
Martínez Barona	Sandra	0-114
Martínez Bermejo	Antonio	0-004, 0-058, 0-059, 0-101
Martínez Camacho	Maria Àngels	P-130
Martínez Carrascal	Antonio	0-058, 0-059
Martínez Cayuelas	Elena	0-016, 0-027, 0-028, 0-042, 0-079, P-002, P-016, P-040, P-082, P-088,
Martínez De Aragón	Ana	0-111
Martínez Faci	Cristina	0-006, 0-075, 0-137, P-068
Martínez Ferrández	Carmen	P-002, P-040
Martínez García	María Josefa	P-002, P-040
Martínez González	Marta	0-011, 0-040, 0-099, 0-110, 0-143, P-101, P-115
Martínez González	María Jesús	0-142, P-019
Martínez Granero	Miguel Ángel	0-066, 0-071, 0-127, P-084, P-085, P-091
Martínez Menéndez	Beatriz	P-122
Martínez Pérez	Francisco	0-029
Martínez Pérez	Salvador	0-139
Martínez Rovira	Patricia	P-063
Martínez Sáez	Elena	0-123
Martínez Salcedo	Eduardo	0-016, 0-027, 0-028, 0-042, 0-079, 0-085, P-016, P-040, P-082, P-088
Martínez Sanchis	Sonia	0-067
Martínez-Bermejo	Antonio	0-088, P-008, P-079
Martínez-Hernández	Eugenia	0-022
Martínez-Raga	José	P-107
Mas	María José	0-151
Mateo Martínez	Gonzalo	P-053, P-058
Mateos Checa	Rosario	P-011, P-014, P-098
Mateos Gordo	Patricia	0-066
Mateos Segura	Carmen	0-143
Mayol Canals	Lluís	P-045
Mazagatos Angulo	Diana	0-066, 0-071, 0-127, P-084, P-085, P-091
Meavilla	Silvia	0-106
Medina Gil	María Del Pilar	P-062
Medina Martínez	Inmaculada	0-026, 0-065, 0-124

Melcón Crespo	Cristina	0-109, P-026, P-027, P-059, P-060, P-061, P-114, P-119
Mellado Navarro	Francisco	P-067
Méndez Caba	José	0-149
Menor Serrano	Francisco	0-003, 0-034, 0-078, P-094
Merino Andreu	Milagros	0-059, 0-061
Miguel Martín	Beatriz	0-085, 0-129, P-005, P-087, P-096
Minguez Rey	Mª Fe	P-003
Miragall Alba	Luis	0-145
Miramar Gallart	Mª Dolores	0-044
Miranda Herrero	Concepción	0-129, P-005, P-087, P-096
Mirás Veiga	Alicia	0-031
Miravet	E.	P-022, P-054
Miravet Fuster	Elena	0-058, 0-059, P-030, P-041
Molares-Rodriguez	Manuel	0-056
Molero Luis	Marta	0-096, 0-104, 0-106, 0-108, P-020
Molina Cambra	Alfredo	0-114, P-093
Molina González	Antonio	P-006
Molina Soares	María José	P-064
Monfort-Belenguer	Lucía	0-058, 0-061
Monge Galindo	Lorena	0-044, 0-064, 0-075, 0-093, 0-115, 0-137, 0-140
Montaner Ramón	Alicia	0-006, 0-075, P-068
Montañés	Francisco	P-107
Monterde Bartolome	M. Cruz	0-005
Montesclaros Hortigüela	María	0-134
Montoya Bordón	Julia	P-101, P-115
Montoya Villarroya	Julio	0-115
Mora Ramírez	Mª Dolores	0-050, P-017, P-032
Morales Casado	María Isabel	0-002, 0-128, P-034
Moreno Acero	Noelia	0-058, 0-061
Moreno Medinilla	Esther	0-050, P-017, P-032
Moreno Pérez	David	0-141
Morteruel Arizkuren	Elvira	P-019
Mosquera Gorostidi	Arantxa	P-037, P-113, P-127
Muchart	Jordi	0-104, 0-106, 0-132, P-102, P-125
Mulas	Fernando	P-108
Mulas Delgado	Fernando	0-076, P-109, P-110
Munell Casadesús	Francina	0-123
Muñoz Jalle	Elena	0-036
Muñoz Albillos	Marisol	0-115
Muñoz Cabello	Beatriz	0-086, P-007, P-033, P-036, P-076, P-089, P-126
Muñoz Cabeza	María	0-046, 0-053, P-028, P-104
Muñoz Jareño	Nuria	0-116, P-065
Muñoz Jiménez	Lucía	0-129, P-096
Muñoz Pérez	Soraya	P-057, P-074
Muñoz Serrano	Ana	0-080
Murga Sierra	Marisa	P-078



N

Nafría	Begonya	O-100
Nafría Prada	Carmen Victoria	P-053, P-058
Nagy	Peter	O-073, P-106
Narbona	Juan	O-062, O-063
Narbona García	Juan	O-045, O-070, O-115, P-120, P-121
Nascimento Osorio	Andrés Eduardo	O-098, O-103, O-115, O-120, O-121, O-122, P-080, P-081, P-083
Natera De Benito	Daniel	O-039, O-121, O-122, O-132, P-072, P-080, P-097
Navarro Romero	Juan Pedro	O-014, P-010
Navarro Vilarrubí	Sergio	O-103
Navedo De Las Heras	Ana	O-010, O-012, O-043
Negrillo Ruano	Rocío	P-032
Newberry	Peter	O-019, P-069
Nso Roca	Ana Pilar	O-047
Núñez De La Torre	Blanca	P-064
Núñez Enamorado	Noemi	O-082, O-089, O-111, O-150

O

O'callaghan Gordo	María Del Mar	O-096, O-098, O-102, O-103, O-104, O-105
Obón Ferrer	María	P-045
Ochoa	Belén	P-090
Ojea Jorge	Vanesa	O-109, P-061, P-077, P-114, P-119, P-124
Olabarrieta Hoyos	Naiara	O-142
Olivé Plana	Montse	O-123
Onsurbe Ramírez	Ignacio	O-017, P-035
Ordoñez González	Cristina	O-143, P-115
Orellana	Carmen	O-030
Ormazabal	Aida	O-106, O-108
Ortega Rodríguez	Montserrat	O-017, P-035
Ortega Sánchez	María Del Carmen	P-066, P-117
Ortez	Carlos	O-120, O-122
Ortez González	Carlos Ignacio	O-121, P-080, P-081, P-083
Ortigosa Gómez	Sofía	O-027
Ortigoza Escobar	Juan Darío	O-023, O-108, O-121, O-122, O-132, O-136, P-020, P-071, P-072, P-097, P-102
Ortiz Madinaveitia	Saturnino	O-035, O-095
Ortiz Sánchez	Pedro Ramón	P-109, P-110
Ortiz Tardío	Joaquín	O-046, O-053, P-028

P

Pablos Sánchez	Tamara	O-018, O-087
Pacheco Boiso	Maité	O-142
Palacio Navarro	Andrea	O-152
Pardal Fernández	José Manuel	O-119
Paredes Mercado	M. Cecilia	O-005
Paredes Carmona	Fernando	P-130

Paredes Mercado	Cecilia	P-001
Pareja Grande	Juan Antonio	P-085
París Bernardo	Laura	P-029
Parra Cuadrado	Eva	P-092
Parra Gómez	Jaime	O-005
Pascual	Samuel Ignacio	O-100
Pascual Bartolomé	Eva	P-053, P-058
Pascual Pascual	Samuel Ignacio	O-088, O-118, O-125, O-126, O-146, P-079
Pastor Arilla	Cristina	O-006, P-068
Pastor Ferrándiz	Lorena	O-047, O-130
Patiño García	Ana	O-045, P-120
Patón García-Donas	Carmen	O-128
Pavon Freire	Aurora	P-124
Pelaez	María José	O-141
Peng	Xiaoyu	O-022
Peña	Mª Dolores	P-044
Peña Busto	Ana	O-035
Peña Segura	José Luis	O-044, O-064, O-075, O-095, O-091, O-093, O-115, O-137, O-140, P-068
Peralta Rufas	Ester	O-140
Pereiro Fernández	Sara	O-109, P-026, P-027, P-059, P-060, P-061, P-077, P-114, P-119
Pérez	Belén	O-104
Pérez Adell	Mireia	P-118
Pérez Alonso	Vanesa	O-150
Pérez Álvarez	Federico	P-045, P-105
Pérez Bascaran	Josune	O-142
Pérez Cerdá	Celia	P-010
Pérez Dueñas	Belén	O-096, O-098, O-100, O-103, O-104, P-020
Pérez Estevez	Elena	P-019
Pérez Fuertes	Elena	O-051, P-029, P-038, P-078
Pérez Granero	Angeles	P-022, P-050, P-054
Pérez Herrezuelo	Gonzalo	O-145
Pérez Jiménez	Mª Ángeles	O-032, O-135
Pérez Muñoz	Soraya	O-054
Pérez Santaolalla	Elena	O-001, O-031, O-052
Pérez Serralvo	Celia	P-014
Pérez Villena	Ana	O-058, O-059, O-061, P-064
Pérez-Gay	Laura	O-056
Pérez-Pacín	Roberto	O-056
Pérez-Poyato	María	O-100
Perez-Serra	Alexandra	P-105
Periáñez Vasco	Ángela	O-086, P-007, P-033, P-036, P-089, P-126
Perín	Francesca	O-065
Peris Roca	Ramón	P-003
Petanas	Joan	O-057, O-098, O-121, O-132, P-072, P-097
Petit-Pedrol	Mar	O-022
Pías Peleteiro	Leticia	O-112, P-009



Pico	Gustavo	O-021, P-022, P-030
Pina Pérez	Silvia	P-067
Pineda	Merce	O-102
Pineda Marfà	Mercedes	O-105
Pintado Muñoz	Mónica	P-078
Pintos Martínez	Elena	O-112
Pinzón	G.	P-054
Piñeiro Pérez	Roi	O-141
Pistoia	Mónica Beatriz	O-069
Plácido Paías	Raquel	P-052, P-062
Plaza	Sylvia	P-108, P-111
Poca	María Antònia	P-004
Poch Orive	Mª Luisa	P-047, P-049
Polinyà	Elisenda	O-007
Polo Antúnez	Antonio	O-117, P-044, P-057
Polo García	Lydia	O-005
Polo Martínez	Antonio	O-059, O-061
Polo Miquel	Begoña	P-094
Pomar	Jaume	O-021
Pons	M.	P-022, P-054
Pons Rodriguez	Montserrat	P-030, O-059, O-061, P-041
Póo Argüelles	María Del Pilar	O-098, O-104, O-108, O-152, P-071, P-125
Portero García	Nieves	P-011
Portugal Rodríguez	Raquel	O-001, O-031, O-052
Prados Álvarez	María	O-014, P-010
Prieto Oreja	Luis	O-074, P-015, P-042
Procházková	Michaela	O-148
Puche Mira	Alberto	O-016, O-027, O-028, O-042, O-079, P-016, P-082, P-088
Puente Goytizolo	Astrid	O-101
Puerta	Patricia	P-102
Puertas Martín	Verónica	O-015, O-055, O-092, O-134, O-149
Pulido Ovalle	Erika	O-014, P-010
Pulido-Valdeolivas	Irene	O-144, O-146

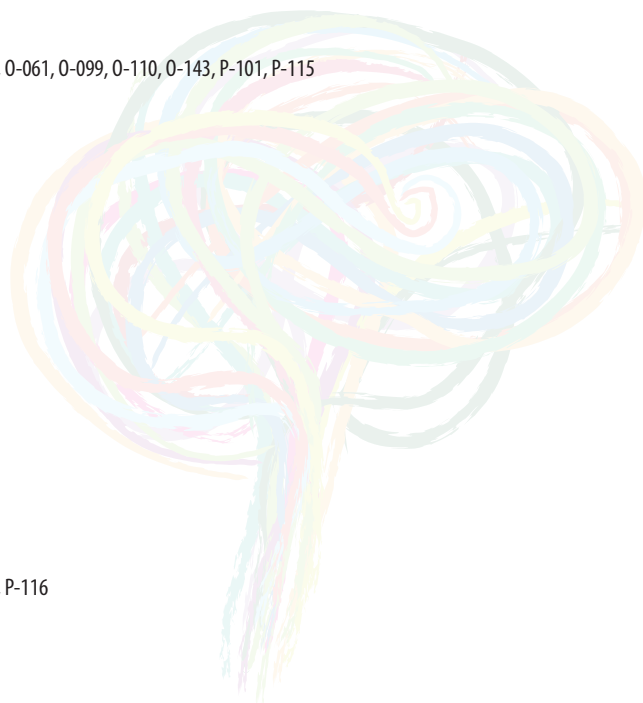
Q

Quandt Herrera	E.	O-102
Quesada Trujillo	Gloria María	P-028
Quilis Esquerri	Josep	P-081
Quintero	Javier	P-107, P-108

R

Rabaza Gairi	M.	O-102
Ramírez Tortosa	César	O-084
Ramón-Krauel	Marta	P-071
Ramos	Maria	O-057

Ramos	Federico	O-096, O-106
Ramos Lizana	Julio	P-097
Ramos-Quiroga	Josep Antoni	O-151, P-107, P-108
Raspall-Chaure	Miquel	O-022
Rausell	Estrella	O-144, O-146
Real Terrón	Raquel	O-033, P-052, P-062
Rebollo	Mónica	O-106, O-132, P-097
Recio Rodríguez	Manuel	P-065
Rekarte García	Saray	O-025, O-049, O-081, P-116
Repáraz Andrade	Alfredo	O-109, P-026, P-059, P-060
Retamosa Rodríguez	María	O-060, P-005, P-087, P-092
Rey Cordo	Lourdes	P-027
Reyes Martín	Alejandro	P-029
Reyes Millán	Beatriz	P-129
Ricci	Elvira	O-071
Rico Mena	Patricia	O-149
Riudor	E.	P-022
Rivas Arribas	Lucía	P-077, P-124
Rivas Paterna	Maria Ángeles	P-099
Rivero Gavira	Mónica	O-086, P-007, P-033
Robles	Concepción	O-072
Roca Rodríguez	Patricia	P-109, P-110
Roche	Ana	O-102, P-118
Roche Martínez	Ana	O-037, P-018
Rodrigo Moreno	María	O-011, O-040, O-058, O-061, O-099, O-110, O-143, P-101, P-115
Rodrigues	Paulo	O-151
Rodríguez	Pedro Javier	P-108
Rodríguez Díaz	Iris Marlendy	O-122
Rodríguez López	Carmen Maria	P-006
Rodríguez Martínez	Alejandro	P-128
Rodríguez Oyaga	Ainoha	O-143
Rodríguez Pombo	Pilar	O-106, P-020
Rodríguez Quesada	Inmaculada	P-123
Rodríguez Román	Ana	P-104
Rodríguez Valle	Ana	O-044
Rodríguez Vallinas	Beatriz	P-030
Rodríguez-Andonaegui	Irene	O-144, O-146
Rodríguez-Revenga	Laia	P-044
Roig Quilis	Manel	O-107, O-123, P-004
Roldán Aparicio	Susana	O-026, O-065, O-124
Romero Escobar	Helena	P-063
Romero Gil	Ruth	O-035
Roncero Sánchez-Cano	Inés	O-025, O-049, O-081, P-116
Ros Cervera	Gonzalo	O-067, P-109, P-110
Rosell Andreo	Jordi	P-041, P-050
Roselló	Belén	O-030



Roselló Piera	Mónica	P-051
Rosell	J.	P-022, P-054
Rovira Cols	Antoni	P-018
Rueda Valencia	Esperanza	P-073
Ruiz	A.	P-022, P-054
Ruiz Espinoza	Cynthia	O-041, P-056
Ruiz Falcó Rojas	María Luz	O-008, O-015, O-032, O-055, O-092, O-134, P-031
Ruiz Fernández	Miriam	P-045
Ruiz Gomez	María Ángeles	P-030, P-041, P-050
Ruiz Martín	Yolanda	P-087, P-096
Ruiz Miralles	Rosa María	O-047, O-130
Ruiz Molina	Antonio Manuel	O-026, O-065, O-124
Rumbao Aguirre	José Manuel	O-141
Russi	María Eugenia	P-071

S

S. Moreno	Paula	P-076, P-089
Saavedra Lozano	Jesús	P-096
Sáez Sánchez	Ana	O-017, O-119, P-035
Salamanca Zarzuela	Beatriz	O-048, P-100
Salas Salguero	Javier	O-046, O-053
Salazar	Carlos Iván	O-122
Salerno	Grazia	P-083
Salvador Cañibano	Maria	O-024, P-129
San Antonio-Arce	Victoria	P-048
San Sebastián	Javier	P-107, P-111
Sánchez Carpintero Abad	Rocío	O-012
Sánchez Ferrer	Francisco José	O-139
Sanchez Forte	Miguel	O-141
Sánchez García	Sara	O-002, O-128, P-034
Sanchez González	Elena	O-041, P-056
Sanchez-Carpintero	Rocio	O-010, O-020, O-043, O-045, O-063, P-090
Sánchez-Montañez García-Carpintero	Àngel	O-123
Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel	María Dolores	P-034
Sanmarti	Francesc	O-023, O-136
Sans	Oscar	O-023, O-057
Sans	Anna	O-152
Santmartí Vilaplana	Francesc Xavier	O-096
Sanz Alvarez	Eva María	O-066
Sanz Palau	Marta	O-152
Sanz Zafrilla	Eva	O-017, P-035
Sarasola Díez	Esther	O-041, P-056
Sardina González	María Dolores	O-033, P-052, P-062
Sariego Jamardo	Andrea	O-039, O-121, O-122, P-071, P-080, P-083, P-125
Scarpa	Maurizio	P-012
Sebastião	Ana M.	O-105

Segado Arenas	Antonio	P-028
Serra	Josep María	O-151
Serra Amaya	Cristina	P-045
Serra Azuara	Laura	P-067
Serrano	Mercedes	O-104, P-020
Serrano Gimaré	Mercedes	O-098, O-100
Serrano Madrid	Marisa	O-035
Serratos	Jm	O-128
Sevilla	Pilar	P-058
Sevilla Castellanos	María Isabel	O-002, O-128, P-034
Sierra Rodríguez	José	P-014, P-098
Sierra Vázquez	José	O-036, P-011
Sierrasesúmaga Ariznavarreta	Luis	O-045, P-120
Simón De Las Heras	Rogelio	O-082, O-089, O-111, O-150
Simonet Lara	María José	P-123
Sirera Conca	Mª Ángeles	O-076
Smeyers Dura	Patricia	O-003, O-030
Sobrino Guijarro	Beatriz	P-115
Sobrino Ruiz	Elena	O-005
Sola	Teresa	P-102
Solaeche	L.	P-022, P-041, P-050, P-054
Solé Mir	Eduard	P-130
Sopeña Corvinos	Julia	P-010
Soriano Guillen	Leandro	O-040, O-099
Sorooshian	Shaw	O-068
Soto Insga	Víctor	O-009, O-011, O-040, O-059, O-061, O-099, O-110, O-116, O-143, P-064, P-086, P-101, P-115
Soutullo	César	O-077, P-108
Suárez García	Francisco	O-018

T

Tamariz- Martel Moreno	Amalia	O-055
Team	Lowerresearchproject	O-100
Téllez De Meneses Lorenzo	Montserrat	O-034
Temudo Duarte	Sofía	O-096, O-105
Terrero Carpio	Rodrigo	P-122
Thiele	Elizabeth	O-019, O-131, P-069
Timoneda-Gallart	Carme	P-105
Tirado-Requero	Pilar	P-008, P-079
Tomás Vila	Miguel	O-003, O-034, O-078, O-085, O-114, P-093, P-094
Tormos Muñoz	María Angeles	O-123
Torras	Montserrat	P-118
Torreira Banzás	Cristina	P-119
Torrent Vernatta	Alba	O-123
Torres Cañadillas	María Carmen	O-080
Torres Torres	María Carmen	O-080, P-046, P-057
Tort Cartró	Cèlia	O-054, O-117, P-074

Tristán	Alba	0-105
Turón Viñas	Marc	0-152

U

Ugalde Canitrot	Arturo	0-004
Ulate Campos	Adriana	0-039, 0-132, 0-098, P-071, P-080, P-125
Urquiza Físico	José Luis	0-052
Urrestarazu	Elena	0-020

V

Vaquero Garrido	María	0-010, 0-012, 0-043, 0-045, P-047, P-049, P-120
Vargas Fernandez	Celia	P-095
Vázquez Cancela	María	0-109, P-026, P-027, P-059, P-060, P-061, P-114, P-119
Vázquez López	María	0-056, 0-129, P-087, P-096
Vecino López	Raquel	0-060
Velázquez Fragua	Ramón	P-008, P-079
Velerdas Martínez	Zulema	0-142
Vélez Galarraga	María Del Rosario	0-010, 0-012, 0-043, 0-045, P-120
Vera Torres	Mónica	0-133, P-044, P-057
Verdú Pérez	Alfonso	0-002, 0-128, P-034, P-095
Vidal Sanahuja	Ramón	P-081
Vidal-Valls	Joan	0-100
Vieco García	Alberto	P-073
Vila	Anna	0-057
Vila	Jordi	0-057
Villacieros Hernández	Lucía	0-016, 0-027, 0-028, 0-042, 0-079, P-002, P-016, P-040, P-082, P-088
Villalobos Reales	Johanna	0-015, 0-055, 0-090, 0-134, P-075
Villanueva Accame	María Victoria	0-024, P-129
Villanueva De Pablo	Marta	0-149
Villar Vera	Cristina	0-145, P-003, P-031, P-051, P-066, P-103, P-117
Villora Morcillo	Nuria	0-082, 0-089, 0-111, 0-150
Visa Reñé	Núria	P-130

Y

Yoldi Petri	María Eugenia	P-037, P-113, P-127

Z

Zamorano Fernandez	Jorge	0-004
Zuazo Ojeda	Miren Amaya	P-006
Zuddas	Alessandro	0-077