

Guía DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE ENFERMEDADES RARAS



JUNTA DE EXTREMADURA

Consejería de Sanidad y Servicios Sociales
Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias



**GUÍA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS
DE SOSPECHA DE
ENFERMEDADES RARAS**

Coordinación Institucional

José Luis Vicente Torrecilla

Director General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias

Coordinación Técnica

Jesús del Barco Cordero

*Equipo Central de Salud Comunitaria.
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales*

Bibliografía y documentación

Ana Cordón Arroyo

FundeSalud. Servicio de Participación Comunitaria en Salud.

Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias

Ilustración cubiertas

Nuria Díaz *Galicia*

Impresión y encuadernación

Grupo Monterreina *Madrid*

Diseño y maquetación

Vicente Melara *Neutro Comunicación. Badajoz*

CLÁUSULA DE GÉNERO

En la redacción de la presente Guía se ha tenido en cuenta lo establecido en la "Guía de lenguaje no sexista en la Administración Pública en Extremadura". En todo caso, cuando se alude a legislación, normativa establecida o bibliografía, se transcribe el literal referenciado.

Publicación en línea disponible en:

<https://saludextremadura.ses.es/web/enfermedades-raras>

Coordinación de autoría

Enrique Galán Gómez

*Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.
Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX*

Agustín Pijiero Amador

*Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX*

Autoría de capítulos

Samuel Bonilla Fornés

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Cristina Cáceres Marzal

*FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.
Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX*

Inmaculada Cimadevilla Fernández

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Sonia Córdoba Bueno

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Enrique Galán Gómez

*Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.
Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX*

Tomás Francisco Galeano Fernández

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Juan Diego Gallardo Sánchez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Luis García Martínez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Juan Gómez Porro

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Patricia González González

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Piedri Márquez Ponce

Alumna del Grado de Medicina. TFG. Facultad de Medicina. UEX

Francisco Javier Monreal Periañez

FEA de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Pilar Méndez Pérez

*FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.
Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX*

Nicolás Palacios Fernández

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Lourdes Panduro Romero

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

María Josefa Pascual Pérez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijiero Amador

*Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX*

Santiago Tolosa Álvarez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Francisco Torres Partido

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Antonio Sebastián Vidal-Ríos Castro

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz



GUÍA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE ENFERMEDADES RARAS

prólogo

En los años de responsabilidad política en materia sanitaria he asistido, siempre que he podido, a las Jornadas que celebran las asociaciones de personas afectadas por enfermedades raras. En todas ellas he tenido la oportunidad de conocer de primer mano lo que vive una persona afectada por una enfermedad poco frecuente. Años de mucho sufrimiento, años de búsqueda de una “etiqueta diagnóstica” que permita orientar el proceso de atención y la búsqueda de un tratamiento. Y cuando se tiene el diagnóstico encontrar al especialista que tenga experiencia, y que ese profesional tenga herramientas terapéuticas o disponga de los medicamentos adecuados, sean específicos o huérfanos.

Hace unos años en Extremadura se creó una sociedad científica que aglutinaba a profesionales que desde la medicina, la genética y de todas las disciplinas posibles permitieran compartir conocimientos para poder dar respuesta a un grupo numeroso de personas afectadas por una enfermedad de las denominadas poco frecuentes.

Claro que el sufrimiento de la persona y de las personas afectadas por una enfermedad rara es muy importante, lo más importante. Como profesionales de la sanidad y como especialistas nos forman para curar principalmente, eliminando las máximas de las incertidumbres posible. Nos forman para diagnosticar de forma lo más precoz posible y prescribir el tratamiento adecuado que controle la enfermedad.

En ninguna de las jornadas a las que he asistido como Consejero de Sanidad se ha contado la vivencia que tiene un profesional, que siente un especialista cuando ese diagnóstico no se encuentra ¿Qué le pasa a un profesional o especialista cuando no hay diagnóstico? Pues que se agolpan sentimientos de preocupación, de incertidumbre, de decepción, de impotencia, de búsqueda, de tristeza, de acompañamiento, de evitación, de frustración,...

Falló el método por el que nos enseñaron a hacer diagnóstico, “no nos cuadra con nada”. Y entonces aparece la genética, el metabolismo, la inmunidad o el neurodesarrollo.

Campos de la medicina que nos están dando muchas novedades y primicias en estos últimos tiempos. Pero que nos hacen enfrentarnos a las lagunas del conocimiento que disponemos, porque no lo hemos adquirido o porque ni siquiera está. Hay enfermedades que no tienen diagnóstico a día de hoy.

Pero ¿Y si le diéramos más importancia al proceso que a la etiqueta diagnóstica? Pues que la percepción de nuestro papel en el proceso de salud y enfermedad cambiaría. Que ejerceríamos de forma más inclusiva, que trabajaríamos codo con codo por el proceso de salud y enfermedad de nuestros pacientes. Y además no descuidaríamos los diagnósticos. Sé que no le puedo curar, pero sé que estaré con usted y con su entorno en el afrontamiento que usted tenga que hacer de su proceso de salud y enfermedad.

Este manual da respuesta a los síntomas guía, da conocimientos de la mayoría de las enfermedades raras conocidas a día de hoy. Y eso es de extrema importancia, les permite ganar tiempo a las personas que padecen la enfermedad y al entorno más cercano. Gracias a los excelentes profesionales que lo han hecho posible. Utilicemos este manual para esos conocimientos que nos van a hacer especialistas o profesionales más resolutivos, supone un avance muy importante. Pero pensemos que no todas las enfermedades raras de hoy tienen un diagnóstico. Sin embargo, aquellas que sí lo tienen, pongámosle nombre y apellidos, las personas se lo merecen y nosotros como profesionales también.

José María Vergeles Blanca

Vicepresidente Segundo

Consejero de Sanidad y Servicios Sociales

Junta de Extremadura



presen tación

Ante ti tienes una obra diferente, una publicación que es especial, pues la misma va dirigida hacia lo que es considerado como poco frecuente, a aquello que no es común, a lo diferente, a lo distinto, en definitiva va dirigida hacia las mal llamadas en función de su baja prevalencia clínica, enfermedades raras, pero que a su vez son poco conocidas, escasamente estudiadas y desde luego “poco atractivas” para el ámbito de la investigación y la realización de estudios y ensayos clínicos sobre las mismas.

Desde el ámbito de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales, somos conscientes de que la baja prevalencia de estas enfermedades conlleva entre los y las profesionales de la medicina, un menor conocimiento de las mismas, pues lo cierto es que raramente cada uno de ellos y de ellas evaluarán más allá de unos pocos casos de pacientes con la misma afección a lo largo de toda su trayectoria profesional.

Ello, conllevará con seguridad un diagnóstico más tardío, y a veces, no del todo específico con lo que el pronóstico en general de la enfermedad, así como la calidad de vida del paciente y de su familia en particular, se verán muy perjudicadas. Y es que el diagnóstico de una enfermedad considerada como rara tarda en realizarse en España una media de cuatro años. Es más, el 20% tardará incluso diez o más años para conseguir un diagnóstico, pero en otros casos lamentablemente este diagnóstico no se hará nunca.

Somos sinceramente conscientes de que tanto la demora como la ausencia de diagnóstico, tiene consecuencias que trascienden el ámbito clínico, pues a ciencia cierta conllevan un empeoramiento global de la calidad de vida de la persona y de su familia, el cual va a generar secuelas emocionales, laborales y en el seno de la propia familia.

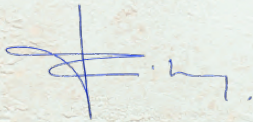
Debemos por ello, cada uno en la medida de nuestras posibilidades, contribuir a que pueda acelerarse el diagnóstico de estas patologías infrecuentes, y con esa intención ve la luz una publicación como la que ahora tienes entre tus manos, la cual es fruto del trabajo, la dedicación y el esfuerzo de los doctores Enrique Galán y Agustín Pijierro cuyo compromiso

con la formación y la capacitación de los y las profesionales facultativos del Servicio Extremeño de Salud en este campo, se constituye como un recurso imprescindible en la lucha contra el desconocimiento que rodea a estas enfermedades.

Quisiera agradecer especialmente a estos doctores, así como a sus equipos de trabajo, pero también a la asociación FEDER Extremadura, su esfuerzo y trabajo constante en favor de que un mayor conocimiento por parte de los y las especialistas facultativos del campo de la pediatría, la medicina interna o la medicina familiar y comunitaria entre otras especialidades, se constituya como un instrumento más en la protección y la defensa de los derechos de pacientes y familias que han de convivir con una enfermedad rara.

José Luis Vicente Torrecilla

Director General de Planificación Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias
Consejería de Sanidad y Servicios Sociales
Junta de Extremadura



índice

GUÍA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS
DE SOSPECHA DE
ENFERMEDADES RARAS

Introducción	12
Piedri Marqu�ez, Enrique Galán y Agustín Pijierro	
1. Conceptos y términos	20
Lourdes Panduro, Pilar Méndez y Enrique Galán	
2. Historia clínica y exploración dismorfológica	26
Lourdes Panduro, Samuel Bonilla , Pilar Méndez y Enrique Galán	
3. Síndromes dismórficos más frecuentes	34
Lourdes Panduro, Piedri Marqu�ez, Pilar Méndez y Enrique Galán	
4. Síndromes neurocutáneos	48
Nicolás Palacios, M� Josefa Pascual, Inmaculada Cimadevilla, Agustín Pijierro y Enrique Galán	
5. Trastornos metabólicos I	64
Juan Gómez, Tomás Francisco Galeano, Francisco Torres y Agustín Pijierro	
6. Trastornos metabólicos II	74
Nicolás Palacios, Sonia Córdoba, Patricia González, Agustín Pijierro y Enrique Galán	
7. Enfermedades neuromusculares	94
Samuel Bonilla, Cristina Cáceres, Antonio Sebastián, Luis García, Agustín Pijierro y Enrique Galán	
8. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo	108
Juan Diego Gallardo, Santiago Tolosa y Agustín Pijierro	
9. Síndromes autoinflamatorios	118
Francisco Javier Monreal y Agustín Pijierro	
10. Retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual	126
Lourdes Panduro, Pilar Méndez y Enrique Galán	
11. Trastorno del espectro autista	132
Samuel Bonilla, Cristina Cáceres y Enrique Galán	
12. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	148
Samuel Bonilla, Cristina Cáceres y Enrique Galán	
Anexo	160
Agustín Pijierro y Enrique Galán	
Propuesta de circuito de llegada y derivación de pacientes de EERR	
Referencias Bibliográficas	164



INTRODUCCIÓN

Piedri Márquez Ponce

Alumna del Grado de Medicina. TFG. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

*Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.
Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX*

Agustín Pijierro Amador

*Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX*

ENFERMEDADES RARAS EN PEDIATRÍA Y EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

Las enfermedades raras (EERR) se caracterizan por comprometer la calidad de vida de las personas afectadas, causando una grave discapacidad intelectual o física. Asimismo, es frecuente que estas enfermedades tengan un carácter progresivo y condicionen una mortalidad precoz. En determinadas EERR que causan un deterioro progresivo e inexorable, un diagnóstico puede, además, suponer virtualmente una sentencia de muerte precoz.

Cuando calificamos una enfermedad como rara, estamos aludiendo a una enfermedad o trastorno de escasa frecuencia (una enfermedad es rara, o poco común, cuando afecta a menos de cinco de cada 10.000 personas), pero también a la presencia de una patología que supone, además, un desafío sociosanitario por la complejidad de su manejo y las necesidades de los/las pacientes. El diagnóstico de una enfermedad rara implica un riesgo vital o discapacitante significativo para cerca del 50% de las personas afectadas.

Un elevado porcentaje de las denominadas enfermedades raras tienen un origen genético (80% de origen congénito); de ahí, la gran importancia que tiene para este conjunto de enfermedades la disciplina genética en todas sus vertientes diagnósticas, terapéuticas o de investigación. Con el apoyo de otros especialistas, desde la perspectiva de la genética clínica es posible realizar una adecuada aproximación no solo en la fase diagnóstica sino también en la fase de seguimiento, ya que la aproximación desde la genética favorece un adecuado manejo clínico al entender mecanismos moleculares fundamentales en la fisiopatología de estas enfermedades.

El adecuado conocimiento y abordaje de las personas afectadas por todas las enfermedades raras no puede generalizarse, ya que cada una de ellas tiene su propia idiosincrasia derivada de las opciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

EL DIAGNÓSTICO TARDÍO

El conjunto de las EERR afecta al 5% de la ciudadanía de los países desarrollados aproximadamente, la cuales reivindica algo tan básico como disponer de un diagnóstico en el momento adecuado, idealmente en fases precoces de la enfermedad, y con ello poder optar a un tratamiento adecuado. La cobertura de esta necesidad básica para cualquier paciente representa, en el caso de las EERR una de las etapas que entraña mayores dificultades para la persona enferma y su familia.

Entre las causas que condicionan el retraso diagnóstico de los y las pacientes con EERR, hay que tener en cuenta la escasez de pruebas de detección precoz y una escasa formación médica en este grupo de enfermedades. La enseñanza actual de la medicina en nuestro país no está orientada suficientemente a la formación de los/las médicos/as en las enfermedades poco comunes. Los planes de estudio medicina que fueron elaborados en los años 80, tuvieron aspectos buenos entre los que destaca el incremento de la enseñanza práctica, sin embargo, la reducción de créditos en algunas asignaturas clínicas conllevó a centrar la docencia teórica en las enfermedades más frecuentes y posiblemente no se supo enfocar adecuadamente la formación en las denominadas EERR.

Además del déficit formativo de profesionales sanitarios en relación a estas enfermedades, otra de las causas que condicionan el retraso diagnóstico de pacientes, son las dificultades intrínsecas derivadas de la organización asistencial de nuestro Sistema de Salud. La clínica de estas enfermedades es muy compleja. Por una parte, pueden presentar una sintomatología muy común a otras enfermedades comunes (infecciones respiratorias, hernias, etc), y además, pueden manifestarse con cuadros de sintomatología compleja de afectación del SNC, afectación hepática, alteraciones del túbulo renal, cuadros de mala absorción intestinal, ictericia, acidosis, hipoglucemia, hipotonías musculares, etc. Estas dificultades propias a la complejidad de sus manifestaciones clínicas se incrementan si el paciente reside en una localidad distante de los grandes centros de especialidades.

Aunque los recursos sanitarios de nuestro país tienen suficiente capacidad para diagnosticar a personas enfermas complejas como las que padecen EERR, la actividad asistencial se ha ido estructurando con unos criterios de “rentabilidad” que no resultan ser los más idóneos para atender a estos pacientes. En este contexto, es frecuente que estos/as pacientes realicen una sucesión de consultas al final de cuyo proceso puede ser que no se haya obtenido un diagnóstico que realmente requeriría una visión integral del paciente complejo, dado que con relativa frecuencia el intercambio de información entre especialistas no siempre es lo fluido que debiera. En definitiva, el/la paciente ha realizado una etapa a la que algunos denominan “peregrinaje doloroso”, siendo sometidos a múltiples exámenes complementarios sin obtener una respuesta adecuada. Por lo que resultaría necesaria una reorganización asistencial basada en las necesidades del paciente con la identificación de unidades asistenciales de referencia multidisciplinarias que garantizaran una atención de calidad para estas enfermedades.

Se puede considerar que la primera etapa evolutiva de la enfermedad comienza en la fase diagnóstica, etapa importante en cuanto al pronóstico y tratamiento, e incluso además puede determinar la aceptación y vivencia futura del paciente. Los primeros contactos con los servicios sanitarios y de los posteriores controles evolutivos y de respuesta a posibles tratamientos, pueden acompañarse de múltiples pruebas cuya utilidad debería evaluarse ya que en ocasiones no suponen beneficios para el paciente. Deben evitarse hospitalizaciones prolongadas, el absentismo escolar o laboral, y la falta de coordinación asistencial.

Conviene destacar que, si bien las técnicas de análisis molecular aportan datos de indudable interés en el conocimiento de las enfermedades de base genética, la orientación diagnóstica debe iniciarse mediante el razonamiento clínico, proceso en el que el/la pediatra tiene un especial protagonismo.

Una vez orientado el diagnóstico clínico, la identificación de la alteración genética será de utilidad para confirmar dicho diagnóstico, identificar el patrón de herencia, analizar la correlación genotipo-fenotipo, etc., consiguiendo de esta forma datos adicionales que facilitarán la intervención en cuestiones trascendentales que plantean estas personas enfermas relativas al asesoramiento genético, pronóstico de la enfermedad y riesgo vital o funcional.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LAS EERR

El diagnóstico precoz es esencial ya que puede haber medidas terapéuticas que prevengan o retrasen la aparición de los síntomas. Por ejemplo, en el caso de muchas enfermedades raras de origen neurológico, en las que el tratamiento, cuando existe, tiene un efecto mucho más potente y mucho más definitivo cuando se aplica precozmente.

Además, en muchas ocasiones, a lo único que se puede aspirar es a una estabilización, pero no a una recuperación. Por lo tanto, el diagnóstico precoz siempre es un objetivo, aunque no haya tratamiento, porque uno no sabe si hay un tratamiento hasta que sabe qué tiene el/la paciente.

Por otra parte, este diagnóstico precoz puede hacer que un/a niño/a alcance su máximo potencial, ya que puede marcar diferencias importantes en la evolución posterior de los pacientes.

También se ha visto que la atención temprana y la estimulación precoz son fundamentales para los/las pacientes. Estos cambios se observan no solo por los padres sino por los/las médicos/as que cuando los vuelven a ver en la consulta pasado un tiempo, el cambio es tan espectacular, para bien, que incluso parece un niño completamente distinto.

Debería fomentarse la atención temprana no solo por el beneficio demostrado que aportan, sino porque para las enfermedades raras que hoy en día no tienen un tratamiento dirigido a curar la enfermedad, muchas veces, la atención temprana es la única opción para mejorar el día a día de estos pacientes y de sus familias.

Las consecuencias de este retraso pueden ser graves tanto para la persona como para su entorno familiar y social. Así, la demora en obtener un diagnóstico priva a la persona afectada de intervenciones terapéuticas oportunas que favorecen el abordaje de la enfermedad. Todo ello, conlleva un empeoramiento clínico, así como secuelas físicas, y en ocasiones intelectuales y psicológicas, que podrían haberse evitado o paliado con un diagnóstico precoz.

Por otra parte, la asistencia precoz y adecuada de la familia es un componente natural del cuidado integral de un/a niño/a, que tiene gran trascendencia sobre: la forma y manera en que los padres vivirán y superarán el choque emocional tras la información inicial, la actitud posterior de los padres con respecto a su hijo/a y la integración de este/a en la familia. Cada familia es diferente y presenta problemas y necesidades particulares, por lo que no se pueden dar reglas de aplicación generalizada, sino unas guías y principios básicos de actuación que deberán adaptarse a cada caso de un modo particular. Además, el tipo de asistencia a la familia en los momentos críticos, depende de numerosos factores; entre ellos, la urgencia de la situación, la necesidad de tomar decisiones, la gravedad del caso, el estado emocional de los padres y la necesidad de información adicional o específica sobre problemas concretos.

Desde el punto de vista científico y formativo es indiscutible la relevancia de las EERR en la práctica asistencial pediátrica, lo cual debería ser motivo de estímulo para la formación continuada. A nivel general, debemos tener en cuenta que las EERR han ayudado al progreso de la pediatría y de toda la medicina, y al mismo tiempo suponen un elevado nivel de exigencia socio-sanitaria.

Por lo tanto, este diagnóstico precoz es sumamente importante para obtener un mejor pronóstico para el paciente afectado.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LAS EERR

Las EERR presentan una amplia diversidad de alteraciones y síntomas que varían no solo de una patología a otra, sino también de un paciente a otro y a lo largo de la vida. Dos personas pueden sufrir la misma enfermedad con diferente grado de afectación y de evolución.

Sin embargo, los afectados refieren algunos problemas comunes; de tal modo que, hasta dos terceras partes de las personas afectadas por estas enfermedades tienen problemas graves e invalidantes caracterizados por:

1. Una aparición precoz, dos de cada tres surgen antes de los dos años.
2. Muchas de ellas se manifiestan con malformaciones congénitas o trastornos presentes al nacimiento. Estas malformaciones, en general, son de origen multifactorial, pero pueden ser muy discapacitantes.
3. Son frecuentes los dolores crónicos, que están presentes en uno de cada cinco personas enfermas, y complicaciones ante las enfermedades intercurrentes propias de la infancia, como son las crisis de dificultad respiratoria, diarreas, etc. Esta situación genera múltiples ingresos hospitalarios.
4. Los/las niños/as con EERR presentan retraso en el desarrollo, manifestado como déficit motor, sensorial o intelectual en la mitad de los casos. Este retraso origina algún tipo de discapacidad y graves problemas en lo que respecta a la posibilidad de llevar una vida autónoma en uno de cada tres casos.
5. El pronóstico vital de las EERR: a las EERR se les puede atribuir el 35% de las muertes ocurridas antes de haber alcanzado el primer año de vida; el 10% de las producidas entre el primer y quinto año de edad; y el 12% de las cuantificadas entre los cinco y quince años.
6. En general, hay que pensar en ellas cuando los síntomas o “asociación de síntomas” no son típicos de ninguna otra enfermedad o existe una asociación inexplicada de síntomas.

ENFERMEDADES RARAS EN EL ADULTO. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Afortunadamente, tanto las mejoras generales en la calidad de vida, como el diagnóstico precoz y el correcto tratamiento contribuyen a que muchos/as pacientes con EERR que se diagnostican en edad pediátrica alcancen la edad adulta. Es más, en muchos casos, la esperanza de vida de estos/as pacientes se acerca a la esperanza de vida de la población normal cuando se consigue un adecuado manejo del paciente.

Por otra parte, muchas enfermedades hereditarias con fenotipos “menos agresivos” pueden pasar desapercibidas en las primeras etapas de la vida y hacerse evidentes en la edad adulta al concurrir en el/la paciente alguna situación clínica relevante. De esta forma, no es raro percibir problemas sin diagnóstico a raíz de la aparición de un problema de salud serio en el que se pueda poner de manifiesto “algo más” no suficientemente aclarado.

Por lo tanto en la persona adulta debemos pensar en la existencia de una enfermedad rara en los siguientes escenarios:

- adolescentes que presentan: alguna dismorfia no aclarada, una estatura menor de lo esperado, un cierto déficit intelectual que les hace perder cursos académicos, pacientes “enfermizos desde siempre”...
- pacientes con antecedentes familiares de problemas genéticos.
- pacientes con síntomas insidiosos en cuanto a cansancio, fatigabilidad fácil, dificultad para el desarrollo cotidiano de las tareas habituales sin que tengan establecido un diagnóstico claro.
- aparición de fenómenos cardiovasculares antes de la sexta década de la vida sin causa aparente o en ausencia de factores de riesgo cardiovascular conocidos.
- pacientes con trastornos osteomusculares frecuentes sin traumatismo conocido o suficiente para ello o bien sin patología inflamatoria asociada.

Ante todas estas situaciones debemos pensar que el/la paciente puede tener una enfermedad rara no diagnosticada aún y que puede justificar su clínica.

Conviene recordar que estos/as pacientes, aunque se diagnostiquen en una edad avanzada, se pueden beneficiar de los tratamientos específicos que tenemos disponibles para algunos de estos procesos. En este sentido hay que recordar el enorme desarrollo que en

un futuro cercano alcanzarán nuevas formas de tratar a los/las pacientes, con el desarrollo de la terapia génica y los tratamientos diseñados “a medida” como punta de lanza de lo que está por venir. Por ello es importante mantener al paciente en las mejores condiciones clínicas posibles, de tal forma que se pueda beneficiar de los tratamientos adecuados cuando estos estén disponibles.

Es por ello que el esfuerzo clínico de “pensar en enfermedades raras” siempre va a ser beneficioso.

EL TRATAMIENTO. LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Desgraciadamente para muchas de estas enfermedades no disponemos de una terapia específica que “cure” la enfermedad. Sin embargo, existen otras, cada vez más numerosas en las que sí que podemos contar con una terapia concreta que ataca la fisiopatología del mal consiguiendo el control del problema.

Estas terapias específicas reciben, de forma general, la denominación de medicamentos huérfanos. Son fármacos diseñados específicamente para pacientes con una enfermedad rara. Su desarrollo es muy costoso y laborioso, pues a nadie se le escapa que conseguir una terapia para una enfermedad con una incidencia muy baja es realmente difícil. El desarrollo de estos fármacos se realiza con tamaños muestrales muy bajos, en los que conseguir sacar conclusiones específicas se hace difícil.

Por todo ello estos medicamentos suelen ser muy caros, de tal forma que su uso provoca un gran impacto económico en los servicios de salud.

Sin embargo, el uso de estos fármacos conlleva una serie de mejoras muy evidentes. Los actos médicos que se evitan, la cantidad de medicamentos destinados solamente a un control sintomático que se ahorran y también el ahorro en exploraciones complementarias supone generalmente un ahorro en costes de manera global. Finalmente, poder integrar a un paciente “curado” en la sociedad para que se pueda desempeñar en esta sin menoscabo alguno no tiene precio.



CONCEPTOS Y TÉRMINOS

Lourdes Panduro Romero

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Pilar Méndez Pérez

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

Actualmente se conoce que la Genética es una de las ciencias básicas fundamentales para entender la patogenia de las enfermedades, incluyendo no solo a las enfermedades congénitas pediátricas, sino a patologías muy frecuentes en la persona adulta, como obesidad, diabetes, demencia, cáncer... Los avances en la comprensión del genoma humano han permitido mejorar tanto el abordaje clínico y diagnóstico como ofrecer nuevos tratamientos y medidas preventivas de las enfermedades, y también la posibilidad de realizar estudios familiares, valorar opciones reproductivas, diagnóstico prenatal...

Estos avances obligan a los/las profesionales a saber interpretar los datos genéticos para tomar decisiones diagnósticas, terapéuticas y de asesoramiento.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Alelo: cada una de las diferentes formas alternativas que puede adoptar un gen.

Anomalía del campo de desarrollo: asociaciones de origen blastogénico (con origen embrionario común) que combinan un patrón malformativo por alteración de la estructura embrionaria que altera las 3 hojas embrionarias de forma simultánea. Un ejemplo son las anomalías de la línea media, que afectan a diversos órganos y sistemas de la porción central del organismo por una anomalía embriológica blastogénica al alterarse los genes que controlan su desarrollo.

Anticipación: fenómeno por el que una enfermedad es más grave o debuta a edad más temprana en la siguiente generación. Es característico de las patologías con repetición de tripletes que se expanden en la siguiente generación.

Asociación: defectos congénitos de tipo malformativo que están asociados en su aparición, de forma más frecuente de la esperada, por el azar. El ejemplo más característico es el de la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, anales, fístula traqueoesofágica, alteraciones renales y de extremidades).

Array CGH: técnica que permite estudiar el genoma completo de un/a paciente detectando pérdidas y ganancias de material genético con una resolución a nivel de genes de una forma rápida y fiable.

Cariotipo: es la distribución de los cromosomas en metafase o prometafase.

Codominancia: fenómeno por el que dos fenotipos distintos asociados con dos variantes genéticas diferentes ocurren en un individuo heterocigoto compuesto.

Corte y empalme (*splicing*): proceso por el cual los intrones se separan del transcrito primario y los exones se unen entre sí durante la síntesis proteica.

Deformación: es un defecto congénito producido por fuerzas mecánicas (no destructivas) en una estructura que se ha formado normalmente. Son frecuentes las producidas en el cráneo del recién nacido/a cuando hay compromiso de espacio en el útero al existir, por ejemplo, un mioma y producir una zona del cráneo aplanada o menos desarrollada, o en las extremidades inferiores cuando la presentación es podálica, que puede condicionar una displasia de caderas. En función del tiempo de actuación de estas fuerzas mecánicas externas y de la plasticidad de los tejidos, la deformación puede ser transitoria o permanente, aunque la mayoría de las deformaciones tienen un pronóstico muy bueno o excelente.

Disomía uniparental: fenómeno en el cual una parte del material genético ha sido heredado exclusivamente de uno de los progenitores. Muy importante si ocurre en las regiones con impronta del genoma. El síndrome de Angelman y el de Prader Willi son ejemplos de trastornos causados por disomía uniparental.

Displasia: es una alteración en la formación de una estructura del organismo determinada por defecto de los genes que regulan su desarrollo y crecimiento, como ocurre en las displasias óseas, en las que la alteración de un gen regulador del desarrollo y el crecimiento del hueso determina un cambio en la forma y la estructura de estos.

Disrupción: es una alteración en la que el feto normal es sometido a una destrucción y sus consecuencias, que puede ser de origen vascular, infeccioso o incluso mecánico. Un ejemplo serían las bandas amnióticas, que pueden producir amputaciones de extremidades intraútero.

Dominante: variante genética que origina un fenotipo solo en el estado heterocigoto.

Euploidía: composición cromosómica diploide normal ($2n$), 46 cromosomas en la especie humana: 46,XX o 46,XY.

Expresividad: variedad de manifestaciones fenotípicas causada por una variación genética.

Fenocopia: un determinado fenotipo producido por factores ambientales, no genéticos (p. ej.: teratógenos) que se superpone clínicamente al fenotipo producido por factores genéticos (p. ej.: una enfermedad monogénica).

Fenotipo: manifestaciones clínicas que origina la información genética.

Gen: unidad funcional del genoma que contiene la información genética para uno o más productos génicos.

Haploinsuficiencia: situación en la cual solo se origina el producto de un alelo y este es insuficiente para la función normal. Origina las enfermedades monogénicas dominantes y los síndromes por microdelección.

Heterocigoto: individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus.

Heterocigoto compuesto: individuo que tiene una alteración en la función de un gen debida a la presencia de 2 mutaciones distintas en cada uno de los 2 alelos del gen. Es el origen muy frecuente de las enfermedades recesivas.

Heterogeneidad alélica: fenómeno por el cual diferentes mutaciones en el mismo gen (mutaciones alélicas) pueden causar la misma patología.

Heterogeneidad genética: fenómeno por el cual una misma patología puede ser causada por mutaciones en genes diferentes.

Homocigoto: individuo que tiene los dos alelos de un locus iguales.

Impronta genómica (*imprinting*): mecanismo genético por el cual el material genético se expresa de forma diferente según se herede del padre o de la madre. En el genoma humano se han identificado genes con impronta en todos los autosomas excepto el 21.

Isocromosoma: cromosoma anómalo, simétrico, formado por dos brazos iguales (2 brazos cortos o 2 brazos largos), habitualmente del mismo cromosoma.

Malformación: es la alteración de una estructura por fallo de los mecanismos embriológicos implicados en su formación. Son alteraciones de la morfogénesis. Se debe, por tanto, a causas intrínsecas del embrión, ya sea por mecanismos de proliferación, diferenciación, migración o apoptosis. En las malformaciones aisladas (no asociadas a un síndrome), se observa con frecuencia que, sobre una base genética, influyen factores externos (epigenéticos). Esto condiciona que existan alteraciones con agregación familiar que se manifiestan con un grado de intensidad y gravedad diferentes en personas de una misma familia. Las malformaciones aisladas más frecuentes son los pies equinovaros, el labio leporino, la displasia congénita de cadera y la sindactilia cutánea II-III de los dedos de los pies. Diferenciamos las malformaciones en mayores (cuando precisan tratamiento médico, quirúrgico o psicológico para su curación o mejoría) y menores (no precisan tratamiento, y suelen representar problemas en la estética corporal). La presencia de una malformación mayor, junto a algunas malformaciones menores, puede ser indicativa de un proceso genético subyacente. Cuando se presentan 3 o más malformaciones menores en un mismo paciente existe un riesgo del 10-20% de que dicho paciente tenga una malformación mayor oculta. Otras veces, determinadas malformaciones menores son muy indicativas de un síndrome, aun cuando de forma aislada no puedan considerarse patológicas.

Mutación: cambio en la secuencia genómica. En la actualidad este término no se utiliza. Ha sido reemplazado por el término de variante genética.

Mutación completa (*null*): mutación que origina una pérdida completa de la función del gen.

Mutación con ganancia de función: mutación que origina un aumento o una nueva función del gen.

Mutación con pérdida de función: mutación que origina un producto proteico no funcional.

Mutación de cambio de sentido o de sentido erróneo (*missense*): mutación puntual que origina el cambio de un aminoácido en la proteína.

Mutación de cambio del marco de lectura (*frameshift*): deleción o inserción de nucleótidos en un número no múltiplo de 3 que rompe el marco de lectura a partir de la mutación produciendo una proteína alterada.

Mutación “de novo”: cambio en la secuencia de ADN que aparece por primera vez en un individuo como consecuencia de una mutación en una de las células germinales de los progenitores.

Mutación del sitio de corte y empalme (*splice mutation*): mutación que altera la secuencia de una transición intrón - exón u otra secuencia relevante que produce la alteración del corte-empalme correcto.

Mutación silenciosa (*silent*): mutación que no tiene efectos funcionales. La mutación no implica cambio de aminoácido en la secuencia proteica.

Mutación sin sentido (*nonsense*): mutación puntual que origina un codón de parada originando una terminación prematura de la proteína.

No disyunción meiótica: error en la segregación de los cromosomas homólogos durante la meiosis originando una célula hija con 2 copias del cromosoma afectado y otra célula sin ninguna copia. Es el mecanismo más frecuentemente implicado en las trisomías/monosomías.

Penetrancia: probabilidad de que un determinado genotipo exprese el fenotipo aunque la expresividad sea mínima. Si no todas las personas con un mismo genotipo expresan el fenotipo, se dice que la penetrancia es incompleta.

Pleiotropía: situación frecuente donde una mutación produce manifestaciones fenotípicas en varios aparatos o sistemas que tienen relación con diferentes campos de desarrollo.

Poligénica: enfermedad que es causada por el efecto combinado de mutaciones en múltiples genes.

Polimorfismo: variante genética donde el alelo más infrecuente ocurre con una frecuencia $\geq 1\%$, independiente de su relevancia funcional o patológica.

Polimorfismo de un único nucleótido (SNP): polimorfismo donde los alelos varían solo en una única base nucleotídica.

Premutación: mutación que habitualmente no tiene efecto fenotípico o leve, pero que predispone a la aparición de una mutación patológica en la siguiente generación. Es característico de las patologías cuyo mecanismo de herencia se debe a la repetición de tripletes, por ejemplo, Síndrome de la Fragilidad del cromosoma X.

Recesiva: variante genética que origina un fenotipo solo en el estado homocigoto.

Regiones codificantes (exones): secuencias del gen que se traducen en proteína, están separadas por regiones no codificantes (intrones).

Riesgo de recurrencia: probabilidad de que un evento genético ocurra otra vez. Por ejemplo, para una enfermedad monogénica con herencia autosómica recesiva será del 25% para cada una de las gestaciones siguientes.

Secuencia: es la concatenación de anomalías congénitas, debidas a una alteración inicial, generalmente mecánica. Un ejemplo es la secuencia Potter, donde una alteración renal primaria - bien sea agenesia renal, displasia renal grave u obstrucción de la vía renal excretora - condiciona un oligoamnios grave en el feto, que provoca una cara característica y artrogriposis en flexión, debido a la inmovilidad del feto y la presión constante del útero sin líquido amniótico. A diferencia del síndrome, todas las alteraciones están relacionadas y son consecuencias unas de otras ya que han sido producidas por una única alteración inicial.

Síndrome malformativo: patrón reconocible de anomalías congénitas que tienen en común una misma etiología conocida o supuesta. Lo característico de los síndromes es que presentan una variabilidad en su presentación, a pesar de tener un origen común. Ejemplo: Síndrome de Down.

Variaciones del número de copias (CNV): variaciones estructurales distribuidas a lo largo del genoma con un tamaño desde 1 kilobase a varias megabases, que ocurren en un número variable de copias en la población general. La mayoría no produce patología sino que implican variabilidad, otras son el origen de síndromes por microdelección/microduplicación.



HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN DISMORFOLÓGICA

Lourdes Panduro Romero

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Samuel Bonilla Fornés

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Pilar Méndez Pérez

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

Una historia clínica detallada es la base del diagnóstico genético. En la entrevista clínica, no deben faltar:

Antecedentes familiares. Es preciso realizar una recogida de antecedentes hasta 3 generaciones atrás, determinando si hay otros casos del proceso en estudio o de otras alteraciones, que la familia ha podido pasar por alto o no considerar anormales o relacionadas con las de la persona en cuestión. Hay que indagar si hubo abortos de repetición, antecedentes de discapacidad intelectual, etc. No debe olvidarse preguntar sobre consanguinidad, y en ocasiones el lugar de procedencia de padres y abuelos, ya que hay zonas geográficas con alta tendencia a la endogamia.

Antecedentes obstétricos. Tipo de embarazo: espontáneo o reproducción asistida, si se trataba de un solo embrión o había varios. También la toma de medicamentos o exposición a tóxicos durante el embarazo (tabaco, alcohol, drogas de abuso...): es posible que la mujer tomara algunos medicamentos teratógenos sin saber que lo eran o antes de saber que estaba embarazada. Las patologías previas de la madre o las que haya padecido durante el embarazo también deben recogerse, así como si llevó un buen control de estas. Los estudios prenatales, ya sean genéticos o de imagen, también pueden ser muy importantes para el diagnóstico.

Antecedentes personales. Debemos considerar antecedentes perinatales: sufrimiento fetal o dificultades en el parto, incluida su causa si se conoce (algunas patologías pueden condicionar un parto dificultoso o un sufrimiento fetal, como la enfermedad de Steinert o el síndrome de Werding-Hoffman), somatometría al nacimiento... Después, la obtención de los hitos del desarrollo, especificando si fue completa, adecuada y a su tiempo, o si hubo algún retraso en ella. Siempre hay que revisar los hitos del desarrollo psicomotor, el lenguaje, y comportamiento y la conducta. La presencia de regresión neurológica, perdiendo algunos hitos ya conseguidos, es muy indicativa de algunos síndromes neurodegenerativos, como el síndrome de Rett o citopatías mitocondriales.

Otros estudios complementarios (analíticos, pruebas de imagen de órganos internos, cardiológicos, metabólicos), con sus consecuentes hallazgos normales o patológicos, también son fundamentales en la valoración global de los síntomas del paciente.

EXPLORACIÓN DISMORFOLÓGICA

Para realizar una adecuada exploración dismorfológica del paciente es muy importante que el/la profesional guíe sus pasos a través de una correcta sistemática. A continuación proponemos una exploración estrictamente ordenada, incluyendo medidas antropométricas, para minimizar el riesgo de pasar por alto datos de alarma existentes. No debemos olvidar que, aparte de una exploración general lo más completa posible, hay que realizar una exhaustiva exploración dismorfológica que debe ser seguida de un adecuado examen neurológico y de la piel. Esto servirá de gran ayuda en la evaluación de la persona con rasgos dismórficos.

1. Antropometría, parámetros de crecimiento (en los/las pacientes pequeños/as, es preferible dejarlo para el final de la exploración).

- 1.1. Talla, peso, perímetro cefálico y velocidad de crecimiento.
- 1.2. Índice de masa corporal.
- 1.3. Proporciones corporales: verificar existencia de acortamiento de alguno de los segmentos a nivel central (tronco) o periférico (proximal-rizomelia; medio-mesomelia; o distal- acromelia) así como la relación entre los segmentos.
- 1.4. Envergadura: brazos extendidos en cruz. Distancia entre las puntas de los terceros dedos de las manos. Esta medida suele ser similar a la talla hasta la pubertad ($\pm 1-2$ cm.), posteriormente puede ser hasta 4 cm superior en varones. Un ratio envergadura / talla superior a 1.05 es común en trastornos como en el S. de Marfan.
- 1.5. Segmento superior e inferior: el segmento inferior va desde el pubis hasta el suelo. El segmento superior se obtiene de la resta de la talla menos el segmento inferior. Es mayor a 1 en menores de 10 años, en torno a 1 hacia los 10 años y menor a 1 a partir de los 10 años. También es útil medir la talla sentado (distancia del vértex al plano de sustentación).
- 1.6. Simetría: tanto en grosor como en longitud de las diferentes estructuras corporales a ambos lados de la línea media.
- 1.7. Laxitud articular.

2. Piel y anejos

- 2.1. Consistencia/elasticidad cutánea: traccionar la piel en una zona no elástica, apreciando la consistencia normal, gomosa o laxa.
- 2.2. Anomalías de la pigmentación:
 - Manchas café con leche: tamaño, número, localización e irregularidad de los bordes, típicamente lisos y regulares (ovaladas o redondeadas) en la neurofibromatosis tipo 1 o irregulares en el síndrome Mc Cune-Albright.
 - Efélides: pequeñas lesiones pigmentadas, de interés si están localizadas en axilas o pliegues inguinales, asociadas a NF1 ó RASopatías.
 - Acantosis nigricans: aspecto de piel sucia, en pliegues.
 - Líneas de Blaschko: manchas de hiperpigmentación irregular que siguen el trayecto de migración de las células ectodérmicas procedentes de la cresta neural durante el desarrollo embrionario. Típicas de mosaicismo somático.
- 2.3. Anomalías vasculares: describir la presencia y localización de nevus (planos, elevados), fibromas, malformaciones linfáticas y otras lesiones.
- 2.4. Pelo: se debe valorar:
 - Cantidad: hipertrichosis, hirsutismo, pelo ralo o alopecia.
 - Implantación: si es baja o alta en zona anterior o posterior, o con un patrón característico.
 - Remolinos: número (normal menos de dos), localización (normal si laterales en la línea del vértex).
 - Mechones hipo/hiperpigmentados.
- 2.5. Uñas: valorar forma, grosor, consistencia, fragilidad, hipoplasia, ausencia.

3. Craneofacial

- 3.1. Tamaño del cráneo:
 - Macrocefalia: perímetro cefálico: $>p97$ ó $+2DE$ para edad y sexo.
 - Microcefalia: perímetro cefálico: $<p3$ ó $-2DE$, para edad y sexo.
- 3.2. Forma:
 - Plagiocefalia: forma asimétrica del cráneo, en general por un aplanaamiento unilateral occipital asociado a prominencia frontal ipsilateral. Puede ser postural o por cierre asimétrico de suturas craneales.

- Braquicefalia: acortamiento del diámetro anteroposterior puede indicar un cierre precoz de la sutura coronal.
 - Dolicocefalia: alargamiento del diámetro anteroposterior. Puede indicar un cierre precoz de la sutura sagital.
 - Trigonocefalia: cráneo con forma triangular, con prominencia de la frente a nivel central. Indica cierre precoz de la sutura metópica.
 - Turricefalia: cráneo en torre. Cierre precoz de varias o todas las suturas.
- 3.3. Fontanelas: valorar tamaño, forma, edad de cierre.
- 3.4. Cara: forma, frente (prominente o no, estrecha, amplia), cejas (arqueadas, poco pobladas) mandíbula (prognatismo o microretrognatia) y los rasgos de las diferentes partes de la misma.

4. Ojos y región periorbitaria

- 4.1. Posición: valorar la distancia entre los cantos internos de ambos ojos y la distancia entre los cantos externos de los mismos.
- Hipertelorismo: distancia interpupilar aumentada.
 - Hipotelorismo: distancia interpupilar disminuida.
 - Telecanto: distancia intercantal interna aumentada, con distancia interpupilar normal.
- 4.2. Globos oculares: considerar tamaño, esclera, iris:
- Microftalmia: globos oculares pequeños.
 - Proptosis/ exoftalmos: protrusión del globo ocular.
 - Enoftalmo: hundimiento del globo ocular.
 - Esclera: valorar su coloración (azul/grisácea en trastornos del colágeno).
 - Heterocromía del iris: diferentes colores en un mismo iris.
 - Coloboma del iris: hendidura del iris alterando su morfología circular.
- 4.3. Párpados:
- Hendiduras palpebrales: cortas, largas, oblicuidad (ascendente, descendente).
 - Blefarofimosis: reducción de la apertura vertical de los párpados.
 - Ptosis palpebral: descenso del párpado superior que cubre parcialmente el iris.
 - Ectropion: eversión del párpado inferior.
 - Entropion: inversión del párpado inferior.
 - Epicanto: desarrollo excesivo del pliegue cutáneo del ángulo interno del ojo.

- 4.4. Cejas: ver densidad del pelo (pobladas, escasas), grosor, forma (rectas, arqueadas), posición, simetría.
 - Sinofridia: unión de las dos cejas.
- 4.5. Pestañas: considerar si son largas, despobladas, o existe doble fila.

5. Pabellones auriculares

- 5.1. Dimensión:
 - Anotia: ausencia de pabellón auricular.
 - Microtia: pabellón auricular de tamaño disminuido, muchas veces con pliegues anormales.
 - Macrotia: pabellón auricular de tamaño aumentado.
- 5.2. Implantación: la raíz de la oreja ha de coincidir trazando una línea horizontal con el canto externo del párpado ipsilateral.
- 5.3. Rotación.
- 5.4. Fositas o apéndices preauriculares.

6. Nariz

Conocer su dimensión normal, forma, tamaño, punta, alas, columela.

7. Boca y región perioral

Tamaño y forma de la boca así como orientación de las comisuras bucales. Prestar atención a:

- 7.1. Filtro: región entre nariz y labio superior. Amplitud (corto, largo). Desarrollo (marcado, liso).
- 7.2. Labios: grosor (finos, engrosados), forma, eversión, hendiduras (medias o laterales), fositas en labio inferior.
- 7.3. Encías: grosor (hipertrofia gingival), hendiduras.
- 7.4. Dentición:
 - Número: ausencia de los dientes, pérdida de dientes, dientes supernumerarios.
 - Tamaño.
 - Forma.
 - Posición.
 - Coloración: alteraciones del esmalte.
 - Erupción: precoz/retrasada.
- 7.5. Paladar: ver forma y altura (ojival: elevación de la parte central). Si existen o no fisuras o hendiduras y situación central o lateral o úvula bífida.
- 7.6. Lengua: tamaño, fisuras, bordes.

8. Cuello

Longitud, forma, anchura y la presencia o no de quistes o fistulas branquiales.

9. Tórax y espalda

Explorar las diferentes estructuras. Valorar simetría.

- 9.1. Clavículas: presencia/ausencia.
 - Esternón: excavatum (pecho hundido); carinatum (pecho en quilla); otras deformidades.
- 9.2. Músculos pectorales: presencia/ ausencia o hipoplasia.
- 9.3. Mamilas: invertidas, supernumerarias, distancia intermamilar.
- 9.4. Auscultación cardiopulmonar: ritmo cardiaco, soplos.
- 9.5. Desviaciones de la columna: cifosis o lordosis patológicas o escoliosis.
- 9.6. Fosita lumbosacra y situación; otras anomalías sacras.

10. Abdomen

Defectos de la pared, hernias, diástasis de rectos, masas, organomegalias, situs inversus.

11. Genitales

- 11.1. Ambigüedad genital: estadios de Prader.
- 11.2. Desarrollo puberal: estadio de Tanner.
- 11.3. Genitales masculinos:
 - Pene: tamaño, forma, desembocadura del meato uretral (hipo o epispa-dias).
 - Micropene: tamaño en reposo $< -2DE$.
 - Escroto: en alforja: pliegue cutáneo que rodea al pene por encima; hipoplásico; bífido.
 - Testes: tamaño, consistencia. Criptorquidia: ausencia de testes en bolsas escrotales (unilateral/ bilateral).
- 11.4. Genitales femeninos: explorar labios mayores, menores, antro vulvar, vagina.

12. Región anal

- 12.1. Permeabilidad (descartar atresia de ano).
- 12.2. Implantación: la distancia normal entre el ano y la horquilla vulvar o el inicio del rafe escrotal varía de 1 cm en los neonatos a 5 cm. en adultos.

13. Extremidades superiores

- 13.1. Longitud de los segmentos.
- 13.2. Desviación: en valgo: desviación externa del antebrazo respecto a brazo; en varo: desviación interna del antebrazo respecto a brazo.
- 13.3. Contracturas, limitación prono-supinación. Deformidades.
- 13.4. Manos: tamaño y simetría:
 - Acromicria: manos y pies pequeños.
 - Pliegues palmares: único: unilateral/ bilateral; profundos.
 - Dedos: número, implantación, longitud, forma.
 - Polidactilia: dedo(s) supernumerario(s).
 - Sindactilia: unión cutánea u ósea de dos o más dedos.
 - Pulgar de implantación baja.
 - Aracnodactilia: dedos largos y finos.
 - Braquidactilia: dedos cortos y anchos.
 - Macro/microdactilia: dedos excesivamente grandes o pequeños.
 - Clinodactilia: desviación medial o lateral permanente de los dedos. Común en el quinto dedo.
 - Camptodactilia: contractura en flexión de uno o más dedos.

14. Extremidades inferiores

- 14.1. Longitud de los segmentos.
- 14.2. Dismetría: diferencia en la longitud de los dos miembros. Se puede acompañar de una desviación secundaria de la columna.
- 14.3. Desviación: valgo/varo: según terminología de brazos y antebrazos vista previamente.
- 14.4. Rótula: hipoplasia, agenesia, localización, movilidad.
- 14.5. Pies: tamaño y simetría.
 - Arco longitudinales plantares. Planos: disminución de la altura del arco plantar; cavos: aumento de la altura del arco plantar.
- 14.6. Talón: prominencia.
- 14.7. Dedos.

Exploración neurológica completa: considerando desarrollo psicomotor, estado mental, comportamiento y conducta.

Piel y anejos: color, textura, laxitud. Describir cualquier anomalía que observemos en la piel.

En pacientes con múltiples rasgos dismórficos debemos considerar un síndrome (ocurrencia, no por el azar, de dos o más anomalías relacionadas etiológicamente).

SÍNDROMES DISMÓRFICOS MÁS FRECUENTES

Lourdes Panduro Romero

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Piedri Márquez Ponce

Alumna del Grado de Medicina. TFG. Facultad de Medicina. UEX

Pilar Méndez Pérez

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

SÍNDROMES DISMÓRFICOS MAS FRECUENTES EN PEDIATRÍA

SÍNDROME DE AARSKOG

- **SIGNOS GUÍA:** hipertelorismo, braquidactilia, escroto “en chal”.
 - Rasgos faciales y piel: fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo, pico de viuda, orejas prominentes de implantación baja, facies redondeada.
 - Neurología: puede asociar déficit intelectual leve o moderado.
 - Locomotor: braquidactilia, con clinodactilia de quinto dedo, membrana interdigital, surco simiesco e hiperlaxitud de extremidades.
 - Otras características clínicas: ombligo prominente, hernias umbilicales. Puede asociar malformaciones viscerales como enfermedad de Hirschsprung.
- Herencia: ligada a X. Mujeres portadoras con manifestaciones muy leves de la enfermedad.
- Genes: FGD1, localizado en Xp11.21.

ACONDROPLASIA

- **SIGNOS GUÍA:** extremidades cortas, raíz nasal deprimida, estenosis espinal.
 - Rasgos faciales y piel: macrocefalia con frente prominente, raíz nasal deprimida y ancha, deficiencia del crecimiento medio facial.
 - Neurología: inteligencia normal.
 - Locomotor: extremidades cortas de predominio rizomélico. Mano en tridente, lordosis lumbar, estenosis espinal, foramen magnum pequeño.
 - Endocrino: intolerancia a la glucosa.
 - Otras características clínicas: otitis recurrentes, síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Herencia: AD, 85% de mutaciones de novo. Se asocia con edad paterna avanzada.
- Genes: casi todos los casos son debidos a variante G380R, en el gen FGFR3 (4p16.3).

SÍNDROME DE ALAGILLE

- **SIGNOS GUÍA:** colestasis neonatal, estenosis arterial pulmonar periférica, facies peculiar.
 - Rasgos faciales y piel: frente ancha, ojos hundidos, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, hipertelorismo, raíz nasal plana y mentón prominente.
 - Oftalmología: embriotoxon posterior, anomalía de Axenfeld (bandas en iris).
 - Cardiovascular: atresia o estenosis pulmonar, defectos del septo atrial y/o ventricular, tetralogía de Fallot y ductus arterioso persistente.
 - Digestivo: hiperbilirrubinemia conjugada, hepatoesplenomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y coagulopatía. Malabsorción de grasas.

- Otras características clínicas: Defectos en arcos vertebrales (vértebras en mariposa, hemivértebras).
- Herencia: AD, gran variabilidad en la expresividad.
- Genes: JAG1 (localizado en 20p12), responsable del 89% de los casos. También implicado el NOTCH2.

SÍNDROME DE ANGELMAN

- **SIGNOS GUÍA:** déficit intelectual severo con postura de marioneta, paroxismos de risa.
 - Rasgos faciales y piel: microcefalia postnatal, boca grande, lengua protruyente, mandíbula prominente.
 - Neurología: déficit intelectual severo, con habla ausente o vocabulario inferior a 6 palabras. Ataxia, epilepsia. Posición de brazos en flexión con movimientos que asemejan los de una marioneta. Aleteo de manos, babeo. Paroxismos de risa.
- Herencia: disomía uniparental, imprinting.
- Genes: metilación anormal, cambios genéticos que llevan a la pérdida de función de los genes del cromosoma 15q11.2-q13 materno. Hasta un 70% es una deleción materna, un 5% disomía uniparental paterna, un 10-15% mutaciones en UBE3A y <5% restante mutaciones de imprinting.

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMAN

- **SIGNOS GUÍA:** macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia.
 - Rasgos faciales y piel: macroglosia (en ocasiones regresa con la edad) nevus flameus, surcos a nivel del lóbulo de las orejas y rasgos dismórficos: occipucio prominente, frente prominente, cara redonda con mejillas marcadas, epicantus, hipertelorismo, raíz nasal deprimida y ancha y micrognatia.
 - Neurología: inteligencia normal.
 - Locomotor: macrosomía, hemihipertrofia.
 - Endocrino: hipoglucemia en los primeros días de vida debida a hiperinsulinismo.
 - Prenatal: exonfalocele, citomegalia adrenocortical fetal (patognomónico).
 - Otras características clínicas: visceromegalias, riesgo elevado para desarrollar tumores (sobre todo si se asocia a hemihipertrofia): carcinoma adrenal, nefroblastoma, hepatoblastoma y rabdomiosarcoma.
- Herencia: compleja. AD con expresividad variable, síndrome de genes contiguos con duplicación e imprinting genómico, traslocaciones balanceadas e inversiones e isodisomía paterna.
- Genes: alteraciones en la región 11p15.5.

SÍNDROME CHARGE

- **SIGNOS GUÍA:** las “4C’s”: coloboma, atresia/estenosis coanal, disfunción de los nervios craneales y anomalías del oído.

- Rasgos faciales y piel: defectos en las orejas (microtia, pabellones triangulares...).
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable.
 - Oftalmología: colobomas, que pueden asociar defectos en la visión, microftalmia.
 - Cardiovascular: tetralogía de Fallot, ductus arterioso persistente, canal auriculo-ventricular, arco aórtico derecho.
 - Endocrino: retraso puberal y del crecimiento.
 - Otras características clínicas: genitales hipoplásicos, atresia de coanas, sordera neurosensorial o de transmisión, anomalías de los nervios craneales.
- Herencia: esporádico en el 97% de los casos, AD.
- Genes: CHD7.

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

- **SIGNOS GUÍA:** sinofridia, labio superior fino, braquimetacarpi.

- Rasgos faciales y piel: microcefalia, cejas curvadas y confluentes bien definidas, pestañas largas, narinas antevertidas, micrognatia y extremos de la boca hacia abajo con un labio superior fino, hirsutismo.
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable. Comorbilidad frecuente: TDAH.
 - Locomotor: anomalías en manos y pies (oligodactilia, braquimetacarpi constante de primer metacarpiano, a veces amputaciones).
 - Endocrino: retraso en el crecimiento, talla baja.
 - Prenatal: CIR (2º trimestre).
 - Otras características clínicas: genitales hipoplásicos, anomalías renales estructurales, malformaciones cardíacas.
- Herencia: esporádico, AD.
- Genes: NIPBL (50%), SMC1A, HDAC8, RAD21, SMC3.

DELECIÓN DE 4P: SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

- **SIGNOS GUÍA:** nariz ancha, microcefalia y/o asimetría craneal, orejas de implantación baja con seno preauricular.

- Rasgos faciales y piel: microcefalia, nariz ancha en “casco de guerrero griego”, surco nasolabial corto, malformaciones en las orejas, epicantus, hipertelorismo, cejas altas y arqueadas. Cutis marmorata, hoyuelos.

- Neurología: déficit intelectual en grado variable, convulsiones, anomalías en EEG.
 - Prenatal: hipoactividad fetal, hipotonía neonatal.
- Herencia: generalmente esporádico, aunque existen casos de traslocación balanceada en los progenitores de pacientes afectados de Sd Wolf-Hirschhorn.
- Genes: delección parcial del brazo corto del cromosoma 4, que incluye la región 4p16.3.

DELECIÓN DE 5P: SÍNDROME DE CRI DU CHAT

- **SIGNOS GUÍA:** llanto que recuerda a maullido de gato, microcefalia, fisuras palpebrales hacia abajo.

- Rasgos faciales y piel: microcefalia, facies redondeada, epicantus, sutura metópica, hipertelorismo, estrabismo, fisuras palpebrales y comisuras bucales hacia abajo, filtro corto, micrognatia, asimetría facial, orejas pequeñas.
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable, hipotonía al nacimiento con posterior hipertonia. Al nacer y durante el primer año de vida presentan llanto que recuerda a maullido de gato; posteriormente timbre peculiar de la voz.
 - Otras características clínicas: surco simiesco, defectos de tabiques cardiacos.
- Herencia: generalmente esporádico.
- Genes: delección parcial del brazo corto del cromosoma 5 que incluye la región crítica 5p15.2-5p15.3.

DELECIÓN DE 22Q11.2: SÍNDROME VELOCARDIOFACIAL, ANOMALÍA DE DI GEORGE

- **SIGNOS GUÍA:** hipoparatiroidismo, anomalías cardiacas, insuficiencia velopalatina.

- Rasgos faciales y piel: síndrome VCF: nariz prominente con con raíz nasal cuadrada, base alar estrecha y nariz grande y bulbosa. Deficiencia relativa del malar, exceso vertical del maxilar, retrognatia, fisuras palpebrales estrechas, anomalías oculares menores. Fisuras palatinas (abierto, submucoso o submucoso oculo), insuficiencia velofaríngea, voz hipernasal. Cabello abundante. Anomalía de Di George: telecantus, filtro corto, boca pequeña, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja con pliegues anormales.
 - Neurología: déficit intelectual variable, trastornos del aprendizaje.
 - Cardiovascular: malformaciones hasta en el 85% de los casos: CIV, tetralogía de Fallot, arco aórtico derecho o mínimas anomalías de los vasos.
 - Locomotor: manos y dedos afilados. Pectus excavatum/carinatum.
 - Otras características clínicas: hipocalcemia neonatal por hipoplasia de paratiroides y aplasia/hipoplasia de timo en Di George, visceromegalias.
- Herencia: AD.
- Genes: delecciones en el cromosoma 22q11.2, una región en la que se han mapeado al menos 30 genes implicados en la patogenia de estas enfermedades. Particularmente, gran parte del fenotipo clínico aparece ligado a variantes del gen TBX1.

SÍNDROME DE DOWN

- **SIGNOS GUÍA:** hipotonía, rasgos faciales característicos.

- Rasgos faciales y piel: fisuras palpebrales ascendentes, epicantus, cuello plano, cara redondeada, nariz y orejas pequeñas, lengua protruyente, cutis marmorata, tendencia a atopía/hiperqueratosis, cabello ralo. En las manos, surco simiesco.
- Neurología: déficit intelectual variable, trastornos del aprendizaje.
- Cardiovascular: malformaciones hasta en el 40% de los casos, incluyendo canal aurículo-ventricular, arteria subclavia aberrante, ductus arterioso persistente...
- Prenatal/neonatal: movimientos fetales disminuidos, hipotonía.
- Endocrino: hipotiroidismo, talla baja.
- Otras características clínicas: malformaciones digestivas como atresia duodenal, atresia anal o enfermedad de Hirschsprung; apnea del sueño, epilepsia, riesgo aumentado de leucemias.

- Herencia: espontáneo. El riesgo aumenta cuando la edad materna es superior a 40 años. En ocasiones puede deberse a una traslocación balanceada en alguno de los progenitores, lo que también incrementa el riesgo de recurrencia.

- Genes: trisomía de cromosoma 21.

SÍNDROME DE EHLER-DANLOS

- **SIGNOS GUÍA:** hiperlaxitud articular, hiperextensibilidad de la piel, cicatrización deficiente.

- Rasgos faciales y piel: hiperextensibilidad de la piel, fragilidad de tejidos, epicantus.
- Neurología: inteligencia normal.
- Locomotor: hiperlaxitud articular.
- Otras características clínicas: afectación oftalmológica y periodontal.

- Herencia: AD y AR, alguna variante ligada a X.

- Genes: se han descrito hasta 8 tipos de Sd de Ehler-Danlos, con distintos grados de afectación de tejidos, debidos a variantes en genes relacionados con la producción de colágeno, como COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, PLOD1, ADAMTS2.

INCONTINENTIA PIGMENTI

- **SIGNOS GUÍA:** lesiones pigmentadas irregulares en la piel, anomalías dentales, alopecia parcheada.

- Rasgos faciales y piel: lesiones cutáneas que suelen presentarse en el periodo neonatal, distribuidas por las líneas de Blaschko especialmente en tronco y extremidades, y tienen la siguiente evolución: Fase I ampollosa, evolución en pocos meses a fase II verrucosa (placas hiperqueratósicas), y posteriormente fase III

hiperpigmentada, que persiste en la edad adulta. Estas tres fases no son secuenciales ya que la erupción de la fase I puede presentar recurrencias durante episodios febriles. En ocasiones evolucionan a fase IV, con regiones hipopigmentadas con ausencia de vello, más evidente en extremidades inferiores. Además, pueden presentar retraso (o ausencia) en la dentición, dientes cónicos y distrofia ungueal.

- Neurología: epilepsia, encefalopatía aguda diseminada, ictus. Hasta un tercio presenta déficit intelectual.
- Locomotor: hemivértebras, cifoescoliosis, sindactilia.
- Otras características clínicas: estrabismo, errores de refracción, isquemia retiniana.

- Herencia: ligada a X dominante, en varones es incompatible con la vida en la mayoría de los casos.

- Genes: variantes en IKBKG (Xq28).

SÍNDROME DE KLINEFELTER

- **SIGNOS GUÍA:** hipogonadismo hipergonadotropo, aspecto eunucoide, talla alta.

- Neurología: déficit intelectual leve. Trastornos del comportamiento, rasgos TEA.
- Endocrino: talla relativamente alta, extremidades largas. Pubertad retrasada, genitales hipoplásicos, ginecomastia.
- Cardiovascular: estenosis pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica.

- Herencia: espontánea, error en la meiosis.

- Genes: cariotipo 47, XXY.

SÍNDROME DE MARFAN

- **SIGNOS GUÍA:** aracnodactilia con hiperlaxitud articular, subluxación del cristalino, dilatación aórtica.

- Neurología: inteligencia normal.
- Locomotor: tendencia a la talla alta, extremidades largas, poco tejido graso subcutáneo, hipotonía muscular. Aracnodactilia. Pectus excavatum/carinatum, escoliosis o cifosis toracolumnar. Hiperlaxitud articular, protrusión de acetábulo, pie plano.
- Cardiovascular: dilatación progresiva de la aorta con riesgo elevado de disección, insuficiencia aórtica e insuficiencia mitral.
- Otras características clínicas: subluxación de cristalino, miopía. Mayor riesgo de neumotórax espontáneo. Ectasia dural.

- Herencia: AD, con expresividad muy variable.

- Genes: variantes en gen de la fibrilina FBN1 (15q15-21.3) y TGFBR2.

SÍNDROME DE NOONAN

- **SIGNOS GUÍA:** cuello corto y ancho con pliegues de piel, critporquidia, pectus excavatum, estenosis de arteria pulmonar.
 - Rasgos faciales y piel: hipertelorismo, cuello corto, pectus excavatum, fisuras palpebrales antimongoloides, ptosis y orejas de implantación baja en rotación posterior con hélix engrosada.
 - Neurología: déficit intelectual leve.
 - Endocrino: talla baja. Criptorquidia.
 - Cardiovascular: estenosis pulmonar y cardiomiopatía hipertrófica.
 - Otras características clínicas: tendencia a la hemorragia y displasia linfática.
- Herencia: AD, espontánea.
- Genes: en el 50% de los pacientes, causada por variantes en PTPN11 (12q24.1). Recientemente se han descubierto mutaciones en otros genes de la vía metabólica RAS MAPK (KRAS, SOS1, RAF1).

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

- **SIGNOS GUÍA:** huesos frágiles y blandos, escleras azuladas.
 - Rasgos faciales y piel: dentinogénesis imperfecta, escleras azuladas.
 - Neurología: inteligencia normal.
 - Locomotor: huesos frágiles y blandos, huesos wormianos, deformidades en huesos largos que condicionan talla baja.
 - Otras características clínicas: sordera. Constituye un amplio espectro de trastornos clínicos que varían desde la letalidad perinatal hasta una expresión ligera en el adulto.
- Herencia: AD y AR. Heterogeneidad alélica y de locus.
- Genes: las más frecuentes por variantes en COL1A1 (17q21.31-q22.05) y COL1A2 (7q22.1), también en otros genes como CRTAP, FKBP10, LEPRE1 o PPIB.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

- **SIGNOS GUÍA:** hipotonía neonatal, obesidad. Hipogonitalismo, manos y pies pequeños.
 - Rasgos faciales y piel: diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, mejillas prominentes, mímica disminuida, hipopigmentación de la piel, estrabismo.
 - Neurología: déficit intelectual moderado. Hipotonía neonatal y en época de lactante que puede condicionar problemas de alimentación y respiratorios. Hiporreflexia.
 - Locomotor: manos y pies pequeños.
 - Endocrino: hipogonadismo, retraso puberal, talla baja, obesidad y síndrome metabólico. Apetito descontrolado.

- Prenatal: disminución de actividad fetal.
 - Otras características clínicas: complicaciones derivadas de síndrome metabólico (insuficiencia cardiaca, renal...)
- Herencia: disomía uniparental, imprinting.
- Genes: metilación anormal, cambios genéticos que llevan a la pérdida de función de los genes del cromosoma 15q11.2-q13 paterno. Hasta un 70% es una delección paterna, un 20-25% disomía uniparental materna y el <5% restante mutaciones de imprinting.

SÍNDROME DE RETT

- **SIGNOS GUÍA:** mujer con regresión de hitos del desarrollo, déficit intelectual severo, estereotipias.
- Rasgos faciales y piel: microcefalia adquirida, bruxismo.
 - Neurología: desarrollo psicomotor aparentemente normal los primeros 6-18 meses de vida, posteriormente estancamiento y rápida regresión de las capacidades lingüísticas y motoras, con escasa evolución de las habilidades a largo plazo. La sintomatología típica incluye: rasgos autistas, estereotipias, ataxia, apraxia de la marcha, temblores, epilepsia refractaria, risa o pánico fuera de contexto, alteración del patrón de sueño, respuesta al dolor disminuida, disfunción autonómica.
 - Otras características clínicas: trastornos respiratorios (apnea/hipopnea), dificultades en la coordinación masticación-deglución, escoliosis, osteopenia (adquirida).
- Herencia: ligada a X. La enfermedad se ha descrito excepcionalmente en varones, con curso letal en periodo perinatal o primera infancia.
- Genes: la mayoría de los casos, especialmente en la forma típica, debidos a variantes en MECP2 (Xq28). También se han encontrado implicados, sobre todo en formas atípicas, los genes CDKL5 y FOXP1.

SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

- **SIGNOS GUÍA:** hipoplasia maxilar con paladar estrecho, fisuras palpebrales descendentes, nariz peculiar.
- Rasgos faciales y piel: microcefalia, frente prominente, epicantus, fisuras palpebrales descendentes, estrabismo, raíz nasal ancha, nariz picuda con septo nasal que se extiende bajo alas nasales, paladar elevado y micrognatia.
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable. Retraso en lenguaje expresivo. Agenesia de cuerpo caloso. Hipotonía y marcha inestable.
 - Locomotor: manos y pies con pulgares anchos con desviación radial y tibial, clinodactilia de quinto dedo.
 - Endocrino: retraso en el crecimiento, talla baja.

- Cardiovascular: cardiopatías congénitas (CIV, CIA, ductus arterioso) hasta en un tercio de los pacientes.
 - Prenatal: CIR, polihidramnios (40%)
 - Otras características clínicas: anomalías del tracto genitourinario, anomalías oculares hasta en el 80% (catarata, coloboma, ptosis, glaucoma).
- Herencia: esporádico, AD.
- Genes: heterogéneo; se ha detectado microdelección 16p13.3, variantes en gen CREBBP y su homólogo EP300.

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

- **SIGNOS GUÍA:** ptosis palpebral, sindactilia en Y en los pies, genitales ambiguos.
- Rasgos faciales y piel: microcefalia, frente estrecha, ptosis palpebral, epicanthus, estrabismo, narinas antevertidas, micrognatia.
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable. Hipotonía.
 - Locomotor: surco simiesco, sindactilia de 2º y 3º dedo de los pies.
 - Cardiovascular: defectos en un 50%, incluyendo defecto de cojines endocárdicos e hipoplasia de cavidades izquierdas.
 - Genitourinario: anomalías en un 70%: hipospadias, criptorquidia, escroto bífido o hipoplásico, estenosis pieloureteral, agenesia o duplicación renal...
- Herencia: AR.
- Genes: variantes en DHCR7 (11q12-13).

SÍNDROME DE SOTOS

- **SIGNOS GUÍA:** estatura alta, manos y pies grandes, torpeza motora. Macrocefalia con mentón afilado. "Síndrome de gigantismo cerebral".
- Rasgos faciales y piel: dolicocefalia, fisuras palpebrales hacia abajo, mandíbula prominente, flushing facial, anomalías en la dentición.
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable. Hipotonía, torpeza motora, alteraciones en la conducta. En imagen cerebral, ventriculomegalia, anomalías de cuerpo calloso.
 - Locomotor: manos y pies grandes, cifosis, cifoescoliosis, pies planos, genu valgo.
 - Prenatal: macrosomía (mayor percentil en longitud al nacimiento que en peso).
- Herencia: AD, con una mayoría de casos esporádicos.
- Genes: variantes en NSD1 (5q35).

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS

- **SIGNOS GUÍA:** hipoplasia malar, hendiduras palpebrales hacia abajo, coloboma de párpado inferior, malformación de oído externo.

- Rasgos faciales y piel: hipoplasia malar, hendiduras palpebrales antimongoloides, defecto de párpado inferior (coloboma, ausencia total o parcial), malformación de oído externo.
- Neurología: inteligencia normal.
- Otras características clínicas: sordera de transmisión, fistulas traqueoesofágicas, defectos cardíacos.

- Herencia: AD.

- Genes: la gran mayoría por variantes en TCOF1 (5q32-q33.1), también se han encontrado asociados a variantes en POLR1D y POLR1C.

SÍNDROME DE PATAU (TRISOMÍA 13)

- **SIGNOS GUÍA:** defectos faciales de la línea media (labio leporino, fisura palatina, hipotelorismo), polidactilia, holoprosencefalia.

- Rasgos faciales y piel: microcefalia, paladar hendido/fisura palatina, defectos oculares en grado variable (incluyendo microftalmia, coloboma... y hasta anoftalmos o ciclopía), ausencia de filtrum. Hemangiomas, defectos en cuero cabelludo (sobre todo en área occipital).
- Neurología: holoprosencefalia con grado variable de afectación. Déficit intelectual severo. Hipsarritmias en EEG. Sordera.
- Locomotor: polidactilia en manos y pies, uñas hiperconvexas, dedos en flexión, hipoplasia de pelvis.
- Cardiovascular: defectos de tabiques cardíacos, ductus arterioso persistente, dextrocardia.
- Otras características clínicas: arteria umbilical única, onfalocele, riñón poliquistico, alteraciones genitourinarias... Elevada tasa de mortalidad (mediana de supervivencia 7 días; el 91% fallecen en el primer año de vida).

- Herencia: esporádico. Mayor riesgo en progenitores con traslocaciones balanceadas y edad materna avanzada.

- Genes: trisomía del cromosoma 13. Existen casos de mosaicismo, que presentan un fenotipo menos severo y mayor tasa de supervivencia.

SÍNDROME DE EDWARDS (TRISOMÍA 18)

- **SIGNOS GUÍA:** contracturas en flexión en miembros, hipertonia, dedos montados de la mano, micrognatia.

- Rasgos faciales y piel: occipucio prominente, diámetro bifrontal estrecho, orejas angulares, de implantación baja, fisuras palpebrales cortas, cavidad oral pequeña, micrognatia.
- Neurología: hipertonia (tras periodo neonatal), déficit intelectual. Menos frecuentemente, parálisis facial, agenesia de cuerpo caloso, hidrocefalia, mielomeningocele.
- Locomotor: esternón corto, manos apretadas, con dedos montados, pie en mecedora, hipoplasia ungueal.
- Prenatal. CIR, movimientos fetales escasos, arteria umbilical única. Hipotonía en periodo neonatal.
- Cardiovascular: defectos de tabiques cardiacos, ductus arterioso persistente.
- Otras características clínicas: hernias umbilicales o inguinales.

- Herencia: esporádico. Mayor riesgo en progenitores con traslocaciones balanceadas y edad materna avanzada.

- Genes: trisomía de cromosoma 18. Existen casos de mosaicismo, que presentan un fenotipo menos severo y mayor tasa de supervivencia.

SÍNDROME DE TURNER

- **SIGNOS GUÍA:** mujer de talla baja, hipogonadismo hipergonadotropo, linfedema congénito, cubitus valgo, tórax ancho con mamilas separadas.

- Rasgos faciales y piel: mandíbula pequeña, paladar estrecho, epicantus, pterigium colli, implantación baja de cabello, cuello corto.
- Neurología: inteligencia normal o límite. Torpeza motora, trastornos del aprendizaje.
- Cardiovascular: válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, estenosis aórtica.
- Locomotor: tórax estrecho con mamilas separadas, cúbito valgo, proporción anormal de segmento superior e inferior.
- Endocrinología: disgenesia gonadal, con hipoplasia o ausencia de elementos germinales, lo que condiciona hipogonadismo hipergonadotropo. Hipotiroidismo, tendencia a la obesidad.
- Otras características clínicas: linfedema congénito.

- Herencia: esporádico.

- Genes: monosomía 45,X. Habitualmente, se pierde el cromosoma heredado del padre.

SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

- **SIGNOS GUÍA:** labios gruesos y prominentes, anomalías cardiovasculares. hiperacusia.
 - Rasgos faciales y piel: microcefalia, bolsas periorbitarias, hipoplasia malar, estrechamiento bitemporal, boca amplia, labios prominentes, maloclusión dentaria, nariz corta con punta bulbosa, patrón estrellado del iris.
 - Neurología: déficit intelectual en grado variable, patrón con pobre integración visual. Lenguaje hiperverbal, personalidad extrovertida y muy sociable, hiperactividad y ansiedad excesiva.
 - Cardiovascular: estenosis aórtica supravalvular o de otros vasos arteriales.
 - Otras características clínicas: hipercalcemia. Anomalías de tejido conectivo, hiperacusia, hipertensión arterial.
- Herencia: esporádico, se han documentado casos familiares.
- Genes: delección 7q11.23 en el 90%. Se trata de una delección de 1,5 Mb, incluyendo hasta 26 genes.

SÍNDROME X FRÁGIL

- **SIGNOS GUÍA:** déficit intelectual, macrocefalia, macroorquidismo. TEA/hiperactividad en niños pequeños.
 - Rasgos faciales y piel: macrocefalia, frente prominente, rostro alargado, iris azul pálido, prognatismo, nariz gruesa, orejas grandes, epicantus, paladar ojival.
 - Neurología: déficit intelectual moderado-severo (causa hereditaria más frecuente). Retraso en la adquisición de funciones motoras y del lenguaje. Rasgos de trastorno de espectro autista. Puede asociar epilepsia o TDAH (se han encontrado incluso en pacientes con premutación del gen).
 - Endocrino: hipoglucemia en los primeros días de vida debida a hiperinsulinismo.
 - Otras características clínicas: prolapso mitral, macroorquidismo.
- Herencia: ligada a X. Afecta fundamentalmente a varones, pudiendo aparecer un fenotipo más leve en mujeres, asociando fallo ovárico.
- Genes: expansión anómala de triplete CGG en gen FMR1 (Xq27.3), con tendencia a aumentar en las generaciones sucesivas (en función del número de repeticiones de CGG consideramos normal 2-54; premutación 55-230 y mutación completa >230).





SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS

Nicolás Palacios Fernández

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

María Josefa Pascual Pérez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Inmaculada Cimadevilla Fernández

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijierro Amador

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

SÍNDROMES NEUROECUTÁNEOS

El concepto de enfermedad neurocutánea es eminentemente **clínico**. Nace de un constructo teórico: piel y sistema nervioso tienen el mismo origen embriológico: el **neuroectodermo**, y se ha aplicado en aquellas entidades en las que ambos se ven afectados.

A mediados del siglo XX, estos trastornos se conocían bajo el nombre de **facomatosis** (del griego fakoos = lente/lentejuela), definiéndose así aquellas lesiones congénitas, múltiples y bien delimitadas, que aparecen como islas en medio de órganos, por lo demás, sanos.

Unos años más tarde, surge el término **hamartomatosis**, con la introducción del síndrome de Sturge Weber. Define el término hamartia a aquellos trastornos de la diferenciación y la organización celular que se localizan dentro del tejido de un órgano.

Hoy día, dentro de los síndromes neurocutáneos, se engloban aquellas entidades en las que se produce una afectación conjunta de aquellas estructuras derivadas del **neuroectodermo**: sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, piel y anejos.

Si bien es cierto que no hay una clasificación única, cada vez hay una mayor tendencia a establecer la clasificación en función de su **origen genético**.

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES NEUROCUTÁNEOS SEGÚN SU ORIGEN GENÉTICO

Herencia autosómica dominante	Herencia autosómica recesiva	Herencia ligada al sexo	Anomalías congénitas y vasculares
<p>- Hamartomatosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurofibromatosis I. • Neurofibromatosis II. • Complejo Esclerosis Tuberosa. • Enfermedad de Von Hippel-Lindau. • Síndrome de Proteus. • Síndrome del carcinoma basocelular nevoide. • Lentiginosis-sordera-cardiopatía. • Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (Enfermedad de Rendu-Osler). <p>- Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Waardenberg. • Albinismo oculocutáneo. 	<p>- Por defectos en la reparación del ADN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ataxia-telangiectasia. • Xerodermia pigmentosa. • Síndrome de Cockayne. • Síndrome de Rothmund y Thomson. <p>- Por enzimopatía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Refsum. • Disautonomía. • Fenilcetonuria. • Fucosidosis. • Deficiencia múltiple de carboxilasa. • Homocistinuria. • Citrulinemia y arginosuccinuria. • Síndrome de Sjorgen-Larsson. <p>- Otras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía con axones gigantesco. • Síndrome de Chédiak-Higashi. • Síndrome de Werner. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad del Pelo. • Incontinencia pigmenti. • Adrenoleucodistrofia. <hr style="width: 50%; margin: 10px auto;"/> <p style="text-align: center;">Herencia múltiple</p> <hr style="width: 50%; margin: 10px auto;"/> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sturge-Weber. • Síndrome Klippel y Trenaunay. • Síndrome de Wyburn-Mason. • Síndrome de Cobb. • Síndrome de Maffucci. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipomelanosis de Ito. • Melanosis neurocutánea. • Lipomatosis encéfalo-cranio-cutánea. • Displasia cerebelo-trigémino-dérmica. • Nevo lineal sebáceo.

Tabla 1. Clasificación de los síndromes neurocutáneos según su origen genético. Elaboración propia.

NEUROFIBROMATOSIS

La neurofibromatosis es la más común de los síndromes neurocutáneos. Se trata de un trastorno genético, con afección multisistémica, que tiene como característica principal la proliferación de tumores que asientan con elevada frecuencia en tejidos del sistema nervioso y la aparición de lesiones cutáneas. Inicialmente se consideró una entidad única con manifestaciones heterogéneas, pero hoy día se conocen al menos dos variedades clínicas y genéticas diferentes (NF1 y NF2), aunque han sido descritos hasta nueve subtipos.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 -NF1- (enfermedad de VON RECKLINHAUSEN)

- **SIGNOS GUÍA:** lactante con numerosas manchas café con leche, bien presentes desde el nacimiento o que las desarrolla durante los primeros meses de vida.

Es la enfermedad más frecuente dentro de los síndromes neurocutáneos. Su incidencia se sitúa entre 1/2500-1/3000 recién nacidos vivos. La herencia es autosómica dominante y presenta una penetrancia elevada, por lo que es raro que haya saltos generacionales. No obstante, hay una alta tasa de mutaciones de novo (entorno al 50%).

Tiene su origen en una mutación y pérdida de material genético en el gen NF1, situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q 11.2). Este gen se expresa en todos los tejidos (de ahí su carácter multisistémico) y es el encargado de codificar una proteína: la neurofibromina.

Esta proteína también se encuentra en prácticamente todos los tejidos celulares y tiene una función de supresión tumoral, mediante la regulación negativa del protooncogen Ras. Este es el motivo por el que se considera una rasopatía (aquellas entidades que afectan a la vía Ras/MAPK).

Su mecanismo de acción es el siguiente: se une a la proteína Ras y modula el cambio de su forma activa a la inactiva (Ras GTP → Ras GDP).

En los pacientes afectados de NF1 se producirá un defecto de neurofibromina, con un aumento de Ras GTP y la consiguiente proliferación celular que ello supone.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones cutáneas y de partes blandas

Deben constituir el principal signo de sospecha o de alarma, ya que suelen ser la primera manifestación y casi siempre la de más fácil identificación en exploraciones rutinarias. Se pueden encontrar en neonatos, lactantes y niños/as pequeños/as y personas adultas.

- **Manchas café con leche (MCCL):** áreas cutáneas hiperpigmentadas de color marrón claro. Generalmente presentes desde el nacimiento, pudiendo no obstante aumentar en número y tamaño con el paso del tiempo.
- **Efélides periaxilares y periinguinales:** agrupaciones de MCCL de pequeño tamaño, que aparecen en áreas de flexura. Son más frecuentes a partir de los 6 años.
- **Neurofibromas cutáneos:** pequeñas lesiones palpables que aparecen en trayectos nerviosos (generalmente áreas extensoras de miembros). Más frecuentes en niños/as en edad escolar. En ocasiones, debido a su crecimiento y dependiendo de la localización, pueden ser dolorosas. Es relativamente frecuente que originen prurito.
- **Nódulos de Lisch:** tipo de hamartoma que destacan por su localización, el iris.
- **Neurofibromas plexiformes difusos:** pueden aparecer en cualquier localización, aunque son muy frecuentes en el párpado superior. Aparecen generalmente durante los primeros años de vida.

Manifestaciones neurológicas

Si bien es cierto que no suelen ser el primer signo de sospecha, es importante conocerlas de cara al manejo de la patología:

- **Glioma óptico:** es el tumor intracraneal más frecuente en la NF1 (15%). Afecta, de modo uni o bilateral a las estructuras nerviosas oculares (nervio óptico, quiasma y/o cintillas). Suelen ser de bajo grado de malignidad, crecimiento progresivo y aparecer a partir de los 6 años.

En cualquier paciente con glioma óptico debe sospecharse neurofibromatosis tipo I.

CLÍNICA: suele ser asintomático. Los signos de alarma son el estrabismo y la discromía ocular. Otras manifestaciones son el exoftalmos o el déficit de agudeza visual.

Su principal consecuencia es la pérdida de agudeza visual, aunque esta suele ser reversible.

El **diagnóstico** se realiza mediante prueba de imagen (Resonancia Magnética cerebral).

La gran mayoría son benignos y no requieren tratamiento. Se realiza seguimiento mediante fondos de ojo, potenciales evocados y medición de agudeza visual.

- **Astrocitomas:** pueden ser hemisféricos o de tronco. Generalmente aparecen en < 6 años. Suelen presentar histología benigna y crecimiento lento. Una posible forma de debut son las crisis epilépticas parciales. Cuando se encuentran en hipotálamo pueden ocasionar alteraciones del crecimiento o puberales.

El diagnóstico se realiza mediante RM específica.

- **Pinealomas:** son muchos menos frecuentes (1%). Una de las manifestaciones más frecuentes es la pubertad precoz.

- **Tumores del SNP (neuromas plexiformes):** generalmente sobre nervios sensitivos. Suelen ser benignos, pero puede haber tendencia a la malignización.

- **Otros tumores:** tumores medulares y tumores espinales.

- **Hidrocefalia:** de curso lento y progresivo. Las principales causas son la estenosis del acueducto de Silvio o tumoral.

- **Crisis epilépticas.**

- **Alteraciones del comportamiento** (TDAH, trastorno del desarrollo de la coordinación motora) y del **coeficiente intelectual** (no es frecuente el retraso mental pero sí el coeficiente en límites bajos).

- Displasia ósea, **escoliosis**, pseudoartrosis...

- Afectación **renal** (hematuria, hipertensión renal, insuficiencia renal crónica) o **suprarrenal** (feocromocitoma).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, pero debe confirmarse con las pruebas genéticas (secuenciación completa del gen NF1).

Criterios diagnósticos de la NF1. Han de cumplirse al menos 2 de los siguientes:

- SIGNOS GUÍA:

- 5 o más manchas café con leche.

• ≥ 1.5 cm en post-púberes.

• ≥ 0.5 cm en pre-púberes.

- 2 o más neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme.

- Efélides inguinales o axilares.

- 3 o más nódulos de Lisch.

- Glioma de vías ópticas.

- Displasia de hueso esfenoidal.

- Adelgazamiento de los huesos largos con pseudoartrosis o sin ella.

- Un familiar directo afecto.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la NF1. Elaboración propia.

TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento se limita al abordaje quirúrgico de las lesiones, bien sea estético (lesiones cutáneas), funcional (aparato ORL) u ortopédico (lesiones articulares o escoliosis).

Las intervenciones neuroquirúrgicas se realizan cuando se producen complicaciones y las relacionadas con la vía óptica son poco frecuentes debido a la reversibilidad de las lesiones.

En los últimos años se ha aprobado el empleo de **Selumetinib** como tratamiento para los fibromas plexiformes inoperables en niños > 3 años.

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 2 -NF2-

- **SIGNOS GUÍA:** lactante o niño con numerosas manchas café con leche que puede asociar crisis epilepsias o afectación visual, hipoacusia neurossensorial.

Conocida como NF2 o de los tumores acústicos bilaterales (BANF). Son muy característicos los Schwannomas bilaterales del VII par craneal.

Presenta una herencia autosómica dominante. Se ocasiona por una pérdida de ADN o mutación puntual del gen NF2, localizado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.1-13.1). Este gen codifica una proteína, la merlina.

La NF2 es menos frecuente que la NF1 (1/50.000) y con menor incidencia en la edad infantil.

Los tumores son más frecuentes y de mayor morbilidad (schwannomas de nervios craneales, meningiomas...).

La clínica neurológica y neurooncológica es muy frecuente en estos pacientes. Las manifestaciones clínicas que debemos conocer son:

- **Tumores del SNC**, por ejemplo, los schwannomas, que pueden presentarse como una hipoacusia neurossensorial de aparición brusca. Otra posible forma de debut son las crisis epilépticas.
- **Lesiones dermatológicas:** son las segundas más frecuentes. Son comunes con la NF1 las manchas café con leche y los neurofibromas.
- **Afectación ocular:** cataratas capsulares posteriores (80%), incluido en niños (deben considerarse un signo de sospecha, en busca de un diagnóstico precoz).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico, pero debe confirmarse con las pruebas genéticas (secuenciación completa del gen NF2).

TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo y éste se centrará en las complicaciones de la enfermedad que vayan apareciendo.

COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (CET)

- **SIGNOS GUÍA:** lactante con manchas acrómicas múltiples que puede asociar epilepsia de difícil control.

Cuando hablamos del complejo esclerosis tuberosa hablamos de una hamartomatosis, es decir, una alteración en la migración, proliferación y diferenciación celular; en este caso, en el SNC.

Se trata del segundo síndrome neurocutáneo más frecuente detrás de la NF1 y uno de los que más complicaciones genera en etapa infantil.

Su prevalencia oscila entre 1/10.000 y 1/14.000, y no se han evidenciado diferencias en cuanto a sexo o raza.

Su herencia es AD, con alteraciones encontradas, como mínimo, en dos genes: TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13). Presenta una alta tasa de mutaciones “de novo”.

- El gen TSC1 codifica para una proteína conocida como hamartina. Su alteración es responsable de las formas más benignas de la enfermedad.
- El gen TSC2 codifica para una proteína conocida como tuberina.

En el complejo esclerosis tuberosa se encuentran tres tipos de alteraciones patológicas:

- 1) **Hamartias:** desde el nacimiento. La más frecuente la tuberosidad cortical.
- 2) **Hamartomas:** pueden estar presentes desde el nacimiento o no. Ejemplo: rabdomioma cardíaco, angiofibromas renales y tumor subependimario de células gigantes, angiomiolipomas renales...
- 3) **Hamartoblastomas:** a partir de la 3ª década. Por ejemplo, carcinoma renal.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

La afectación cutánea está presente en prácticamente la totalidad de los pacientes. Es importante conocerla de cara al diagnóstico de sospecha. Algunas de las lesiones son:

- **Manchas acrómicas:** presentes en el 60-90% de los/las pacientes. Generalmente desde el nacimiento. Pueden constituir el único signo de la enfermedad.
- **Angiofibromas faciales:** “adenoma sebáceo”. Muy frecuente en mejillas y surco nasogeniano. Pueden aparecer desde el primer año de vida, aunque es frecuente entre los 4 y los 6 años de vida. Pueden confundirse con el acné. Se consideran patognomónicas de esta entidad, y pueden aparecer también como manifestación única.
- **Fibromas ungueales:** “tumores de Koenen”. También se consideran patognomónicos. En este caso, suelen ser un signo tardío.
- **Piel de chagrín:** placas cutáneas sobreelevadas de aspecto grumoso, que suelen aparecer en la región lumbosacra. Pueden ser el único signo y también aparece de forma tardía.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Son muy frecuentes, apareciendo hasta en el 90% de los pacientes con CET. Algunas de ellas son:

- **Epilepsia:** hasta en el 75-90% de los casos. Suelen ser formas de difícil control y manejo. Las crisis suelen ser generalizadas, aunque pueden presentar múltiples morfologías o formar patrones sindrómicos como los síndromes de West o Lennox-Gastaut. El debut se produce con mucha precocidad, generalmente antes del año de vida. En general es una epilepsia grave y que en muchas ocasiones es farmacorresistente.
- **Déficit intelectual:** en muchas ocasiones relacionado con la epilepsia. Entre el 50-70% de los casos, siendo en aproximadamente un tercio de los casos discapacidad intelectual profunda.
- **Alteraciones neuropsiquiátricas:** al conjunto de estas manifestaciones actualmente se le conoce como trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa. Es frecuente la disfunción en las funciones atencionales, ejecutivas y viso-perceptivas. Algunas de ellas son el comportamiento psicótico, hiperactividad, agresividad, rasgos autistas...
- **Tumores intracraneales:** entre el 10-15% de los/las pacientes. Los más frecuentes son los nódulos subependimarios y los tuberomas corticales.

MANIFESTACIONES RENALES

Las alteraciones renales son muy frecuentes, siendo el tercer órgano más afectado. Son una causa importante de morbilidad. La lesión más característica es el angiomiolipoma (en un 80% de los casos). Son lesiones benignas cuya complicación más grave es la rotura de un aneurisma que, al ser lesiones muy vascularizadas, puede llegar a comprometer la vida del paciente. La otra lesión renal más frecuente son los quistes renales, tanto de forma simple como en forma de poliquistosis. Suelen ser asintomáticos y su complicación más grave es la rotura y sangrado.

OTRAS MANIFESTACIONES

- **Facomas o hamartomas retinianos:** benignos. Son de color blanquecino y pueden ser planos o nodulares.
- **Rabdomiomas cardíacos:** en el 30-45%. Suelen aparecer desde el nacimiento, pero tienen tendencia a la regresión, en ocasiones incluso llegando a desaparecer.

DIAGNÓSTICO

Se realiza en base a criterios diagnósticos clínicos y se completa mediante el estudio molecular (secuenciación mediante NGS y MLPA de los genes TSC1 y TSC2).

El diagnóstico clínico se basa en criterios mayores y menores, definiéndose el diagnóstico definitivo clínico como el cumplimiento de 2 criterios mayores o 1 mayor y ≥ 2 de los menores.

Criterios mayores	Criterios menores
<ul style="list-style-type: none">- Máculas hipopigmentadas (>3 de al menos 5 mm. de diámetro).- Angiofibromas (≥ 3 de al menos 5 mm. de diámetro).- Fibromas ungueales (≥ 2).- Placas de Shagreen (lesión cutánea en forma de piel gruesa y arrugada).- Hamartomas retinianos múltiples.- Displasias corticales.- Nódulos subependimarios.- Astrocitoma subependimario de células gigantes.- Rabdomioma cardíaco.- Linfangioleiomiomatosis pulmonar.- Angiomiolipomas renales.	<ul style="list-style-type: none">- Lesiones de piel "en confeti".- Manchas en el esmalte dentario.- Fibromas intraorales.- Manchas acrómicas retinianas.- Quistes renales múltiples.- Hamartomas no renales.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Esclerosis Tuberosa (CET). Elaboración propia.

TRATAMIENTO

El tratamiento indicado para los pacientes con CET es mediante los inhibidores de la vía mTor (everolimus) en el angiomiolipoma renal, el astrocitoma subependimario de células gigantes y la epilepsia no controlada. En este último caso, se suele precisar la asociación con otros fármacos antiepilépticos. Además, precisará el tratamiento del resto de las complicaciones asociadas.

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

- **SIGNOS GUÍA:** paciente con tumoraciones múltiples en diferentes localizaciones.

El síndrome de Von Hippel-Lindau es una hemangioblastosis múltiple. Tiene como característica fundamental la aparición de tumoraciones múltiples, en diferentes áreas corporales, a lo largo de la vida de la persona.

A diferencia de las otras entidades mencionadas en apartados previos, **no presenta unas lesiones cutáneas tan características**, lo que hace más difícil su diagnóstico inicial.

Su herencia es autosómica dominante, con una prevalencia entorno a 1/40.000 personas.

El gen afecto es el VHL, que fue descrito a finales del siglo XX, localizado en el cromosoma 3 (3p25.3). Presenta una expresividad muy variable, por lo que individuos de una misma familia pueden tener grados de afectación muy diferentes.

No es tan frecuente en población infantil, siendo diagnosticado habitualmente en edades más tardías. El diagnóstico precoz es complejo, ya que la primera lesión que podemos encontrar es la angiomatosis retiniana, presente entorno al 60% de los pacientes.

Otras lesiones asociadas a este síndrome son:

- Hemangioma cerebeloso.
- Carcinoma renal.
- Hemangioblastoma de médula ósea.
- Feocromocitoma.
- Policitemia (secundaria a la producción de eritropoyetina de algunas de las lesiones acompañantes).

Los/las pacientes diagnosticados deben recibir un seguimiento muy estrecho y el tratamiento de las lesiones es quirúrgico en un alto porcentaje de los casos.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER

- **SIGNOS GUÍA:** paciente que presenta angioma facial (mancha en vino de Oporto) o epilepsia de difícil control.

El síndrome de Sturge-Weber (SSW) es un síndrome neurocutáneo caracterizado por la aparición de malformaciones vasculares (angiomas) en diferentes áreas de la superficie corporal.

Es una enfermedad rara con una incidencia de 1/50.000-230.000 recién nacidos vivos. Su origen es genético, asociado a una mutación en el gen *GNAQ* del cromosoma 9.

Hay tres tipos fundamentales de angiomas que van a marcar la clínica y el pronóstico de los/las pacientes:

- **Angioma facial o mancha en vino de Oporto**, que aparece en la región inervada por el nervio trigémino. Suele ser el signo clínico de sospecha de esta entidad.
- **Angioma leptomeníngeo**, que suele ser causa de epilepsia como una de las manifestaciones más graves de la enfermedad. Las crisis suelen aparecer desde el primer año de vida y suelen tener una morfología focal o focal secundariamente generalizadas. El control de la epilepsia va a marcar en gran medida la calidad de vida de los/las pacientes.
- **Angioma coroideo**, localizado en el territorio vascular ocular. Su aparición puede condicionar el aumento de la presión vascular a este nivel con la posible aparición de glaucoma.

Otras manifestaciones de la enfermedad son la hemianopsia homónima o la hemiparesia. También pueden asociar otras alteraciones del neurodesarrollo, muy relacionadas con la epilepsia, como el TDAH o trastornos de la conducta.

El Síndrome de Sturge-Weber Se clasifica en tres tipos en función de las manifestaciones que presente:

- **Tipo 1:** presenta afectación facial y cerebral, pudiendo o no asociar glaucoma.
- **Tipo 2:** afectación facial sin afectación cerebral. Puede o no presentar glaucoma.
- **Tipo 3:** es el tipo menos frecuente. Hay afectación cerebral pero no aparece afectación facial ni glaucoma.

No existe tratamiento curativo de esta enfermedad siendo las medidas las específicas de cada manifestación. La epilepsia suele ser de difícil manejo y requerir el uso de varios antiepilépticos.

HIPOMELANOSIS DE ITO

- **SIGNOS GUÍA:** lactante con lesiones hipocrómicas lineales o epilepsia farmacorresistente.

Es uno de los síndromes neurocutáneos más frecuentes, solo superado por la neurofibromatosis y el complejo esclerosis tuberosa. Presenta una incidencia aproximada de 1/7500 recién nacidos vivos y se considera de herencia autosómico dominante, si bien es cierto que se han descrito casos de origen recesivo o ligado al X. Es una enfermedad multisistémica con manifestaciones a diferentes niveles.

Lo más característico de la enfermedad son las **lesiones hipopigmentadas**, que suelen ser el primer signo de alarma. Éstas suelen aparecer en el trayecto de las líneas de Blaschko, con morfología lineal o curvilínea y tamaño variable. Pueden ser unilaterales o bilaterales y característicamente no cruzan la línea media. Pueden aparecer en cualquier área de la superficie corporal, aunque son frecuentes en tronco y extremidades. Pueden estar ya presentes al nacimiento, aunque lo más frecuente es que aparezcan durante el primer año de vida.

Otras alteraciones cutáneas como el nevus de ota o las manchas café con leche también son frecuentes en estos pacientes.

En un alto porcentaje de los casos estos/as pacientes presentarán manifestaciones neurológicas, que son las manifestaciones extracutáneas más frecuentes. Pueden presentar déficit intelectual o crisis epilépticas, que van a condicionar en gran medida su calidad de vida. Las crisis epilépticas suelen aparecer durante los primeros dos años de vida y suelen ser de difícil control, precisando asociación de varios antiepilépticos.

Además, pueden presentar manifestaciones musculares como hemihipertrofia, cardiológicas como comunicaciones interventriculares o en otras localizaciones, siendo característica la heterocromía de iris.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, sino que se centrará en las manifestaciones sistémicas de la misma.

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA (enfermedad de RENDU-OSLER)

- **SIGNOS GUÍA:** epistaxis o sangrado bucal frecuente, sangrado de origen digestivo sin patología digestiva asociada. Disnea no aclarada.

La enfermedad de Rendu-Osler-Weber es una entidad definida por una alteración vascular displásica multisistémica de carácter autosómico dominante, debida a mutaciones en el gen ENG o en el gen ACVRL1, que son los responsables de codificar proteínas encargadas de la regulación de la angiogénesis.

Estas mutaciones conllevan una pérdida de función generando un sobrecrecimiento vascular anómalo, que afecta tanto a la microvasculatura, generando telangiectasias, como a los grandes vasos con malformaciones vasculares. Presenta una incidencia entre 1/5.000-8.000 habitantes.

Se diferencian dos tipos, el tipo 1 ligado a las mutaciones en el gen ENG que se asocian más a la presencia de fístulas artero-venosas, y el tipo 2 por mutaciones en ACVRL1 con predominio de la afectación hepática.

A la hora de presentación, tiene una gran variabilidad inter e intrafamiliar y es edad-dependiente.

La clínica suele comenzar sobre la segunda década, predominando la epistaxis, que es la manifestación clínica más frecuente, afecta casi a la totalidad de los pacientes, requiriendo incluso gran parte de ellos transfusiones sanguíneas. Conforme progresa la afectación vascular sistémica, van apareciendo nueva sintomatología en la cuarta y quinta década de la vida.

La afectación hepática predomina en mujeres y es la segunda manifestación más frecuente. Además de telangiectasias, podemos encontrar comunicaciones vasculares que determinarán según a los vasos que afectan una clínica u otra. Así, la comunicación entre la arteria hepática y las venas suprahepáticas suelen producir insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado o colangitis isquémica, que tenemos que pensar ante un dolor constante en hipocondrio derecho. Por otra parte, la comunicación entre la vena porta y las venas suprahepáticas suelen ocasionar encefalopatía hepática y entre la arteria hepática y la vena portal hipertensión portal.

En pruebas de imágenes se pueden ver anomalías hasta en el 84% de los pacientes, aunque solo menos del 15% presentaran clínica. La TC con contraste multifásica es la prueba más sensible y específica en su diagnóstico, ya que permite especificar el subtipo. En edades pediátricas podemos realizar ecografía Doppler como cribado, pero en caso de síntomas es necesario la realización de TAC o RMN.

En la afectación pulmonar podemos encontrar fistulas arteriovenosas (FAVP), presentes en un 15-50% de los pacientes o hipertensión pulmonar con una prevalencia entre el 4-13% predominando el tipo postcapilar por la afectación hepática. La presencia de estas fistulas ocasiona un shunt derecha-izquierda saltándose el filtro

capilar pulmonar, lo que puede ocasionar ortodeoxia o platipnea, hemoptisis, hemotórax, afectaciones neurológicas por eventos isquémicos o bien abscesos por la falta de filtrado capilar, aunque la mayoría de los pacientes suelen estar asintomáticos.

En todos los/las pacientes está indicado el cribado de las FAVP, mediante ecocardiograma con contraste con suero fisiológico agitado, de tal forma que la ausencia de paso de burbujas o la existencia de shunt grado 1 permite descartar la existencia de fístulas. La realización de TC torácico está indicado en pacientes con shunt grado ≥ 2 objetivado en el ecocardiograma para definir la anatomía de las FAVP, así como en el seguimiento de las FAVP aunque se hayan embolizado.

A nivel gastrointestinal hasta el 80% de estos/as pacientes presentan telangiectasias, pero solo un 25-30% serán sintomáticos con hemorragias digestivas o con amenización no justificada por las epistaxis. Solo en estas dos condiciones está aconsejado el estudio, prefiriéndose iniciar con esofago-gastroduodenoscopia, dado el predominio de telangiectasias a este nivel.

A nivel del SNC, las malformaciones vasculares son poco frecuentes y de estar las encontramos desde el nacimiento, por lo que en caso de ser sintomáticas se objetivan en población pediátrica.

No está indicado el cribado en pacientes asintomáticos.

El diagnóstico de esta entidad es clínico, de acuerdo a los Criterios de Curação:

1. Epistaxis espontaneas y recurrentes.
2. Telangiectasis múltiples en localizaciones características: Labios, cavidad oral, dedos o fosas nasales.
3. Lesiones viscerales del tipo telangiectasias GI, malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas, cerebrales o espinales.
4. Historia familiar de primer grado.

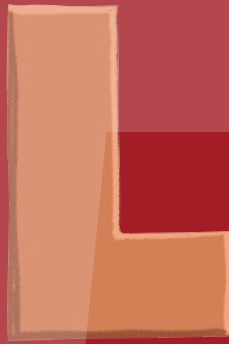
La presencia de tres o más criterios establecen un diagnóstico definitivo, dos criterios probable y uno o ninguno improbable.

En cuanto al tratamiento, en el caso de las epistaxis se aconseja la humidificación y evitar taponar con materiales no reabsorbibles por el riesgo de resangrados al retirarlos. El ácido tranexámico vía oral, parece reducir la duración de las epistaxis aunque no su frecuencia. Los tratamientos con estrógenos (tópicos o sistémicos), proporcionan una mayor protección de las telangiectasias. Otra opción de tratamiento es la talidomida, aunque no está exenta de efectos adversos. La inyección transmucosa local de etoxiesclerol, mejora en la gravedad de las epistaxis sin efectos secundarios significativos y la embolización arterial sólo ofrece un efecto a corto plazo y no sirve para controlar la epistaxis crónica.

A nivel de la afectación hepática el tratamiento curativo es el trasplante hepático. Hay que tener en cuenta a la hora de incluir en lista de espera que estos pacientes suelen tener una puntuación MELD baja.

Por otra parte, en la afectación pulmonar hay que tener en cuenta que se debe realizar profilaxis antibiótica antes de procedimientos con riesgo de bacteriemia (especialmente odontológicos) independientemente del grado de shunt y de si las fístulas se encuentran embolizadas.

Se recomienda el tratamiento mediante embolización de todas las FAVP, ya que se suele conseguir tasas de oclusión de casi el 100%.



TRASTORNOS METABÓLICOS



Juan Gómez Porro

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Tomás Francisco Galeano Fernández

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Francisco Torres Partido

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijiero Amador

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

TRASTORNOS METABÓLICOS. ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Llamamos errores innatos del metabolismo a un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias que tienen en su etiología una base genética. Hay más de 1400 enfermedades metabólicas de carácter hereditario descritas en nuestros días. Esta cifra va aumentando a medida que se desarrolla el conocimiento de las rutas metabólicas. Aunque de forma individual cada una de ellas son poco frecuentes, en su conjunto representan un grupo importante de patologías.

Constituyen un desafío a nivel diagnóstico y terapéutico. Su afectación suele ser multisistémica y progresiva, generalmente de evolución crónica, aunque en ocasiones pueden tener una presentación fulminante.

Podemos clasificarlas en 3 grupos.

1. Los causados por defectos en el metabolismo de las fuentes de energía (lípidos, carbohidratos o proteínas).
2. Aquellas que provocan intoxicación por defectos en el metabolismo intermedio de tal forma que se provoca acúmulo tóxico de productos no degradados.
3. Los causados por la disfunción en las rutas metabólicas dentro de los orgánulos celulares (mitocondrias, lisosomas, peroxisomas).

En torno al 80% de las enfermedades metabólicas hereditarias debutan en edad pediátrica, no obstante, dada la cronicidad y afectación multisistémica que las caracteriza, pueden aparecer en cualquier época de la vida.

Abordaremos dentro de cada uno de estos grupos aquellas patologías que consideramos más relevantes para su despistase dentro del ámbito de la atención primaria.

GRUPO 1: DEFECTOS EN EL METABOLISMO DE LA FUENTES DE ENERGÍA

Estos trastornos aparecen en patologías con síntomas debidos, al menos en parte, a una deficiencia en la producción o uso de energía en el hígado, el miocardio, el músculo, el cerebro u otros tejidos.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO: GLUCOGENOSIS

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades hereditarias en las que existe un defecto en el depósito de glucógeno en los tejidos. Se producen por trastornos genéticos que ocasionan la alteración de la actividad de alguna de las enzimas relacionadas con la síntesis, degradación o regulación del glucógeno.

En general tienen un patrón de herencia autonómica recesiva. En su conjunto tienen una prevalencia estimada de 1:20.000 recién nacidos vivos.

FISIOPATOLOGÍA: la glucosa que no es utilizada por los tejidos, se acumula en forma de glucógeno para posteriormente, producir glucosa cuando exista un requerimiento energético aumentado o exista poco aporte en la dieta. Los órganos donde de forma fundamental se acumula el glucógeno son el hígado y el músculo. El glucógeno hepático contribuye al equilibrio total de la glucosa sistémica mediante la glucogenolisis. Por otra parte, el glucógeno muscular se libera para cubrir las necesidades de contracción muscular que se requieran.

CLÍNICA: podemos dividir las glucogenosis en dos grandes grupos: hepáticas y musculares

- SIGNOS GUÍA:

Glucogenosis hepáticas (O, I, III, IV, VI y IX): hipoglucemias, falta de crecimiento y hepatomegalia. Generalmente aparecen en la infancia.

Glucogenosis musculares (II, V, VII, X, XI, XII, XIII, XIV y XV): debilidad muscular, fatiga precoz con el ejercicio, contracturas, rabdomiolisis.

Generalmente se diagnostican a partir de la pubertad o bien en la edad adulta.

DIAGNÓSTICO

Está basado en la clínica característica y en los hallazgos de laboratorio: hipoglucemia, acidosis láctica, aumento de CPK, etc. Tras la sospecha clínica se puede acudir al estudio genético.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para ninguna de ellas, pero sí existen medidas que debemos conocer y que contribuyen de forma notable a una mejor calidad de vida de los/las pacientes.

Glucogenosis hepáticas: objetivos: prevenir hipoglucemias y acidosis metabólica. Es fundamental evitar o vigilar posibles episodios desencadenantes como son: infecciones, traumatismos severos, cirugías, estrés, ayuno prolongado, toma de tóxicos...

Glucogenosis musculares: hidratación adecuada e ingesta de hidratos de carbono antes del ejercicio.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS: ALTERACIÓN DE LA BETA-OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Las alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos (OAG), son un grupo de más de 20 enfermedades con base genética (herencia autonómica recesiva), en los que existe una alteración en la disposición de los lípidos para su uso como fuente energética, de ahí que la clínica fundamental de estos procesos, sea la aparición de hipoglucemia hipocetósica en ayunas. Su incidencia se estima en torno a 1:15.000 recién nacidos vivos.

Son enfermedades con una gran variabilidad clínica, y en ella, nos encontramos pacientes prácticamente asintomáticos con otros que sufren casos muy severos que pueden comprometer su vida.

FISIOPATOLOGÍA: La OAG se produce en la mitocondria y allí el producto final de la oxidación es la síntesis de AcetilCoA. Este producto puede ser usado como fuente de energía en el ciclo de Krebs. Por ello, la OAG representa una fuente de energía muy importante en situaciones de ayuno y estrés metabólico. Los órganos que más dependen de esta vía metabólica son el hígado, el corazón y el músculo. Cuando esta vía está alterada, el resultante final es la aparición de hipoglucemia hipocetósica, acidosis láctica e hiperamoniemia.

CLÍNICA: aparece en niños tras infecciones o ayunos con afectación de corazón, hígado y músculo.

- **SIGNOS GUÍA:** hipotonía, debilidad muscular, encefalopatía y arritmias.

Las situaciones que conllevan hipoglucemias pueden provocar: encefalopatía, convulsiones, hepatopatía y miocardiopatía.

DIAGNÓSTICO

Demostración de hipoglucemia hipocetósica, seguida de valoración hepática, neurológica y cardiaca. Determinación en sangre y orina de acilcarnitinas, acilglicinas, carotina, ácidos grasos libres y ácidos orgánicos.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico. Es fundamental la prevención de situaciones de hipoglucemia. Una vez desencadenado: aporte vigoroso de infusiones con glucosa, hidratación adecuada, profilaxis antibiótica. En caso de hiperamoniemia: ácido carginómico.

GRUPO 2: TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO QUE CAUSAN INTOXICACIÓN

Estos trastornos son provocados por acumulo de sustancias no adecuadamente degradadas o metabolizadas por defectos enzimáticos en una ruta metabólica. La patología se produce por la toxicidad que provoca el sustrato acumulado. A modo de ejemplo de este grupo, citaremos las que consideramos más probables de encontrar en una consulta de atención primaria.

PORFIRIAS

Las porfirias son un conjunto de patologías causadas por errores a distintos niveles del metabolismo del grupo hemo con una prevalencia de entre 1:27000-880000 en Europa. La sintomatología se produce por el acúmulo del metabolito precursor de la reacción enzimática catalizada por la enzima con funcionamiento anormal. Presentan una herencia autosómica recesiva con una penetrancia variable, excepto la Porfiria de Gunther y la de Doss que tienen herencia autonómica dominante.

Clásicamente se han clasificado según su presentación en:

- **Agudas:** evolución en ataques o crisis con síntomas neurovegetativos. La porfiria aguda intermitente (PAI) es la más frecuente en este grupo.
- **Crónicas:** desarrollo de hepatopatía crónica y manifestaciones cutáneas. La porfiria cutánea tarda (PCT) es la más frecuente en este grupo.
- **Mixtas:** pueden presentar tanto crisis como manifestaciones cutáneas. Destacan la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria.

También pueden clasificarse según el origen del defecto enzimático en **eritropoyéticas o hepáticas**.

Se cree que el ALA y el PBG son neurotóxicos por lo tanto, los probables causantes de la clínica neurovisceral en las crisis agudas.

CLÍNICA: teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y la cronología podemos hablar de los siguientes grupos:

- **Porfirias hepáticas agudas**
- **SIGNOS GUÍA:** mujer de mediana edad + dolor abdominal + hiponatremia + disautonomía.

La acumulación de ALA y PBG genera síntomas neuroviscerales, dentro de las cuales destaca por su frecuencia la porfiria aguda intermitente, (también están en este grupo la porfiria variegata, la coproporfiria hereditaria y la porfiria ALA deshidratasa).

Las crisis son raras antes de la pubertad y después de la menopausia, son más frecuentes en mujeres. Existen diversos desencadenantes como la menstruación, fármacos, infecciones o cirugías.

Las crisis suelen estar precedidas por alteraciones del comportamiento (ansiedad e insomnio); se acompañan de síntomas neuroviscerales como el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos, dolor lumbar o síntomas catarrales. Pueden aparecer síntomas de neuropatía periférica (dolor muscular, síntomas motores o parestias) y disfunción autonómica con aumento de la actividad simpática (HTA, taquicardia o sudoración). Es característica la hiponatremia y elevaciones leves de transaminasas. Los síntomas psiquiátricos persisten durante la crisis pudiendo manifestarse como ansiedad, agitación, depresión, psicosis aguda, manía, alucinaciones, convulsiones, encefalopatía e incluso coma. No hay afectación cutánea.

- Porfirias cutáneas ampollosas

- **SIGNOS GUÍA:** lesiones cutáneas en zonas fotoexpuestas. Son lesiones eritematosas, excoriaciones, erosiones, cambios en la pigmentación de la piel y ampollas en las áreas fotoexpuestas. Dentro de este grupo, destaca por su frecuencia la porfiria cutánea tarda -PCT-, cuyas manifestaciones suelen aparecer a partir de la edad adulta y especialmente en asociación con condiciones como el alcoholismo y/o la hepatopatía vírica crónica. En el caso de la PCT, además de las manifestaciones anteriores, pueden aparecer hipertricosis e hiperpigmentación difusa sin lesiones cutáneas asociadas.

- Porfirias agudas fotosensibles no ampollosas

- **SIGNOS GUÍA:** caracterizadas por presentar con brotes, deleciones cutáneas fotosensibles con dolor y eritema pero sin ampollas ni erosiones. La más destacada es la protoporfiria eritropoyética (la más frecuente de las porfirias en niños y la tercera en general). Estos pacientes poseen un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia hepática progresivamente.

DIAGNÓSTICO

Teniendo en cuenta la fisiopatología de las porfirias podemos dividir el diagnóstico en tres etapas:

Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa
Diagnosticar la existencia de una porfiria	Determina el tipo de porfiria	Estudio genético
<ul style="list-style-type: none"> - Orina: test de Hoesch +. - Sangre: cuantificación de porfirinas totales. - Heces: cuantificación de porfirinas totales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de precursores: en orina de 24 h. cuantificar ALA y PBG. - Análisis de porfirinas: en orina, sangre y heces /uroporfirina, coproporfirina y protoporfirina. 	<ul style="list-style-type: none"> - PCR de DNA genómico en sangre periférica. - En caso de no poder determinar el tipo de porfiria por los métodos anteriores.

Tabla 4. *Etapas diagnósticas de las Porfirias según fisiopatología.*

(Todas las muestras deben protegerse de la luz durante el transporte y estar refrigeradas hasta su llegada al laboratorio). Elaboración propia.

TRATAMIENTO

- **Supresión de los factores desencadenantes:** ciertos fármacos, la reducción de la ingesta calórica (el ayuno y la hipoglucemia por lo que se recomienda comer carbohidratos), el tabaco, el alcohol, las infecciones, las cirugías o el estrés.

- **Medidas generales:** ante la sospecha de una crisis aguda de porfiria el paciente debe ser atendido por el servicio de urgencias y en la mayoría de los casos ingresado (salvo en aquellos con con buen seguimiento en unidades especializadas, conocedores de su enfermedad, con buen acceso venoso y en ausencia de hiponatremia y de neuropatía). Es importante la extracción de un hemograma, coagulación, gasometría venosa y una bioquímica completa con iones (existen diversas alteraciones relacionada como la hiponatremia, la hipomagnesemia o la hipercalcemia), así como una muestra de orina para realizar el test de Hoesch.

- **Tratamiento de soporte:** inicialmente se recomienda la infusión de suero glucosalino a 21 ml/h hasta conocer los resultados de la analítica y posteriormente ajustar la sueroterapia según las alteraciones iónicas presentes.

- **Tratamiento específico:** debe administrarse de manera precoz en la mayoría de los ataques agudos y antes de la aparición de manifestaciones de neuropatías periféricas. El objetivo principal es disminuir la actividad de la ALA-sintetasa hepática para lo cual nos apoyamos en tres terapias:

- **Administración de carbohidratos:** por su efecto supresor sobre la ALA sintetasa. Aporte entre 200-500gr de glucosa.
- **Hemina:** la administración de grupo hemo por vía intravenosa inhibe la actividad de la ALA-sintetasa disminuyendo así los niveles de ALA y porfobilinógeno.

Puede provocar flebitis con facilidad. Su uso reiterado conlleva sobrecarga férrica.

- **Givosirán:** ARN de interferencia dirigido a las células del hígado y que reduce los niveles de ALAS1. Está aprobado para el tratamiento de la porfiria hepática aguda (PHA) en personas adultas y adolescentes a partir de 12 años.
- **Tratamiento sintomático:** analgesia para el dolor, rehabilitación en caso de neuropatía...

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

Se denomina trastorno del ciclo de la urea, a cualquier afectación enzimática, de cualquiera de las 6 enzimas que participan en el metabolismo de los compuestos nitrogenados en el hígado, o en el transporte de sus productos intermedios.

Todas se transmiten como rasgos autosómicos recesivos, con la excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que está ligada al cromosoma X y es el defecto más frecuente del ciclo de la urea.

Los trastornos del ciclo de la urea son:

- Déficit de N-acetilglutamato sintasa (NAGS).
- Déficit de carbamilo fosfato sintetasa 1 (CPS-1).
- Déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC).
- Déficit de argininsuccínico sintetasa (ASS) o citrulinemia clásica o tipo 1.
- Déficit de argininsuccinato liasa (ASL) o acidemia arginosuccínica.
- Déficit de arginasa (ARG).
- Síndrome de hiperornitinemia-hiperamoniemia-homocitrulinemia (síndrome HHH).
- Lisinuria con intolerancia a proteínas.
- Deficiencia de citrina o citrulinemia tipo 2 (CIT II).

FISIOPATOLOGÍA: cualquier proceso de descompensación metabólica aguda puede ser precipitante: Infecciones (Virus herpes simple, bacterianas...); Fármacos: ácido valproico, ciclofosfamida, ácido 5 pentanoico; Intervenciones quirúrgicas; Fallo hepático agudo.

Esto provoca hiperamonemia, que lleva a edema cerebral y encefalopatía.

CLÍNICA

- **SIGNOS GUÍA:** cambios de carácter, disminución nivel de consciencia, convulsiones y disfunción multiorgánica severa.

Es importante identificar los síntomas:

- Cambios leves de humor.
- Pérdida de apetito.

- Disminución del nivel de consciencia.
- Convulsiones.
- Disfunción multiorgánica (coagulopatía, hipertransaminasemia y hepatomegalia).

DIAGNÓSTICO

- Analítica: Hemograma: glucemia, urea, sodio, potasio, transaminasas.
- Gasometría: pH, CO₂, lactato y HCO₃.
- Cuantificación de aminoácidos plasmáticos, ácidos orgánicos urinarios y carnitina libre y perfil acilcarnitinas plasmáticas.

TRATAMIENTO

- Interrumpir la ingesta proteica, no más de 48 horas.
- Aporte de glucosa vía parenteral (valorar insulina, si precisa).
- Si proceso infeccioso, tratarlo.
- Evitar enlentecimiento del vaciado gástrico.
- Tratar las crisis convulsivas, pero evitar ácido valproico o glucocorticoides.
- Náuseas o vómitos: Ondansetrón.
- N-carbamil glutamato. Tratamiento de primera línea.
- Arginina: 250-400 mg/kg. en 90 min.
- Mantenimiento 100-250 mg/kg/día.
- No administrar en déficit de arginasa.
- Benzoato sódico 250 mg/kg en 90 minutos protegido de la luz. Siempre por acceso venoso central.
- Fenilbutirato sódico 250 mg/kg entre 90-120 minutos 250 mg/kg/24 horas.
- Técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemofiltración veno-venosa continua). En caso de que las anteriores no sean efectivas.





TRASTORNOS METABÓLICOS

II

Nicolás Palacios Fernández

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Sonia Córdoba Bueno

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Patricia González González

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijiero Amador

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

GRUPO 3: ENFERMEDADES RELACIONADAS CON ALGUNAS ORGANELAS CELULARES: ENFERMEDADES LISOSOMALES Y MITOCONDRIALES

ENFERMEDADES LISOSOMALES

MUCOPOLISACARIDOSIS (MPS)

Las mucopolisacaridosis (MPS) se incluyen dentro de las enfermedades de almacenamiento o depósito lisosomal.

Se originan por una alteración en la degradación enzimática de los glicosaminoglicanos (GAGs), con su consiguiente acúmulo en los lisosomas y la eliminación de formas parcialmente degradadas en orina.

Las manifestaciones clínicas dependerán del tipo de GAG acumulado: dermatán sulfato, heparán sulfato, keratán sulfato o condroitín sulfato.

Su incidencia aproximada es de 1/22.500 recién nacidos vivos.

En la actualidad se distinguen siete tipos de MPS:

- MPS I o síndrome de Hurler, Hurler-Scheie y Scheie.
- MPS II o síndrome de Hunter.
- MPS III o síndrome de Sanfilippo.
- MPS IV o síndrome de Morquio.
- MPS VI o síndrome de Marotax-Lamy.
- MPS VII o síndrome de Sly.
- MPS IX o síndrome de Natowicz.

En cuanto a los aspectos genéticos, todos los tipos presentan herencia autosómica recesiva, excepto la MPS II que presenta herencia recesiva ligada al cromosoma X. Las manifestaciones clínicas son diversas, afectando a varios órganos y sistemas de forma inespecífica.

Ha de llamar la atención del especialista en pediatría la presencia de rasgos toscos, clínica neurológica o la aparición de múltiples episodios de otitis media o hipoacusia en edad pediátrica. La disostosis esquelética, así como el síndrome del túnel carpiano, no muy frecuente en edad infantil, también han de poner en la pista de este tipo de entidades, así como la presencia de infecciones respiratorias de repetición. También pueden presentarse como alteraciones a nivel cardíaco (valvulopatías, miocardiopatías o hipertensión arterial), oculares (pérdida de visión, opacidad corneal) o digestivo (organomegalias, hernias inguinales y umbilicales).

- **SIGNOS GUÍA:** lactante con rasgos toscos, alteraciones esqueléticas y sensoriales e infecciones respiratorias de repetición.

Se origina por el déficit de la enzima alfa-L-iduronidasa, presente en la vía de degradación del heparán y el dermatán sulfato. Se distinguen tres subtipos de esta entidad (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie), siendo el síndrome de Hurler la forma más grave y conocida.

El síndrome de Hurler tiene una incidencia aproximada de 1-3/100.000 nacimientos. Es una enfermedad grave, que, sin tratamiento, origina la muerte antes de los 10 años de vida.

En aquellos casos en los que no hay una historia prenatal sugestiva, el diagnóstico puede ser difícil en los primeros meses.

Los/las pacientes suelen presentar rasgos toscos (frente prominente, macroglosia), asociando un enlentecimiento del desarrollo psicomotor e incluso una regresión de los hitos del neurodesarrollo a partir de los 2-3 años.

Las infecciones respiratorias y del área otorrinolaringológica son frecuentes, secundario al acúmulo de secreciones espesas y a la obstrucción de la vía respiratoria y mucosas debido al depósito de GAGs. Es relativamente frecuente el síndrome de apnea del sueño.

A nivel sensorial, suelen presentar hipoacusia y pérdidas de visión, tanto secundarias a compresión del nervio óptico como por la aparición de opacidades corneales.

Otras manifestaciones son las disostosis esqueléticas (óseas), con contracturas articulares múltiples, en ocasiones presentes ya desde el período prenatal, o el síndrome del túnel carpiano bilateral (muy infrecuente de forma aislada en edad pediátrica).

Las manifestaciones cardiológicas aparecen también durante los primeros años, siendo lo más frecuente la hipertrofia del septo interventricular y las valvulopatías de mitral y aórtica. La insuficiencia cardíaca secundaria a estas patologías puede ser causa de muerte súbita en el síndrome de Hurler.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con laronidasa (dosis 0,58 mg/kg vía intravenosa, frecuencia semanal).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II (SÍNDROME DE HUNTER)

- **SIGNOS GUÍA:** lactante o niño con rasgos toscos, infecciones respiratorias de repetición, hipoacusia, alteraciones articulares e infiltrado nodular subcutáneo en región escapular.

Se origina por el déficit de la enzima iduronato 2-sulfatasa. El acúmulo de heparán y dermatán sulfato serán los responsables de las manifestaciones clínicas.

Es el único tipo de mucopolisacaridosis que presenta herencia recesiva ligada al X, por lo que aparecerá casi de forma exclusiva en varones (se han descrito algunos casos en mujeres con inactivaciones desequilibradas del cromosoma X).

Su incidencia aproximada es de 0,5-1/100.000 nacimientos.

La presentación clínica es variable, desde formas atenuadas hasta formas graves e incapacitantes. La edad de presentación también es variable, siendo la clínica respiratoria (infecciones de repetición, síndrome de apnea del sueño) la primera en manifestarse generalmente.

Suelen asociar talla baja, rasgos toscos, hernias inguinales o umbilicales, así como megalias abdominales. Es frecuente la presencia de artropatías, ocasionando rigidez y contracturas de grandes articulaciones.

Prácticamente la totalidad de los/las pacientes presentan hipoacusia.

Es muy característica la presencia de un infiltrado nodular subcutáneo en la región escapular, que, si bien no es muy frecuente, se considera patognomónico de esta entidad.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, se distingue entre formas neuropáticas (retraso psicomotor, alteraciones conductuales y del neurodesarrollo y regresión neurológica progresiva), y formas no neuropáticas, con inteligencia normal.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con idursulfasa recombinante a dosis 0,5 mg/kg vía intravenosa con frecuencia semanal.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO III (SÍNDROME DE SANFILIPPO)

- **SIGNOS GUÍA:** niños con rasgos dismórficos toscos, hernias, y/o con retraso global del desarrollo, más marcado en el área del lenguaje, que experimenta una regresión neurológica marcada.

Se distinguen cuatro tipos distintos en función de la enzima afectada, todas ellas componentes de la vía de degradación del heparán sulfato, siendo el subtipo IIIA la más frecuente (1/100.000 nacimientos).

A diferencia de otras MPS, la afectación es característicamente neurológica con menor afectación a otros niveles.

Aunque hay descritas formas de aparición en la edad adulta con leves manifestaciones neurológicas, lo más frecuente es la progresión desde los primeros años de vida, con tres etapas diferenciadas:

1. Fase inicial: retraso psicomotor, especialmente focalizada en el área del lenguaje.
2. Fase de deterioro cognitivo y alteraciones de conducta (manifestaciones TDAH, agresividad, conductas explosivas). Entre los 3 y los 6 años.
3. Fase final: caracterizada por la neurodegeneración, con epilepsia, pérdida de habilidades y movimientos atetoides.

Hay una gran variabilidad, incluso en personas de una misma familia.

Presentan otras manifestaciones tanto a nivel gastrointestinal (diarrea, estreñimiento) como a nivel sensorial (auditiva y visual).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV (SÍNDROME DE MORQUIO)

- **SIGNOS GUÍA:** niño con alteraciones esqueléticas marcadas (talla baja, escoliosis...) y rasgos toscos, sin afectación a nivel cognitivo.

Se caracteriza por un acúmulo de keratán y condroitín-6-sulfato. Se distinguen dos subtipos:

1. IVA: el más frecuente. Se ocasiona por la afectación de la enzima N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa.
2. IVB: deficiencia de la beta-galactosidasa.

Son muy características las anomalías esqueléticas: talla baja, displasia espondiloepifisaria, hiperlaxitud articular, cifoescoliosis...

Pueden no estar presentes al nacimiento, pero se desarrollan generalmente a lo largo de los dos primeros años de vida.

Es muy útil el estudio radiológico, donde se encontrará afectación a múltiples niveles: platispondilia, vértebras de forma oval, hiperlordosis...

La talla está muy afectada, y son comunes las manifestaciones a nivel cardiorespiratorio, generalmente por la afectación morfológica del tórax. Suelen presentar rasgos toscos y alteraciones del esmalte dentario en el

subtipo IVA. Pueden presentar sordera.

Una complicación frecuente y potencialmente grave es la subluxación atlanto-axoidea, secundaria a la hipoplasia de la apófisis odontoide. Puede presentarse tanto de forma insidiosa y progresiva, con debilidad de miembros inferiores, como de forma abrupta en un síndrome de compresión medular aguda tras una caída o traumatismo.

Generalmente no hay limitación a nivel cognitivo, presentando estas personas una inteligencia normal.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con elosulfasa alfa (dosis 2 mg/kg vía intravenosa, con frecuencia semanal).

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI (SÍNDROME DE MAROTEAUX-LAMY)

- **SIGNOS GUÍA:** niño con alteraciones esqueléticas (talla baja, cifosis, escoliosis, alteraciones pélvicas...) y engrosamientos articulares y cutáneos. Se debe a alteración en el gen ARSB, donde se codifica la enzima arilsulfatasa B, participe en la degradación del condroitín y el dermatán sulfato.

Su incidencia se cifra en 0,15/100.000 nacimientos.

Las principales manifestaciones son a nivel esquelético, con una gran variabilidad tanto en cuanto a la gravedad como a la edad de manifestación.

En los primeros 6-8 años de vida el crecimiento suele ser normal, aunque pueden estar presentes ya manifestaciones articulares, como la rigidez de rodillas, cadera o codos. Posteriormente se produce un estancamiento ponderal, siendo característica del síndrome la talla baja con tronco corto. La pelvis suele estar alterada (hipoplasia acetabular con alas iliares pequeñas e irregulares) y los cuerpos vertebrales pueden presentar morfología ovoidea. La inteligencia suele ser normal, aunque las alteraciones auditivas y visuales pueden comprometer en neurodesarrollo.

Suelen presentar rasgos toscos con engrosamiento cutáneo. Este engrosamiento también puede presentarse a nivel medular en duramadre y ligamento anterior, siendo causa probable de compresión medular.

El síndrome de apnea del sueño, presente en otros tipos de mucopolisacaridosis, unido al estrechamiento progresivo de la vía aérea, puede favorecer el desarrollo de hipertensión pulmonar, que es una causa potencial de muerte prematura en estos/as pacientes.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con galsulfasa alfa a dosis 1 mg/kg intravenosa, con frecuencia semanal.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII (SÍNDROME DE SLY)

- **SIGNOS GUÍA:** muerte intraútero por hidrops fetal o niño/a con alteraciones inespecíficas dentro del marco de las mucopolisacaridosis.

Se trata de un tipo muy infrecuente de mucopolisacaridosis. Su incidencia es 1/345.000 nacimientos.

La alteración responsable se encuentra en el gen GUSB, viéndose alterada la enzima beta-glucorinidasa, con el consecuente acúmulo de heparán y condroitín sulfato.

Muchos/as de los afectados/as fallecen intraútero y se manifiestan como un hidrops fetal. El resto presentan unas manifestaciones clínicas muy variables: talla baja, manifestaciones esqueléticas, megalias abdominales, hernias inguinales y umbilicales...

En su forma atenuada, la inteligencia está conservada y las alteraciones oculares (opacidad corneal) pueden no aparecer.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con vestronidasa alfa a dosis 4 mg/kg con frecuencia quincenal.

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IX (SÍNDROME DE NATOWICZ)

- **SIGNOS GUÍA:** niño con artritis dolorosa, con mala tolerancia al ejercicio y los procesos febriles y con rasgos toscos.

Es el tipo más raro de mucopolisacaridosis con menos de diez pacientes descritos a nivel mundial.

Déficit de la enzima hialuronidasa I, participante en la degradación del ácido hialurónico.

Las manifestaciones clínicas más características se producen a nivel articular, con artritis secundaria a depósitos de agregados de histiocitos, que suele agravarse con los procesos febriles o el ejercicio.

Además, suelen presentar talla baja y rasgos faciales como raíz nasal plana o fisura palatina.

OLIGOSACARIDOSIS

Las oligosacaridosis son un conjunto de entidades que tienen en común la afectación en la degradación de las cadenas de oligosacáridos que componen las glucoproteínas. Esto tiene como consecuencia tanto su acúmulo a nivel intracelular como la excreción en orina de formas parcialmente degradadas.

La herencia es autosómica recesiva y su incidencia es inferior a las mucopolisacaridosis.

Entre ellas tenemos la Alfa-Manosidosis y la Beta-Manosidosis.

ALFA - MANOSIDOSIS

- **SIGNOS GUÍA:** niño/a con historia de infecciones de repetición, discapacidad intelectual, alteraciones esqueléticas, opacidad corneal y sordera neurosensorial, que además asocia rasgos toscos.

Se debe a la deficiencia de la enzima alfa-D-manosidasa ácida (alfa-manosidasa). Esta alteración ocasiona un acúmulo de oligosacáridos y glucoproteínas en el interior de los lisosomas presentes en diferentes tejidos, desde las neuronas a las células esqueléticas.

El espectro de afectación es muy variable, desde formas leves u oligosintomáticas hasta formas muy graves con muerte intrauterina o en el período perinatal. Los/as pacientes suelen presentar rasgos toscos, con frente amplia, macroglosia y prognatismo. Las manifestaciones auditivas y oftalmológicas son frecuentes, con sordera, opacidad corneal y cataratas. El desarrollo neuropsicomotor suele estar alterado, aunque en diferentes grados. Son raras las afectaciones cardíacas y renales. Se parecen en general a las Mucopolisacaridosis pero con menor afectación.

El sistema inmune parece estar alterado, pues se describe un aumento de la predisposición a presentar infecciones bacterianas. En los primeros años, las neumonías, otitis medias e infecciones urinarias son frecuentes, mejorando a partir de la segunda década, cuando predomina la sintomatología neurológica y motora (incoordinación, ataxia, debilidad muscular...).

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con velmanasa alfa.

BETA - MANOSIDOSIS

- **SIGNOS GUÍA:** niño/a o persona adulta con dismorfia facial, discapacidad intelectual en mayor o menor grado, alteraciones esqueléticas y sordera neurosensorial.

Es una enfermedad que se origina por el déficit de beta-manosidasa, una enzima presente en la degradación de los oligosacáridos.

Su herencia sigue un patrón autosómico recesivo.

En cuanto a las manifestaciones, del mismo modo que otras enfermedades metabólicas, presenta una gran variabilidad. Incluso miembros de una misma familia pueden presentar diferentes grados de afectación.

La clínica suele afectar a diferentes aparatos y sistema. Los/as pacientes presentan rasgos toscos, dismorfia facial, sordera neurosensorial y alteraciones esqueléticas. Pueden presentar alteraciones neurológicas desde grados leves a graves, con retraso mental o epilepsias fármaco-resistentes.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

- **SIGNOS GUÍA:** niño/a o persona adulta con hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas (deformidades, dolor óseo recurrente) y citopenias sanguíneas.

La enfermedad de Gaucher se debe a una disfunción de la glucocerebrosidasa, ocasionada por alteraciones en el gen GBA1, que provoca una disregulación en el metabolismo de los glucoesfingolípidos.

Desde su primera descripción a finales del siglo XIX, su posterior caracterización y descripción de forma de transmisión (herencia autosómica recesiva), se han realizado numerosos avances en cuanto al tratamiento, y siguen avanzando en nuestros días con el objeto de conseguir la curación de la enfermedad, con la esperanza puesta en la terapia génica.

Su incidencia es de aproximadamente 1/40.000-60.000 recién nacidos/as vivos/as, siendo muy superior en población judía ashkenazí (1/250).

A pesar de considerarse una enfermedad rara en nuestro medio, es la más frecuente dentro de las alteraciones metabólicas de los esfingolípidos.

Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, sugiriendo otros factores ambientales que modifiquen o condicionen el curso de la enfermedad.

Su fisiopatología es compleja, si bien el resultado o causa última de enfermedad radica en la acumulación de sustrato no degradado en los lisosomas de diferentes órganos, siendo especialmente relevante en los macrófagos celulares. Los macrófagos que se ven afectados por este acúmulo de sustancia reciben el nombre de "células de Gaucher", y se asientan generalmente en bazo, hígado y médula ósea.

Gran parte de las manifestaciones clínicas van a depender de este acúmulo de sustancia en células de diferentes áreas corporales: el acúmulo en hígado y bazo justifica la presencia de megalias viscerales abdominales (hepatomegalia y esplenomegalia); su presencia en médula ósea es responsable de citopenias (anemia, trombocitopenia) además de trombosis óseas.

La edad de presentación es muy variable, siendo más graves los casos de presentación temprana. En torno al 50% de los casos se diagnostican antes de los 10 años y dos tercios antes de los 20 años.

Por tanto, resulta fundamental la labor de pediatras y médicos/as de familia en el diagnóstico precoz de esta entidad. Una de las formas más frecuentes de presentación es el hallazgo de esplenomegalia (presente en un 95% de los casos), asociado a retraso en el crecimiento o dolores óseos recurrentes, que han de servir como signos de alarma.

La hepatomegalia está presente también en un alto porcentaje de los casos, no siempre con alteraciones funcionales del hígado ni elevación de enzimas hepáticas. Las alteraciones hepáticas graves e ictericia suelen reservarse a casos muy avanzados de la enfermedad o en aquellos casos de debut muy precoz.

Las manifestaciones neurológicas pueden estar presentes de un modo variable y condicionan la clasificación de la enfermedad de Gaucher en tres tipos diferentes: tipos 1, 2 y 3.

1. En el tipo 1 hay una ausencia de manifestaciones neurológicas. Es el más frecuente, representando más del 90% de los casos.
2. En el tipo 2 o neuropático agudo, hay una importante afectación neurológica, ya presente desde el nacimiento. Suele progresar hasta provocar la muerte en los primeros años de vida. Algunas de sus manifestaciones son las convulsiones, espasticidad, rigidez e importante retraso psicomotor.
3. El tipo 3 es la forma neuropática crónica, con una progresión más larvada y menor gravedad. El primer signo de la enfermedad es con frecuencia la alteración de los movimientos horizontales oculares, asociando un entortecimiento de la motilidad ocular. Además, pueden presentar alteraciones de la marcha como ataxia, dificultades en el aprendizaje o epilepsia.

Otras manifestaciones importantes de la enfermedad son las secundarias al estado proinflamatorio (neoplasias hematológicas, gammopatías monoclonales y policlonales) y óseas. El hueso es la segunda estructura más afectada en la enfermedad de Gaucher. La infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher es causa de alteraciones hematológicas (citopenias periféricas, infartos óseos). También conviene destacar que existe una asociación fuerte entre la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Parkinson.

Existen dos enfoques de tratamiento para esta enfermedad. Uno es aportar la enzima deficitaria (tratamiento enzimático sustitutivo), para ello se están aprobadas: imiglucerasa y velaglucerasa alfa. El otro es usar un reductor del sustrato acumulado, siendo el Eliglustat el fármaco que mejor funciona en esta patología.

ENFERMEDAD DE FABRY

- **SIGNOS GUÍA:** niño/a o persona adulta joven con angioqueratomas cutáneos y crisis de dolor neuropático. En la persona adulta debemos pensar en esta patología en pacientes con miocardiopatía hipertrofia, insuficiencia renal, ictus o cardiopatía isquémica de etiología no aclarada.

Dentro de las enfermedades por depósito lisosomal, la enfermedad de Fabry es la segunda más frecuente (solo tras la enfermedad de Gaucher).

Es un error congénito del metabolismo que tiene como causa el déficit de la alfa-galactosidasa A. Esta enzima está presente en la vía de degradación de lípidos complejos, condicionando su deficiencia el acúmulo de una sustancia tóxica, la globotriaosilceramida.

Es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia de 1/150.000 recién nacidos/as vivos/as.

La alteración se produce en la ruta de degradación de los lípidos, ocasionando el acúmulo de una sustancia denominada globotriaosilceramida (Gb3 o GL3).

La Gb3 se va a acumular en todas las células del organismo, aunque tiene especial tropismo por las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

La proteína que se encarga de degradarla es la alfa-galactosidasa A, que se codifica por el gen GLA, presente en el brazo largo del cromosoma X. Clásicamente se ha considerado un tipo de herencia recesiva ligado al X y por tanto afectando únicamente a varones, aunque se han descrito casos que afectan a mujeres, de forma parcial, debido a activaciones/desactivaciones no aleatorizadas del cromosoma X. Aunque las manifestaciones son sistémicas, las principales se producen en el tejido vascular. Se ven limitados los mecanismos de vasorregulación, así como favorecido un estado protrombótico generado por la inflamación subyacente.

La alteración de los podocitos, que también es uno de los principales lugares de depósito de la Gb3, conduce a enfermedad crónica renal.

El fenotipo clásico de la enfermedad, se produce en aquellas personas (generalmente varones) que tienen una actividad prácticamente nula de la alfa-galactosidasa A. En estos casos, el debut suele producirse durante la infancia o la primera adolescencia.

El hallazgo más precoz en estos/as pacientes suele ser los angioqueratomas, ya presentes en la niñez o la adolescencia. Son lesiones cutáneas de color rojo oscuro o azulado, ocasionadas por el acúmulo de Gb3 en los vasos sanguíneos de la dermis cutánea, que asientan preferentemente en tronco inferior.

Algunos/as pacientes pueden presentar también anhidrosis o hipohidrosis.

Se ha descrito en algunos pacientes una facies de aspecto acromegaloide debida al depósito de globotriaosilceramida en el tejido celular subcutáneo.

Son características de esta entidad las “crisis de Fabry”: accesos de dolor neuropático en región distal de extremidades, generalmente desencadenados por estrés, cansancio o cambios emocionales. Otra forma de manifestación puede ser mediante un dolor continuo o con parestesias en manos y pies.

Las manifestaciones renales es una causa importante de mortalidad en estos/as pacientes. Ya desde los primeros años de la vida se pueden observar alteraciones en el sedimento urinario, que sin tratamiento deriva en una insuficiencia renal terminal en la edad adulta. Los tratamientos disponibles han mejorado de forma sustancial el pronóstico renal.

En cuanto a las manifestaciones cardíacas, lo más frecuente es la miocardiopatía hipertrófica concéntrica del ventrículo izquierdo y las insuficiencias valvulares, aunque también son frecuentes las arritmias cardíacas, con un alto porcentaje de pacientes que precisan marcapasos cardíaco a lo largo de la vida.

Otras manifestaciones son el aumento de eventos cerebrovasculares, las manifestaciones digestivas (sensación de plenitud gástrica, hiporexia) y la hipoacusia neurosensorial. Suelen presentar manifestaciones respiratorias de tipo obstructivo debido al depósito de Gb3 en el árbol bronquial. También son frecuentes las alteraciones emocionales, con especial mención a los cuadros depresivos, condicionados en gran medida por el padecimiento de dolor neuropático.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo de reemplazo con agalsidasa alfa (0,2 mg/kg) o agalsidasa beta (1 mg/kg), de forma intravenosa y con frecuencia quincenal.

ENFERMEDAD DE POMPE

- **SIGNOS GUÍA:** recién nacido/a con hipotonía intensa y miocardiopatía dilatada o niño/a o persona adulta joven con debilidad muscular progresiva.

La enfermedad de Pompe es un tipo de glucogenosis causada por un acúmulo de glucógeno en los lisosomas. Se transmite mediante una herencia autosómico recesiva y tiene como causa el déficit en la acción de la alfa-glucosidasa, encargada de la degradación del glucógeno muscular. El grado de actividad residual de esta enzima determinará en gran medida la gravedad del cuadro.

Se distinguen dos formas de presentación de la enfermedad: la forma infantil precoz y la forma de aparición tardía.

La forma infantil precoz es el tipo más grave. En ella, la actividad de la alfa-glucosidasa es prácticamente nula. Es muy característica la miocardiopatía dilatada y la hipotonía axial marcada. Sin tratamiento, se produce el fallecimiento antes del año de vida.

En la forma de aparición tardía, existe cierto grado de actividad enzimática residual. Suele debutar durante la infancia, aunque es posible que se demore el debut hasta la edad adulta. En este caso, no suele haber afectación miocárdica, predominando la clínica muscular (debilidad de cinturas o axial). La evolución suele llevar a la discapacidad motora y a una insuficiencia respiratoria progresiva.

Los/as pacientes suelen presentar intolerancia al ejercicio físico o cansancio.

Otras manifestaciones de la enfermedad pueden incluir la osteoporosis secundaria a la ausencia de actividad física, la disfagia y la disartria o el retraso en el vaciado gástrico.

La elevación de la creatina cinasa (CK) puede no estar presente en la forma de aparición tardía, por lo que valores normales no excluyen el diagnóstico, que se determinará mediante los hallazgos genéticos (variantes patogénicas en el gen GAA, herencia autosómico recesiva) y detección del déficit de actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida.

Existe tratamiento enzimático sustitutivo con alfa-glucosidasa ácida recombinante, que se administra por vía intravenosa a dosis 20mg/kg cada dos semanas.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

- **SIGNOS GUÍA:** en función de la edad, deberemos sospechar esta entidad en estos casos:

- La forma neonatal precoz se caracterizará por hepatomegalia e hipotonía internas, con retraso en el neurodesarrollo.
- En la forma neonatal tardía sigue siendo importante la hepatomegalia y se hacen más algunas alteraciones del neurodesarrollo como el retraso en la adquisición del lenguaje o la torpeza motora.
- En la forma juvenil, los problemas de aprendizaje, la oftalmoplejía y la ataxia han de ponernos en la pista.
- En la forma adulta, los trastornos psiquiátricos asociados a ataxia, distonía y las megalias viscerales son indicativas de esta enfermedad.

La enfermedad de Niemann-Pick no es una entidad única, sino que concentra un grupo heterogéneo de enfermedades de herencia autosómica recesiva en las que se produce un acúmulo lipídico lisosomal. La sustancia acumulada es la esfingomielina, que se concentrará de diferente manera en los diferentes tipos de la enfermedad y que se concentra debido al defecto de la enzima esfingomielinasa ácida (EMA). La incidencia varía en sus distintos subtipos, pero se sitúa entre 0,5-1/100.000 recién nacidos/as vivos/as.

- **Enfermedad de Niemann-Pick tipo A o forma neurovisceral:** recibe este nombre ya que es a estos dos niveles donde se produce la mayor afectación.

Al igual que en otras enfermedades metabólicas, la gravedad va a depender en gran medida del grado de actividad residual de la enzima defectuosa o deficitaria. En el caso de la presentación en época de lactante, la actividad es prácticamente nula.

Las primeras manifestaciones incluyen una ictericia prolongada con visceromegalias (especialmente hepatomegalia, al contrario de la enfermedad de Gaucher donde predomina la esplenomegalia) e hipotonía marcada que condiciona dificultad para la alimentación.

En los primeros meses pueden presentar episodios de fiebre de origen desconocido, infecciones respiratorias y se empieza a producir un llamativo fallo de medro.

Es característica la aparición entorno al año de vida de la mancha rojo-negro cereza en el fondo de ojo.

Con el paso de los meses se produce una regresión neurológica y se produce la muerte, generalmente, entre los dos y los tres años de vida.

- **Enfermedad de Niemann-Pick tipo B o forma visceral crónica:** en este caso hay cierta actividad residual de la esfingomielinasa ácida. Suele diagnosticarse en edad pediátrica debido a la hepatoesplenomegalia, aunque a veces ésta puede pasar desapercibida hasta la edad adulta. Es frecuente el hallazgo de infiltrados pulmonares, que pueden favorecer infecciones respiratorias e incluso la aparición de cor pulmonale.

En la mayoría de los casos no hay alteraciones a nivel cognitivo, aunque hay descrita cierta asociación con trastornos del aprendizaje.

Algunos autores describen una forma intermedia entre el tipo A y el B, con una actividad de la enzima intermedia, que puede asociar ciertos grados de deterioro cognitivo.

Los/as pacientes con la forma B, suelen presentar dolores óseos recurrentes y la talla se encuentra en el límite bajo de la normalidad.

- **Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC):** presenta una clínica similar a los tipos anteriores, con una visceromegalia abdominal, sobre todo a expensas del hígado, a la que se asocian síntomas neurológicos.

El síntoma más precoz suele ser la ictericia neonatal precoz, de carácter generalmente transitorio.

En los primeros años de vida, se aprecia el inicio de las manifestaciones neurológicas, con retraso del lenguaje, déficits atencionales y torpeza motora. Con el paso del tiempo la clínica neurológica se acentúa con disartria, dismetría e incluso ataxia. Es frecuente la parálisis supranuclear con parálisis de la mirada vertical (afectación troncal).

La clínica psiquiátrica es más evidente en la edad adulta, con psicosis, demencia y afectación motora.

GANGLIOSIDOSIS GM1 Y GM2

- **SIGNOS GUÍA:** lactante con retraso del neurodesarrollo, hiperexcitabilidad y afectación visual.

Las gangliosidosis son unas entidades originadas por alteraciones en la degradación de los gangliósidos, unos lípidos complejos que asientan fundamentalmente en la sustancia gris cerebral. Es por esta localización por lo que su clínica predominante será en la esfera neurológica. Distinguimos en ella los tipos GM1 y GM2, en función del defecto que las origine.

- Gangliosidosis GM1

Se debe al déficit de la enzima beta-galactosidasa, que tiene como consecuencia el depósito de gangliósidos GM1 y otros glucolípidos. Su incidencia aproximada es de 1/100.000-300.000 recién nacidos/as vivos/as y se transmite mediante herencia autosómico recesiva. El defecto genético se encuentra en el cromosoma 3 en su brazo corto (gen GLB1).

Suele diferenciarse en función de la edad de debut en forma infantil o tipo 1 (debut en los primeros 6 meses de vida), forma juvenil o tipo 2 (inicio de la clínica entre los 12 y los 18 meses) y el tipo 3 o la forma del adulto, con inicio en la infancia tardía o adolescencia.

Aunque los gangliósidos GM1 se encuentran en la membrana celular a múltiples niveles, son más frecuentes en el tejido neuronal, donde se producirán las principales manifestaciones clínicas. La gravedad del cuadro dependerá del grado de actividad enzimática residual, que es menor en las formas infantiles y por tanto la enfermedad se presenta con mayor gravedad.

- El tipo 1 o forma infantil es la variante más frecuente y grave. Hay una gran afectación a nivel de sistema nervioso central (SNC) que puede estar ya presente en la etapa neonatal (hipotonía, dificultad para la succión...). Los signos de alarma neurológicos se hacen más evidentes en los primeros meses de vida. Suelen presentar hiperexcitabilidad con los ruidos por hiperacusia, persiste la hipotonía generalizada y la curva de crecimiento es inadecuada, con estancamiento ponderal. Suelen presentar microcefalia y alteraciones oculares (opacidades corneales, mancha rojo cereza en fondo de ojo...).

Además de las manifestaciones a nivel neurológico, presentan manifestaciones a otros niveles. Las visceromegalias (hepatomegalia y esplenomegalia) están presentes en un alto porcentaje de los/as pacientes. Suelen presentar dismorfias faciales, así como manifestaciones cardiológicas y esqueléticas. Asocia hipertrofia gingival y en ocasiones una mancha mongólica gigante. Con el paso de los meses, la hipotonía se sustituye por espasticidad (frecuente la tetraparesia espástica). En el segundo año de vida la enfermedad suele haber progresado hasta formas graves con déficit sensoriales (ceguera, sordera) y el fallecimiento suele producirse entorno a los 2 años de edad.

- El tipo 2 o forma juvenil se caracteriza por la paraparesia espástica progresiva.

El desarrollo psicomotor en los primeros meses suele ser normal, iniciando la regresión psicomotora entorno al año de vida. Ésta es más evidente en el tercer año, cuando pierden la sedestación y el deterioro cognitivo es muy marcado. No suelen presentar manifestaciones a otros niveles ni asociar dismorfias faciales. Pueden asociar crisis epilépticas de tipo mioclónico o tónicas generalizadas. La causa de muerte suele ser la insuficiencia respiratoria y se produce entre los 3 y los 10 años de edad.

- El tipo 3 o forma del adulto es de diagnóstico más complejo debido a la disminución de las manifestaciones neurológicas y la poca gravedad o incluso ausencia de manifestaciones a otros niveles (no suelen presentar dismorfias faciales, manifestaciones esqueléticas ni déficits sensoriales). La forma de presentación más frecuente son las distonías, que aparecen en la adolescencia. El desarrollo cognitivo suele ser adecuado y la progresión de la enfermedad muy lenta.

En la actualidad no existe tratamiento curativo de la enfermedad.

- Gangliosidosis GM2

Se debe a un acúmulo a nivel lisosomal del gangliósido GM2, además de otros compuestos. Su origen es un déficit en la degradación del GM2, que se puede producir en diferentes puntos de su vía de degradación: a nivel de las subunidades alfa (enfermedad de Tay-Sachs) o beta (enfermedad de Sandhoff) de la enzima beta-Hexosaminidasa A o en el péptido activador GM2, que tiene como función facilitar la acción de la enzima.

Se distinguen diferentes formas clínicas, siendo la más frecuente la enfermedad de Tay-Sachs del lactante. En este tipo se produce un déficit prácticamente total de la enzima beta-Hexosaminidasa A. La gravedad del cuadro va a depender del grado de actividad enzimática residual.

Sus manifestaciones son sobre todo a nivel neurológico, con poca expresión a otros niveles. En los primeros meses de vida se produce un retraso en el neurodesarrollo que suele evolucionar de forma catastrófica hacia una muerte precoz. Es característica la presencia de hiperexaltación ante ruidos bruscos, con extensión de los miembros. Las alteraciones oculares son especialmente graves siendo característica la mancha rojo cereza en la mácula, que condiciona una ceguera precoz. Suelen presentar epilepsia y, en etapas finales, tetraparesia espástica. La muerte se produce normalmente antes de los 4 años de vida, teniendo como causa más frecuente las infecciones respiratorias.

En función de la edad de presentación se distinguen la forma infantil precoz o aguda y las formas atenuadas, de presentación juvenil o en etapa adulta. Estas últimas presentan una menor gravedad con mejor pronóstico y mayor esperanza de vida.

En la actualidad no se dispone de tratamiento curativo de la enfermedad.

DÉFICIT DE LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL2

- **SIGNOS GUÍA:** hepatopatía con alteraciones del perfil lipídico.

Se trata de una enfermedad lisosomal muy rara (y probablemente infradiagnosticada), resultado de una anomalía genética autosómica recesiva en el metabolismo de los lípidos, produciendo un déficit de la enzima lipasa ácida lisosomal. Como resultado, se acumula ésteres de colesterol y triglicéridos en los lisosomas de células del sistema retículo endotelial e hígado (siendo este último el más afectado) y, en menor medida, vasos (arterioesclerosis) o intestino delgado.

Si bien es cierto previamente se podían diferenciar dos fenotipos, actualmente se consideran ambos partes de la historia natural de la enfermedad (bien con síntomas a edades más tempranas o ya de adulto).

SIGNOS Y SÍNTOMAS: si bien es cierto que nos encontramos ante una enfermedad multisistémica, la gravedad de sus síntomas va a depender de la actividad enzimática que presente cada paciente. Así, según el fenotipo o periodo en el que comiencen los síntomas de nuestros/as pacientes, pueden presentar:

Por lo tanto, debemos sospechar el encontrarnos ante esta enfermedad ante personas con hepatopatía con o sin alteraciones lipídicas, y manifestaciones cardiovasculares, en los que no se encuentra una etiología clara. Dado que los/as pacientes con diagnóstico en la edad adulta pueden presentar datos de hepatopatía crónica o cirrosis con hipertensión portal. Es importante realizar además en estos/as un cribado de hepatocarcinoma celular (cada 6 meses) y colangiocarcinoma (anual o bianual) durante su seguimiento.

DIAGNÓSTICO

- Anamnesis y exploración física: lo más importante.
- Sospecha clínica:
 - Bioquímica: alteración del perfil lipídico, elevación de transaminasas.
 - RM hepática con espectroscopia: cuantificar el contenido de grasa en el hígado.
 - Biopsia hepática: esteatosis microvesicular, aumento de tamaño de las células de Kupffer, aumento de las vacuolas...
 - Biomarcadores: quitotriosidasa, CCL/PARK18.

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA: actividad de la enzima lipasa ácida liposomal y estudio de mutaciones del gen LIPA.

TRATAMIENTO

Tratamiento hipolipemiente: modificaciones dietéticas, estatinas asociadas a ezetimibe.

Terapia enzimática sustitutiva (intravenosa): sebelipasa alfa.

Valorar el trasplante hepático o de médula ósea en aquellos casos más graves o resistentes al tratamiento.

ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las enfermedades mitocondriales (EM) primarias, son enfermedades hereditarias debidas a alteraciones en los genes relacionados con la cadena respiratoria mitocondrial y que por tanto causan deficiencia en la síntesis de energía en forma de ATP. Son un grupo heterogéneo de patologías con manifestación habitualmente progresiva y multisistémicas. Algunos fármacos y enfermedades pueden causar de forma secundaria disfunciones mitocondriales, por lo que podrían considerarse enfermedades mitocondriales secundarias.

Encontramos dos tipos de herencia: herencia materna (cuando la mutación es del ADNmt, dado que es el óvulo el que dona las mitocondrias al futuro embrión) o herencia clásica o mendeliana (cuando la mutación es del ADNn). La expresión de la enfermedad puede producirse en cualquier momento de la vida y afectando sucesivamente a distintos órganos y tejidos. La prevalencia de enfermedad mitocondrial se estima en 1/5.000 a 1/8.500 nacidos/as vivos/as. Hay descritas centenares de mutaciones tanto del genoma mitocondrial como del nuclear, vinculadas a enfermedades mitocondriales primarias.

Las mitocondrias se encuentran en casi todas las células del organismo, por ello estas enfermedades se presentan de forma heteriogénea afectando a varios órganos y sistemas, con mayor relevancia para aquellos que precisan de un mayor requerimiento energético (cerebro, músculo esquelético, corazón..)

CLÍNICA

- **SIGNOS GUÍA:** debilidad muscular, afectación neurológica, alteración visual o auditiva.

Deberemos pensar en una enfermedad mitocondrial cuando nos encontremos ante un paciente medianamente joven con afectación de dos o más órganos o sistemas de causa no aclarada. Los síntomas pueden incluir varios de los siguientes:

- a) Alteraciones morfológicas con microcefalia o talla corta.
- b) Afectación del SNC o periférico: encefalopatías, ictus en territorio no vascular, lesiones de ganglios basales, epilepsia, demencia, migrañas, ataxia o espasticidad. Neuropatías periféricas.
- c) Miopatías: debilidad muscular, intolerancia al ejercicio, rabdomiolisis o incluso fracaso ventilatorio. Suelen asociar CPK elevada y presencia de fibras rojas rasgadas (FRR) en biopsia muscular.
- d) Miocardiopatías característicamente hipertróficas, trastorno del ritmo en forma de bloqueo aurículo-ventricular.

- e) Alteraciones visuales en forma de oftamoplejia, neuritis óptica /atrófica, cataratas y/o retinitis pigmentaria o ptosis palpebral.
- f) Sordera neurosensorial.
- g) Otras: alteraciones gastrointestinales o hepatopatía. Diabetes mellitus, diabetes insípida, hipoparatiroidismo o hipotiroidismo. Tubulopatía, síndrome de Fanconi o síndrome nefrótico. Anemia sideroblástica o pancitopenia.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la sospecha clínica y pruebas específicas de evaluación de disfunción mitocondrial. Es importante entrevistar a familiares, y elaborar un árbol genealógico de los posibles síntomas o afecciones.

- a) Determinaciones analíticas: hematimetría y función hepatorrenal, enzimas musculares (CK), gases, iones, láctico, pirúvico, cuerpos cetónicos y amonio. Según valoración clínica: hormonas tiroideas, y valoración del estado nutricional con vitaminas y oligoelementos.
- b) Estudios complementarios: dirigidos a estudiar la extensión de la enfermedad. En pacientes con afectación del SNC o SNP se recomienda realizar pruebas de neuroimagen como RMN craneal o SPECT, estudios neurofisiológicos (EMG, PE, EEG), polisomnografías y/o test de evaluación cognitiva. De forma rutinaria, estudios cardiológicos para descartar alteraciones del ritmo o miocardiopatía estructural, estudio de fondo de ojo, audimetría, orina de 24 horas y análisis del filtrado glomerular y función tubular, valoración hepática o test de ejercicio (a menudo la alteración mitocondrial sólo se evidencia cuando se realiza un ejercicio físico que intensifica la demanda energética).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son: controlar las disfunciones de cada órgano implicado y, por otro lado, evitar y corregir las descompensaciones metabólicas agudas.

En general se aplicarán las siguientes medidas: asegurar un buen estado nutricional, evitar ayunos prolongados y realizar ejercicio aeróbico progresivo según su tolerancia. Es fundamental el tratamiento fisioterapéutico y rehabilitador, seguir el calendario vacunal y evitar fármacos que inhiban la cadena respiratoria (ácido valproico, tetraciclina, ciprofloxacino o aminoglucósidos, cloranfenicol, propofol, azidotimidina (AZT), fialuridina) y drogas que provocan depleción del ADNmt.

Tratamientos farmacológicos: La terapia farmacológica específica está dirigida hacia los mecanismos implicados en la enfermedad y suele estar formada por la combinación de varios complejos vitamínicos/cofactores.



ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Samuel Bonilla Fornés

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Cristina Cáceres Marzal

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Antonio Sebastián Vidal-Ríos Castro

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Luis García Martínez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijierro Amador

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Las enfermedades neuromusculares son todas aquellas patologías que afectan a la unidad motora. Pueden tener un origen genético o adquirido. La edad de comienzo es muy amplia, variando desde el período neonatal hasta la edad adulta según el tipo de enfermedad.

Son enfermedades progresivas, por lo tanto podemos entender la importancia de conocer los signos y síntomas para realizar un diagnóstico y abordaje precoz, con el objetivo, de plantear las posibles opciones terapéuticas (que en muy pocos casos son específicas), establecer un adecuado pronóstico, evitar repetición de pruebas y facilitar un acceso precoz a terapias y ayudas para retrasar la progresión. Por otro lado, la sospecha y el diagnóstico rápido permitirá reducir el tiempo de ansiedad e incertidumbre en la familia y permitir el acceso a un adecuado asesoramiento genético.

Sin embargo, llegar a estos objetivos no es una tarea fácil. La variabilidad de presentación clínica de las enfermedades neuromusculares es muy amplia, además, los signos y síntomas presentes son poco específicos y muchas veces se solapan. No es raro que, debido a la poca experiencia que se puede tener en el manejo de estas patologías, el diagnóstico se dificulte y se retrase. Es importante que, desde las primeras revisiones del niño sano, sepamos detectar anomalías en el neurodesarrollo.

De manera práctica podemos clasificar las enfermedades neuromusculares, teniendo en cuenta el origen anatómico de la alteración, en 4 grandes grupos:

1. **Enfermedades del asta anterior medular:** atrofia muscular espinal (AME).
2. **Enfermedades del nervio periférico:** neuropatías (Síndrome Guillain Barré o Charcot-Marie-Tooth).
3. **Enfermedades de la unión neuromuscular:** miastenia (Miastenia gravis, síndromes miasténicos congénitos, miastenia neonatal transitoria...).
4. **Enfermedades del músculo:** miastenias, distrofias musculares, miopatías congénitas, miopatías metabólicas, etc.

- **SIGNOS GUÍA:** se deberá iniciar el estudio diagnóstico de una enfermedad neuromuscular en un/a paciente que presente varios de los siguientes signos/síntomas guía:

- Hipotonía. Debilidad muscular proximal o distal. Ptosis palpebral, parálisis oculomotora, parálisis facial.
- Hipertrofia o hipotrofia muscular.
- Contracturas musculares.

- Torpeza motora. Caídas frecuentes.
- Fatigabilidad. Intolerancia al ejercicio.
- Alteración de la sensibilidad. Calambres, mialgias.
- Síntomas autonómicos.
- Marcha atáxica o en stepage. Marcha basculante con hiperlordosis. Marcha de puntillas.
- Hiporreflexia. Arreflexia.
- Fenómeno miotónico.
- Escápula alada.
- Temblor distal de manos.
- Fasciculaciones linguales.
- Rigidez espinal. Hiperlaxitud articular.
- Rasgos toscos faciales.
- Alteraciones visuales o auditivas.
- Pápulas, queloides o eritemas cutáneos.
- Tórax campaniforme.
- Dificultad respiratoria.
- Escoliosis.
- Pies cavos o manos en garra.
- Trastornos del neurodesarrollo.
- Epilepsia.
- Déficit cognitivo.

1. ENFERMEDADES DEL ASTA ANTERIOR MEDULAR

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

El espectro fenotípico es un continuo entre formas graves y leves, clasificándose en 4 grandes grupos:

TIPO I: inicio desde la época prenatal hasta los 6 meses. Debilidad proximal de predominio en piernas, escaso sostén cefálico, postura en libro abierto, tórax campaniforme y respiración paradójica. La debilidad bulbar produce dificultades en la deglución y ladeneriación, fasciculaciones linguales. El nivel cognitivo es normal. La supervivencia, si no se instaura tratamiento, es pobre, y según subtipos, oscila desde < 6 meses hasta los 2 años.

TIPO II: inicio de síntomas desde los 6 hasta los 18 meses. Los/as pacientes pueden ser capaces de sentarse por sí mismos/as, pero no podrán mantenerse en pie ni deambular. Presentan debilidad proximal progresiva, hipotonía y arreflexia. Desarrollarán anomalías esqueléticas con el crecimiento como escoliosis, contracturas y luxación de caderas. Presentarán un patrón restrictivo pulmonar. El nivel cognitivo es normal. En torno al 70 % de los pacientes seguirán vivos a los 25 años.

TIPO III: inicio de síntomas a partir de los 18 meses. Los/as pacientes podrán caminar en algún momento pero perderán esta capacidad en el futuro. Presentan debilidad progresiva proximal. La supervivencia es prácticamente normal salvo que exista grave afectación respiratoria.

TIPO IV: forma tardía del adulto, con debut en torno a los 20 años y supervivencia normal.

El patrón de herencia de la AME relacionada con el cromosoma 5q es autosómico recesivo. Las diferentes formas están causadas por deleciones bialélicas o mutaciones en el gen SMN1 en el cromosoma 5q13.2, lo que resulta en una deficiencia de la proteína SMN1.

La alteración genética más común de SMN1 es una deleción del exón 7. Aproximadamente el 94 % de los pacientes con AME clínicamente típica, tienen deleciones homocigotas del exón 7. La proteína SMN parece desempeñar un papel en la síntesis de ARNm en las neuronas motoras y también puede inhibir la apoptosis.

El diagnóstico de AME debe sospecharse para cualquier paciente con debilidad o hipotonía inexplicable. Las pistas adicionales que sugieren el diagnóstico incluyen antecedentes de dificultades motoras, pérdida de habilidades motoras, debilidad muscular proximal, hiporreflexia o arreflexia, fasciculaciones de la lengua y signos de enfermedad de la neurona motora inferior.

Las pruebas genéticas moleculares con análisis de una deleción o mutación del gen SMN1, pueden confirmar el diagnóstico de AME mediante la detección de deleciones homocigotas de los exones 7, o deleción heterocigota y una variante patogénica (mutación) del gen SMN1.

El diagnóstico histológico puede ser más difícil de hacer en el/la recién nacido/a, porque solo se puede observar una atrofia generalizada de las fibras musculares, pero una biopsia repetida posterior generalmente demuestra la mezcla de fibras hipertrofiadas y atróficas observadas después de que ocurre la reinervación.

2. ENFERMEDADES DEL NERVI PERIFÉRICO

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Es la enfermedad neurológica hereditaria más frecuente. Consiste en una polineuropatía sensitiva y motora progresiva. Tiene una herencia variable.

Los/as pacientes con esta enfermedad presentan torpeza motora, retraso en la adquisición de los hitos motores, hipotonía, debilidad distal, alteración del equilibrio y alteración en la morfología de los pies (en la infancia suelen ser planos).

La afectación se produce en un primer momento en extremidades inferiores y, posteriormente la clínica afecta también a las superiores, de distal a proximal.

El grado de afectación clínica variará según la mutación presente en cada paciente. Existen formas que progresan en poco tiempo y otras que se mantienen estables.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Polineuropatía inflamatoria aguda que se presenta como debilidad inicialmente distal, y progresiva ascendente, simétrica con ausencia de reflejos osteotendinosos.

En casi un 50 % de los pacientes pediátricos puede existir alteración facial y de pares craneales. El carácter progresivo también es propio de la afectación respiratoria que presentan estos/as pacientes. Puede existir ataxia y manifestar dolor por la inflamación de raíces. La presencia de oftalmoplejia nos debe hacer pensar en otro diagnóstico como el botulismo.

La gran mayoría de los casos desarrollan la clínica hasta 4 semanas después de una infección respiratoria o digestiva.

3. ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

BOTULISMO

Se produce por la liberación de la toxina del *Clostridium Botulinum*, que impide la liberación del neurotransmisor acetilcolina a nivel presináptico.

La clínica característica es debilidad simétrica de predominio bulbar. La dificultad para tragar y hablar, referir sequedad en la boca, visión borrosa o doble, ptosis palpebral o disfagia, además de estreñimiento, nos deben poner tras la búsqueda de este diagnóstico. Ayuda al diagnóstico la midriasis en la exploración.

El grupo de pacientes por rango de edad más clásico, es el de los menores de 6 meses.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Amplia variedad de enfermedades cuyas características clínicas comunes son la debilidad con fatigabilidad de musculatura de extremidades, ocular (ptosis, oftalmoparesia) y bulbar.

Otros síntomas clave que pueden presentar según cada tipo son: presencia de apneas en período neonatal, insuficiencia respiratoria, encefalopatía anóxica, insuficiencia renal, o epidermolisis bullosa.

MIASTENIA GRAVIS

Se presenta con ptosis, diplopia, oftalmoparesia (la afectación ocular puede ser simétrica o asimétrica), debilidad bulbar y general, disartria, disfagia y dificultad respiratoria.

El test del hielo puede mejorar la ptosis palpebral en unos 2-3 minutos.

4. ENFERMEDADES DEL MÚSCULO

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Grupo de patologías que se manifiestan con debilidad e hipotonía, con afectación respiratoria. La gran mayoría de los casos presentan afectación sólo del músculo esquelético. Pueden presentar gran variabilidad en la afectación clínica, con recién nacidos/as en los que se observa imposibilidad completa para el movimiento hasta aquellos que presentan una dificultad leve. El nivel cognitivo no está alterado. Algunos/as pacientes, según el subtipo de miopatía, pueden presentar afectación cardíaca.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Los hallazgos comunes a este variado tipo de enfermedades son la presencia de debilidad e hipotonía precoces, con hallazgos característicos en biopsia muscular.

Según el tipo de distrofia, los/as pacientes podrán presentar: afectación respiratoria, contracturas al nacimiento, rigidez de columna, hiperlaxitud, afectación de la piel, afectación cerebelosa o retraso mental.

DISTROFINOPATÍAS

Enfermedades recesivas ligadas a X por déficit de distrofina.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

La clínica suele comenzar en torno a los 2 años, con retraso de los hitos motores. Entre los 2 y 3 años comienza a apreciarse la debilidad proximal, presentando dificultad para levantarse del suelo, hipertrofia de pantorrillas, marcha con aumento de base de sustentación e hiperlordosis lumbar. También presentan acortamiento del talón de Aquiles y debilidad de los músculos flexores del cuello.

Permanecen estables hasta la edad aproximada de los 6 años, a partir de la cual se produce pérdida de habilidades motoras. Al principio de la segunda década de la vida (en torno a los 11-12 años) llegarán a perder la marcha. La causa de fallecimiento en la tercera década de la vida suele ser respiratoria o cardíaca.

Presentan un cociente intelectual inferior a la media de la población. Otras manifestaciones clínicas son la gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal y osteoporosis.

DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

La clínica es muy parecida, pero de intensidad menos grave. La edad de diagnóstico varía entre los 5-6 años y el inicio de la tercera década.

En ambas entidades la CPK se encuentra en niveles muy elevados (entre 10000 y 25000 Ui/l), además de la GOT y GPT.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

Los/as pacientes presentan fenómeno miotónico de predominio distal, atrofia muscular distal en las extremidades, debilidad en flexores de antebrazos y cuello, ptosis, oftalmoparesia y disartria.

La variedad congénita se presenta con fracaso respiratorio, además de la succión y deglución.

Con el objetivo de realizar un adecuado y diagnóstico precoz, resulta esencial llevar a cabo una anamnesis completa, y una exploración exhaustiva, así como conocer una serie de signos guía de estas enfermedades, orientar el área anatómica afectada y establecer una aproximación a la etiología del trastorno.

Los principales motivos de consulta suelen ser: alteración de los hitos motores, torpeza o debilidad y alteración de la marcha.

MIOPATÍAS METABÓLICAS

ENFERMEDAD DE POMPE

Forma clásica: inicio neonatal. Los/as pacientes presentan miocardiopatía hipertrófica, hepatomegalia y macroglosia.

Forma tardía: afectación muscular de predominio axial, explorar específicamente los flexores del cuello. Pueden presentar cardiopatía leve y afectación respiratoria.

ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Presentan afectación multisistémica. Fallo de medro, debilidad e hipotonía, ptosis palpebral, oftalmoparesia, cardiopatía.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Las manifestaciones clínicas que pueden presentar son: eritema heliotropo con o sin edema palpebral, eritema malar, lesiones en la mucosa oral, eritema en chal, máculopápulas de Gottron, afectación ungueal, fotosensibilidad, debilidad muscular simétrica y proximal con elevación de enzimas como CPK, LDH, GOT/GPT y aldolasa. También manifiestan afectación de la musculatura deglutatoria, vasculopatía con dolor abdominal, úlcera y perforación intestinal, afectación de la musculatura respiratoria. Otras manifestaciones: miocardiopatía, adenopatías, artritis, fenómeno de Raynaud y fiebre.

ANAMNESIS EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Preguntaremos por los antecedentes familiares (consanguinidad, familiares primer grado afectos, varones en la familia materna afectos y si hay anticipación clínica- debut más temprano- a medida que se suceden las diversas generaciones) y personales. Se debe investigar sobre la gestación (oligoamnios, polihidramnios, movimientos fetales), parto y periparto (dificultades en el parto, hipotonía neonatal, presencia de deformidades ortopédicas, distrés respiratorio, apneas), hitos del desarrollo.

Aspectos que deben valorarse:

- Forma de presentación de la sintomatología: aguda, crónica, recurrente.
- Existencia de desencadenantes: frío, infección, realización de ejercicio, ingesta de hidratos de carbono.

- Evolución: estática, progresiva o fluctuante.
- Síntomas neurológicos y no neurológicos asociados.
 - Síntomas inespecíficos: retraso motor, torpeza motora, caídas, dificultad para levantarse, dificultad para subir escaleras, marcha de puntillas, existencia de trastornos del neurodesarrollo, epilepsia, ataxia, déficit cognitivo, alteraciones visuales o auditivas, fatiga.
 - Síntomas específicos: ptosis, dolor, dificultad para relajar la musculatura (miotonía), calambres (dolor muscular en reposo), fatigabilidad.

La existencia de un retraso motor, referir cierta torpeza o caídas frecuentes se asocia a enfermedades con debilidad proximal (propia de enfermedades del asta anterior y del músculo), debilidad distal (neuropatías), o ataxia.

La dificultad para levantarse del suelo y para subir escaleras es propia de enfermedades que cursan con debilidad muscular proximal, como la distrofia muscular de Duchenne.

La existencia de trastornos del neurodesarrollo es común a la distrofia muscular de Duchenne, enfermedad de Steinert, distrofias musculares congénitas y enfermedades mitocondriales.

El fenómeno miotónico (dificultad para relajar la musculatura de manos, piernas, párpados o lengua) es propio de las miotonías congénitas o la distrofia miotónica de Steinert.

Referir calambres se asocia a enfermedades del asta anterior, del nervio periférico, distrofias y miopatías metabólicas, y la fatigabilidad es típica de síndromes miasténicos.

- En cuanto a los síntomas no neurológicos debemos preguntar por:
 - Síntomas digestivos (metabólicos).
 - Respiratorios (AME, distrofias musculares, miopatías congénitas o metabólicas).
 - Cardiológicos (distrofias musculares, metabólicas, distrofia miotónica de Steinert).
 - Cutáneos (dermatomiositis, polimiositis).
 - Sistémicos (mitocondriales).

LA EXPLORACIÓN FÍSICA EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Es importante comenzar con estos aspectos:

- Observar al paciente desde que entra por la puerta.
- Dar la mano a los progenitores, para encontrar fenómeno miotónico en el saludo. Típico (D.M. Steinert).
- Desvestir al paciente.
- Exploración sistemática exhaustiva.
- Exploración neurológica completa.

Son varios los signos que deberán alertar al Pediatra de Atención Primaria sobre el posible caso de una enfermedad neuromuscular. A continuación realizamos una descripción de los **signos clave** para la adecuada sospecha.

Iniciamente, los signos clave para la sospecha se basan en la observación detallada de la persona:

1. **Rasgos faciales:** toscos, hipomimia, boca abierta, diplejia facial (parálisis bilateral), macroglosia (Duchenne), ptosis palpebral.
2. **Piel:** queloides, pápulas de Gottron (Dermatomiositis), eritemas.
3. **Contracturas:** artrogriposis congénita, distrofias.
4. **Insuficiencia respiratoria:** respiración paradójica en AME, miopatías, S. miasténicos.
5. **Tórax campaniforme:** AME.
6. **Escoliosis.**
7. **Pies cavos, manos en garra:** neuropatías, miopatías distales.
8. **Hipo/hipertrofias musculares:** la atrofia muscular suele acompañar a la debilidad. También se puede observar hipertrofia en enfermedades neuromusculares, como en las miotonías o pseudohipertrofia en la enfermedad de Duchenne.

Una vez confirmado o descartado la presencia de los hallazgos anteriores, al realizar la exploración física debemos buscar los siguientes:

- **SIGNOS GUÍA:**

HIPOTONÍA Y DEBILIDAD

Los signos fundamentales de la enfermedad neuromuscular son la disminución del tono muscular, la debilidad y la disminución o ausencia de los reflejos osteotendinosos.

- La **debilidad** se define como la disminución de la fuerza en uno o más músculos. El grado de fuerza se puede clasificar según una escala numérica:

0. No contracción ni movimiento.
1. Contracción sin movimiento.
2. Movimiento pero no en contra de la gravedad.
3. Movimiento contra gravedad.
4. Movimiento contra gravedad y contra resistencia.
5. Fuerza normal.

En la mayoría de los casos de enfermedad neuromuscular, la enfermedad suele ser progresiva y conduce a un aumento de la debilidad y discapacidad a lo largo de la vida del paciente.

La debilidad proximal (recordar, por ejemplo, la maniobra de Gowers para los miembros inferiores) orientará el diagnóstico a una enfermedad del músculo o del asta anterior (ver clasificación expuesta al inicio del capítulo), mientras que si la disminución de la fuerza predomina a nivel distal, es probable que nos encontremos ante una neuropatía o miopatías distales.

No debemos olvidar, la existencia de ptosis palpebral o parálisis óculomotora, que son propias de síndromes miasténicos, miopatías congénitas o enfermedades mitocondriales. La existencia de una parálisis facial se relaciona con síndromes miasténicos, miopatías congénitas o distrofia miotónica de Steinert.

- La **hipotonía** es la presencia de un tono muscular disminuído. El tono muscular es la resistencia que ofrece el músculo a su movimiento pasivo. En neonatos es la principal manifestación de la enfermedad neuromuscular.

Si exploramos un tono muscular disminuído en nuestro/a paciente deberemos cuestionarnos si el origen del problema se encuentra en el Sistema Nervioso Central o, por el contrario, si nos encontramos ante una posible enfermedad neuromuscular, de origen periférico. Un dato importante a señalar, es que la presencia de hipotonía en neonatos, en la mayoría de las ocasiones se relaciona con un origen central. Aun así, no debemos pasar por alto la posibilidad de que estemos ante un cuadro de enfermedad neuromuscular. A continuación se expone una tabla aclaratoria para facilitar este interrogante planteado.

Hallazgo de hipotonía	Origen central	Origen periférico
Debilidad asociada (disminución de fuerza)	No	Sí
Reflejos osteotendinosos	Normales o exaltados	Disminuidos o ausentes
Espasticidad	Sí	No
Atrofia muscular	No	Sí o no
Fasciculaciones	No	Sí o no
Retraso desarrollo, epilepsia...	Frecuente	Infrecuente

Tabla 5. Diagnóstico diferencial entre hipotonía de origen central y periférico. Elaboración propia.

FATIGABILIDAD/INTOLERANCIA AL EJERCICIO

La fatigabilidad es la debilidad muscular ante un ejercicio repetido. Se encuentra en miopatías, principalmente en miastenia.

SENSIBILIDAD/CALAMBRES/MIALGIAS

Puede estar alterada en las neuropatías.

TRASTORNOS DE LA MARCHA

- El/la niño/a con **marcha atáxica** y en **steppage** presenta el pie caído y una elevación de la rodilla causada por una debilidad distal de miembros inferiores. Es propia de neuropatías periféricas o miopatías distales.

- El/la paciente con **marcha basculante** debido a una debilidad proximal, junto a **hiperlordosis** y **marcha de puntillas**. Es característica de miopatías proximales o AME tipo III.

HIPO/ARREFLEXIA

Los reflejos osteotendinosos se encuentran **muy disminuidos** en enfermedades del asta anterior o neuropatías, y **disminuidos o normales** en miopatías y miastenias.

ESCÁPULA ALADA

Sugiere debilidad o atrofia de la cintura escapular.

FENÓMENO MIOTÓNICO

Se define como la dificultad para relajar la musculatura. Este fenómeno empeora con el

frío o con el reposo tras haber realizado ejercicio. Es característico de la distrofia miotónica de Steinert y algunas canalopatías. Podemos observar este fenómeno, por ejemplo, en cara, lengua o manos.

TEMBLOR DISTAL DE MANOS

Característico en AME o neuropatías.

FASCICULACIONES LINGUALES

Signos de denervación AME, neuropatías o Enfermedad de Pompe.

RIGIDEZ ESPINAL. HIPERLAXITUD ARTICULAR

Distrofias musculares.

SÍNTOMAS SENSITIVOS

Hormigueos, acorchamiento...

SÍNTOMAS AUTONÓMICOS

Estreñimiento, incontinencia, palpitaciones.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

De manera general, la detección de niveles de CK 3 veces por encima del límite superior de la normalidad nos deben poner en alerta para realizar una derivación rápida al neuropediatra.

Las enzimas GOT y GPT también se elevan en enfermedad neuromuscular, ya que también están presentes en el músculo.

Otras pruebas complementarias que se solicitarán desde la Consulta de Neuropediatría serán: electromiograma y estimulación repetitiva, biopsia muscular, pruebas de imagen como ecografía o resonancia magnética.

En la consulta de Genética Clínica se orientará el estudio genético adecuado (estudios de arrays CGH, MLPA, secuenciación Sanger o estudio de NGS mediante paneles dirigidos o estudio de exoma).





ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONNECTIVO

Juan Diego Gallardo Sánchez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Santiago Tolosa Álvarez

Médico Residente de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijierro Amador

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Las enfermedades hereditarias del tejido conectivo (EHTC), comprenden un amplio grupo de enfermedades en las cuales la matriz del colágeno, se encuentra afectada en numerosos órganos y sistemas, incluyendo el cardiovascular, ocular, esquelético, piel o pulmones. Hasta la fecha, se encuentran descritas más de 200 enfermedades en este grupo, incluyendo la enfermedad de Marfan y relacionadas (EM), el síndrome de Ehlers-Danlos (ED), la Osteogénesis Imperfecta o la Cutis Laxa, entre otras.

ENFERMEDAD DE MARFAN

Descrita en primer lugar en 1896 por Antoine Bernard Jean Marfan, la EM afecta aproximadamente a 1-5 por cada 10.000 individuos, por igual en ambos sexos y con distribución universal, siendo una de las más prevalentes dentro de las EHTC.

La Enfermedad de Marfan presenta una clínica similar con otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo (EHTC). Diferenciarlas correctamente es un hecho fundamental para iniciar el abordaje adecuado de los pacientes.

FISIOPATOLOGÍA: la causa genética principal en la EM son las mutaciones patogénicas en el gen FBN1. Este gen codifica una glicoproteína (profibrilina 1) que se convierte en fibrilina-1, proteína estructural de la matriz extracelular y ampliamente distribuida. Se han descrito más de 2.000 variantes patogénicas diferentes en FBN1, y principalmente variantes missense, la mayoría causantes afectando a residuos de cisteína. Habitualmente, la EM sigue un patrón de herencia autosómica dominante y es causada por mutaciones heterocigóticas, tratándose en el 25% los casos, de mutaciones de novo. La EM, presenta una alta variabilidad fenotípica, no existiendo en la mayoría de los casos, una correlación geno-fenotípica definida.

CLÍNICA

- **SIGNOS GUÍA:** manifestaciones cardiovasculares, oculares y esqueléticas, que incluyen la dilatación, disección y/o ruptura aórtica a nivel de los senos de Valsalva, y se asocian con su mortalidad prematura.

La EM presenta una afectación multisistémica, presentando una alta variabilidad de signos y síntomas, tanto a nivel de su presencia como de su severidad. Los principales, se incluyen en los siguientes sistemas:

- **Sistema esquelético:** conjunto de peculiaridades que llamamos hábito marfanóide, caracterizado por aracnodactilia, deformidad del pectum, escoliosis, deformidad del retropié, protrusión del acetábulo, elongación de las extremidades y facies típica.

- **Sistema ocular:** la característica más prominente es la luxación de cristalino (en aproximadamente el 50% de los casos), pudiendo aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, así como la miopía magna. También pueden presentar anomalías en los compartimentos corneales, aumento axial de la longitud del globo ocular, y ambliopía, cataratas y glaucoma.

- **Sistema cardiovascular:** es la causa principal de morbimortalidad en la EM. Incluye dilatación de la raíz aórtica (70-80%) al nivel de los senos de Valsalva y disección secundaria y prolapso de la válvula mitral. Otras alteraciones incluyen: dilatación de la arteria proximal pulmonar principal, calcificación del anillo mitral.

- **Otras manifestaciones:** ectasia dural, ensanchamiento del saco dural y el canal espinal a veces con afectación de las raíces nerviosas que puede ocasionar lumbalgia, cefalea, debilidad, y disminución de la sensibilidad, a veces dolor rectal y púbico; episodios de neumotórax y/o presencia de bullas pulmonares; y estrías en la piel, principalmente en áreas inusuales.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de la EM incluyendo diagnóstico diferencial con varias de sus enfermedades relacionadas, están establecidos en la Nosología revisada de Ghent (2010). En ellos, cobra una especial importancia la presencia de antecedentes familiares y la presencia de variantes patogénicas en el gen FBN1.

Los puntos cardinales a nivel clínico son la afectación de la raíz aórtica y la subluxación del cristalino. La medición de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva se normaliza a Z-score. De igual forma, en base a la presencia del resto de manifestaciones sistémicas características de la EM, se obtiene un score sistémico, que se tiene en cuenta en los criterios. Estos criterios tienen en consideración el diagnóstico en niños/as, definiendo el concepto de “enfermedad del tejido conectivo inespecífica”, para pacientes jóvenes sin historia familiar, score sistémico <3.

TRATAMIENTO

El pronóstico del paciente depende de la gravedad de su patología cardiovascular. Este hecho va a depender, en gran parte, de un adecuado seguimiento y manejo clínico del paciente, que incluye:

- **Cirugía profiláctica:** la medición de la raíz aortica a nivel de los senos de Valsalva mediante ecocardiografía transtorácica, es clave en el seguimiento de la afectación cardiovascular. El TAC y la RNM, pueden ser de ayuda para el diagnóstico y para el seguimiento, sobre todo en pacientes con cirugía aórtica que necesiten monitorización estrecha. El riesgo de disección se correlaciona con el diámetro de la raíz de la aorta, por lo que la cirugía profiláctica (Bono-Bentall o Young, con o sin sustitución valvular aórtica), debe considerarse en diámetros de la raíz de la aorta desde los senos de Valsalva superiores 50 mm. Otras indicaciones incluyen: historia familiar de disección precoz, crecimiento aórtico >5mm/año, severidad de regurgitación aórtica, asociación mitral, disfunción ventricular, planificación de embarazo (>40 mm.) o deseo de operación sin válvula. En pacientes con Loews-Dietz, se aconseja realizar la cirugía profiláctica con dilataciones de 45 mm y se desaconseja el embarazo en mujeres afectas. El arco aórtico, el ostium coronario y la aorta descendente pueden afectarse posteriormente, indicando cirugía electiva si es sintomático, si el crecimiento es >5-10 mm/año o el diámetro >55 mm.
- **Tratamiento farmacológico:** se aconseja el uso de antihipertensivos para prevenir la dilatación aórtica. Se suele emplear betabloqueantes como el Propranolol o Atenolol (si mejora cumplimiento), para conseguir FC 110 lpm en ejercicio. En caso de contraindicación de betabloqueantes, se sugiere Losartán. Se aconseja profilaxis de endocarditis si tienen prolapso mitral o cirugía.
- **Cambios en el estilo de vida:** Se aconseja restricción del ejercicio extenuante.
- Se debe realizar consejo genético en todas las parejas con deseo de descendencia.
- Embarazo y puerperio es un periodo de alto riesgo para disección y rotura aórtica en mujeres con EM. El riesgo de ruptura aumenta al 10% en mujeres con diámetros >40 mm. En el embarazo se recomienda Labetalol o Metoprolol, en lugar de Atenolol, que parece disminuir el crecimiento fetal.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), incluye un grupo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo caracterizadas por hipermovilidad articular, hiperextensibilidad cutánea y fragilidad tisular.

FISIOPATOLOGÍA: La mayoría de los subtipos de SED se deben a mutaciones de los genes COL5A1, COL5A2 y COL3A1. Los dos primeros son responsables de la síntesis del colágeno tipo V y el último de la síntesis del colágeno tipo III. También existen formas de Ehler-Danlos relacionadas con mutaciones en los genes COL1A1 y COL1A2, que se encargan de la síntesis del colágeno tipo I.

CLÍNICA

- **SIGNOS GUÍA:** diferentes expresiones de hiperlaxitud articular/cutánea y fragilidad de los tejidos, que incluyen:

- **Hipermovilidad/Hiperlaxitud articular:** es una de las manifestaciones más características de estos síndromes, aunque su existencia no se asocia en todos los casos a patología, ya que el 10% de la población general cumple criterios de hiperlaxitud articular sin patología asociada. Para evaluar la hipermovilidad articular, se utilizan las escalas de Beighton y la de Brighton, que permiten la exploración de otras articulaciones, y consecuencias clínicas de la hiperlaxitud en el aparato locomotor como luxaciones, esguinces...

- **Hiperextensibilidad de la piel:** se manifiesta como piel suave, delgada, laxa, venas prominentes, hematomas espontáneos o ante el mínimo traumatismo, estrías, cicatrización anómala, etc. La elasticidad de la piel debe ser medida pellizcando la superficie volar en la zona media del antebrazo, considerándose hiperextensible: 1.5 cm. en parte distal de antebrazo y dorso de la mano, y 3 cm. en el cuello, codos y rodillas.

- **Fragilidad de los tejidos:** hernias, prolapso uterino o rectal, venas varicosas, prolapso de la válvula mitral, miopía... En el EDS vascular, la afectación predominante es vascular tanto arterial como venosa y la fragilidad general de los tejidos.

Otras manifestaciones clínicas características de los diferentes subtipos como afectación corneal, muscular, esquelética específica, periodontal, disautonomía, fatiga crónica y sintomatología digestiva.

Aunque estas manifestaciones definen el síndrome, por su frecuencia en personas adultas, se puede definir dos fenotipos, que pueden ser de ayuda para el diagnóstico:

- **Fenotipo hiperlaxitud articular:** se caracteriza por múltiples síntomas articulares (en parte descritos en los criterios de Brighton), y sistémicos (gastrointestinales, genitourinarios, neuropsiquiátricos y cardiovasculares con disautonomía y taquicardia inapropiada). Se debe diferenciar de la hiperlaxitud no patológica, siendo los diagnósticos más frecuentes SED tipo clásico, tipo hiper móvil y clásico-like, overlap Osteogenesis imperfecta.

- **Fenotipo hiperlaxitud vascular:** asocia menos sintomatología de hiperlaxitud articular, piel menos elástica y en algunos casos acrogérica, siendo más frecuentes las manifestaciones graves de fragilidad tisular (neumotórax, dehiscencia de suturas, disecciones arteriales con o sin aneurismas previos).

DIAGNÓSTICO

Tras la sospecha clínica, podemos aplicar los criterios de Malfait de 2017, que consta para todos los subtipos de unos criterios mayores, otros menores, y unos criterios mínimos para el diagnóstico y confirmación molecular.

Ante sintomatología compatible se aconseja la evaluación de los diferentes subtipos de la enfermedad, y descartar los subtipos más severos, sobre todo en pacientes con antecedentes familiares de afectación vascular sin diagnóstico previo.

En el caso de SED tipo hiper movilidad su diagnóstico es clínico, ya que es el único subtipo en el que no se ha encontrado el gen responsable, debiendo cumplir todos los criterios diagnósticos que se proponen y excluir otras enfermedades que pudieran compartir fenotipo, incluido: otros tipos de SED y otras colagenopatías.

En el caso del SED vascular los criterios incluyen las principales manifestaciones clínicas de esta enfermedad con herencia autosómica dominante, que se caracteriza por manifestaciones secundarias a la fragilidad tisular, que condicionan su peor pronóstico vital, siendo muchas de ellas características de este subtipo, y en el que las manifestaciones

vasculares aparecen en el 25% como primer episodio en por la sospecha clínica (por ejemplo, en el subtipo vascular). La confirmación diagnóstica se realiza mediante estudio genético dirigido con NGS (Next-Gen Sequencing) y/o Sanger y en formas con clínica compartida sobre todo con hábito marfanoide incompleto que precisan diagnóstico diferencial con otras enfermedades del colágeno, se recomienda la realización de exoma dirigido con un grupo de genes que incluyan FBN1, TGFB1, TGFB2, SMAD3, ACTA2, MYLK, ACTA2, MYH11, COL3A1, SLC2A10 y COL1A1.

TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES

Aunque la calidad de vida, por las manifestaciones articulares y sistémicas, es en general mala en la mayoría de los subtipos, el pronóstico vital es parecido a la población general en los subtipos más frecuentes, siendo peor en las formas autosómicas recesivas de diagnóstico en la infancia, y sobre todo, en las formas con afectación vascular y tisular, como el subtipo vascular, que tiene una supervivencia media de 40-50 años. Se aconseja evitar el embarazo en mujeres afectas de la forma vascular, así como la realización de consejo genético en las formas más severas.

- **Tratamiento:**

- Sintomático con cuidados específicos para la piel y de protección articular y rehabilitación, cirugía ortopédica en algunas de las manifestaciones y tratamientos sintomáticos tanto para el dolor como para las manifestaciones autonómicas que son muy frecuentes en estos/as pacientes así como las digestivas.

- **Recomendaciones pacientes con SED tipo vascular:**

- Seguimiento en centro asistencial cercano al lugar de residencia del paciente, el cual, debe disponer de todos los protocolos de actuación en situación de urgencias con coordinación con Centro especializado (al menos anual).

- Evitar gastroscopia, enema opaco, arteriografía, punciones arteriales que pueden desencadenar una complicación vascular o digestiva. Evitar cirugías, por el alto riesgo de complicaciones postquirúrgicas y vasculares, salvo urgencias vitales, y en este caso extremar precauciones y consultar con centro experto. Contraindicada colonoscopia.

- Iniciar tratamiento con Celiprolol (100 - 400 mg cada 12 horas), ya que parece retrasar la aparición de complicaciones sobre todo vasculares y mejorar la supervivencia.

- Realización de RNM/TAC vascular sobre una base periódica, con evaluación de técnicas endovasculares/stent/cirugía abierta.
- Historia pormenorizada con: consejo genético, recomendaciones ginecológicas específicas, recomendaciones quirúrgicas, recomendaciones anestésicas, recomendaciones actividades deportivas, recomendaciones cuidados de la piel.

SÍNDROMES RELACIONADOS CON ENFERMEDAD DE MARFAN

En pacientes con clínica típica (dilatación/disección de la aorta ascendente y luxación del cristalino), se recomienda la realización de paneles genéticos por secuenciación de nueva generación (NGS) en personas con manifestaciones clínicas atípicas, las cuales se encuadran en los llamados “síndromes relacionados”, y así ayudar al diagnóstico familiar y exclusión de otras patologías con solapamiento.

Síndromes con afectación cardiovascular:

- **Fenotipo MASS:** dilatación aórtica límite, sin eventos cardiovasculares severos, y manifestaciones esqueléticas. Autosómica dominante, a veces por mutaciones en FBN1.
- **Síndrome Prolapso de válvula mitral:** esporádica o autosómica dominante, a veces por mutaciones en el FBN1.
- **Válvula bicúspide aórtica.**
- **Síndrome Loeys-Dietz:** triada de tortuosidad arterial, aneurismas y disecciones fuera de la aorta con alto riesgo de rotura a edades tempranas; hipertelorismo y úvula ancha o bífida o paladar hendido. Autosómica dominante, causada por afectación de los genes TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2 o TGFB3.
- **Síndrome de Ehlers-Danlos vascular o tipo IV:** dilatación y ruptura arterial espontánea así como neumotórax. Autosómica dominante por mutaciones en el gen COL3A1 o COL1A1.
- **Síndrome de tortuosidad arterial:** se caracteriza por tortuosidad severa, estenosis y aneurismas de la aorta y arterias de mediano calibre, así como manifestaciones esqueléticas.
- **Síndrome de aneurisma torácico y disección familiar:** dilatación y disección aórtica con manifestaciones esqueléticas variables. Autosómica dominante con baja penetrancia y expresión variable.

Síndromes con afectación ocular:

- **Ectopia lentis Familiar:** luxación de cristalino con manifestaciones esqueléticas de Marfan, sin alteración cardiovascular. Autosómica dominante por mutaciones en el FBN1 y formas recesivas causadas por mutaciones en el LTBP2 y ADAMTSL4.
- **Síndrome de Weill-Marchesani:** luxación del cristalino, miopía magna, cataratas y alteraciones esqueléticas similares a Marfan, con baja estatura. Autosómica dominante por mutación del gen FBN1 y recesiva con afectación del ADAMTSL10.
- **Homocistinuria:** metabopatía que incluye retraso mental, trombosis, manifestaciones esqueléticas marfanoides y baja frecuencia de ectopia lentis. Se puede excluir por análisis de aminoácidos en orina.
- **Síndrome de Stickler:** hábito marfanoide y afectación ocular (subluxación poco habitual), pero con degeneración vítrea, glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina. Mutación en el gen COL2A1, COL11A2 y COL11A3.

Síndromes con afectación sistémica/musculoesquelética:

- **Síndrome de Beals o Aracodactilia contractural congénita:** autosómica dominante por mutación en FBN2, y caracterizada por hábito marfanoide, aracnodactilia, contracturas en las articulaciones mayores y baja estatura.
- **Síndrome de Shprintzen-Goldberg:** rasgos sistémicos marfanoides con una alta incidencia de retraso cognitivo y baja frecuencia de enfermedad vascular.
- **Síndrome de Lujan-Fryns:** asociado al cromosoma X. Incluye hábito marfanoide, retraso mental, dismorfia facial y alteraciones en el comportamiento.
- **Síndrome CATSHL:** acrónimo de campilodactilia, alta estatura y pérdida de audición.





SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

Francisco Javier Monreal Perriñez

FEA de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz

Agustín Pijerro Amador

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS Y AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) son un conjunto de patologías que se caracterizan por la aparición de fenómenos inflamatorios recurrentes (fiebre, poliartralgias-poliartritis, serositis...) sin que exista infección, tumor o patología autoinmune aparente. Como consecuencia de dichos fenómenos inflamatorios, los/as pacientes que las padecen pueden acabar desarrollando una amiloidosis sistémica.

Esta autoinflamación "clásica" está mediada por la acción patogénica de los inflamomas. De acuerdo a ello, podemos dividirlos en dos grandes grupos: las fiebres periódicas hereditarias (fiebre mediterránea familiar -FMF-, síndrome periódico asociado al receptor 1 del factor de necrosis tumoral-TRAPS-, y síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica -HIDS-), y las persistentes (síndromes periódicos asociados a criopirina -CAPS-).

Además de estas entidades, también podemos considerar dentro de estas patologías, a otras en las que no existe alteración del inflamoma si no de otras moléculas, pero que provocan una clínica similar a las primeras. Así, están descritas: ubiquitinopatías (como la haploinsuficiencia de A20-HA20-, el síndrome autoinflamatorio ligado al X por defecto E1 y desarrollo de vacuolas -VEXAS-,...) las interferonopatías (como el síndrome de Aicardi-Goutières y el síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura -CANDLE-) y el déficit de la adenosindeminas 2 (DADA2).

La mayoría de estas entidades tienen un sustrato genético (monogénicas), pero algunas de ellas son adquiridas, como el síndrome de Schnitzler, el síndrome de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía (PFAPA), la artritis idiopática juvenil sistémica y la enfermedad de Still.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

- **SIGNOS GUÍA:** fiebre recurrente, dolor abdominal y articular y rash.

Tiene una prevalencia global que ronda los 1-5/10.000, aunque existen poblaciones con una prevalencia más alta (judíos no asquenazís, turcos, armenios y árabes). Aunque la mayoría de pacientes comienzan a presentar clínica en edad pediátrica, hasta en el 25% de los casos esta puede iniciarse en la edad adulta.

FISIOPATOLOGÍA: en la Fiebre Mediterránea Familiar, al igual que en otras inflamomasopatías, aparecen mutaciones en el gen MEFV, que participa en la regulación de la producción de Interleukina 1beta. Se produce un aumento en la secreción de este mediador de la inflamación, que tiene actividad proinflamatoria y pirógena, desencadenando la respuesta inflamatoria sistémica.

CLÍNICA: como ya hemos dicho, la clínica suele empezar en la infancia y el rasgo clínico más común es la aparición de fiebre recurrente. Cuando aparece en la edad adulta, generalmente se trata de casos más leves o larvados en los que el componente inflamatorio tiene menor intensidad.

Junto con la fiebre, los pacientes presentan: manifestaciones cutáneas (rash, exantema, urticaria), serositis (peritonitis, pericarditis, pleuritis), afectación ocular (conjuntivitis, edema palpebral), artralgias-artritis y mialgias. También pueden presentar síntomas digestivos (dolor abdominal y diarrea), alteraciones neurológicas (trastornos del sueño, dificultad para la concentración) y en la exploración física podemos encontrar adenopatías, periféricas.

Esta clínica se presenta en forma de brotes o crisis. Pueden actuar como precipitantes de las crisis la menstruación, el frío, un proceso infeccioso...

En la analítica encontraremos elevación de los reactantes de fase aguda, aunque este hecho es bastante inespecífico.

A largo plazo, una complicación importante que hay que conocer para detectarla lo antes posible, es la aparición de Amiloidosis sistémica. Igualmente se debe considerar a estos procesos como protrombóticos, por lo que debemos vigilar la aparición de trombosis venosas (más frecuentes) o arteriales en estos/as pacientes.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de la FMF se basa en la clínica y en la historia familiar. No existe ningún biomarcador específico y el aumento de los reactantes de fase aguda que podemos observar, como ya se ha dicho, resulta muy inespecífico.

El estudio genético se basa en el hallazgo de mutaciones patogénicas en el gen MEFV.

TRATAMIENTO

Las crisis se pueden tratar con corticoides sistémicos a dosis altas (1-2mg/kg/d), los AINEs no suelen ayudar. Pero debemos evitar tratar sólo las crisis. El tratamiento de fondo ayuda a disminuir el número de crisis, su intensidad, así como a disminuir el riesgo de desarrollar Amiloidosis secundaria. Para ello, el fármaco de elección es la colchicina.

El 60% de los/as pacientes con FMF responden a la toma de 1-1,5 mg/día de colchicina. Un 30% pueden tener respuesta parcial, y se pueden beneficiar de progresar la dosis hasta los 2-2,5 mg/día. Sólo un 5-10% tienen resistencia a esta droga, y en ocasiones es por falta de cumplimiento intercrisis.

Cuando la colchicina no es suficiente, podemos emplear fármacos anti-interleukina 1 como son anakinra y canakinumab.

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA

- **SIGNOS GUÍA:** cuadro de neuropatía sensitivo-motora progresiva ascendente y simétrica, con historia familiar, disfunción autonómica precoz, clínica gastrointestinal o urogenital, cardiológica, anomalías renales y/o anomalías oculares.

Clásicamente se consideraba una enfermedad exclusivamente neurológica (Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) o enfermedad de Andrade), pero actualmente se reconoce como un tipo de amiloidosis sistémica, de carácter multiorgánico, producida por variantes patogénicas en el gen de la transtiretina (TTR), una proteína plasmática cuya falta de aclaramiento ocasiona depósitos extracelulares de amiloide en el sistema nervioso periférico y corazón, principalmente. Se trata de una enfermedad rara, con incidencia y prevalencia casi desconocidas (se estiman 10.000 casos en el mundo) y un patrón de herencia autosómico-dominante con penetrancia variable. Se han descrito casos esporádicos y focos endémicos, siendo España el quinto país con más casos tras Portugal, Suecia, Japón y Brasil. Mallorca y Valverde del Camino (Huelva) son los focos endémicos nacionales más importantes, con una prevalencia estimada de 1-3 casos/500 habitantes y un creciente número de portadores asintomáticos. Debuta generalmente a partir de la tercera década de la vida, con variaciones en forma y momento de presentación.

FISIOPATOLOGÍA: la TTR es una proteína plasmática transportadora de retinol que se sintetiza principalmente en hígado (y en menor medida en corazón, retina y plexos coroideos).

Las mutaciones en el gen codificante (cromosoma 18q) provocan una alteración morfológica que la hace inestable, dividiéndose el tetrámero original en monómeros precursores del material amiloide, que se deposita en los órganos produciendo su disfunción. Existen descritas más de 120 mutaciones de la TTR, siendo la más frecuente, la sustitución de valina por metionina en posición 30 (Val30Met). La relación genotipo-fenotipo le confiere amplia heterogeneidad clínica y alélica, observándose casos más graves en varones con transmisión materna de la mutación, debido al fenómeno de anticipación.

CLÍNICA: de forma simplificada, se establecen **tres fenotipos clínicos: neurológico, cardíaco y mixto**. La polineuropatía se subdivide en tres Estadios de Coutinho, siendo: I el paciente autónomo, II el parcialmente dependiente, y III el gran dependiente. Puede tener presentación precoz (antes de los 50 años) o tardía. Además, estos fenotipos pueden presentar variaciones dependiendo de si procede de un foco endémico (normalmente debut precoz, con clínica de polineuropatía y disautonomía), o de si se trata de un caso esporádico (debut en anciano, clínica cardíaca).

En función de la afectación orgánica observamos:

- **S.N. PERIFÉRICO** (45-100% casos): es lo más característico. Aparece una **polineuropatía axonal, sensitivo-motora, ascendente, simétrica y progresiva**. Comienza con clínica de parestesias, dolor, calambres, alteración termoalgésica, hasta progresar a afectación motora y propioceptiva. Es muy frecuente la presencia de **síndrome del túnel carpiano** (25%) severo y bilateral. En cuanto a la **disautonomía** (60%), destacan el ortostatismo, hipoglucemias, disfunción eréctil, y alteraciones de la sudoración.
- **S.N. CENTRAL** (31% casos): en fases evolucionadas el depósito de amiloide en meninges y corteza cerebral puede ocasionar ictus, hemorragias, convulsiones, trastornos del movimiento, etc.
- **CORAZÓN** (25-96% casos): es típica la hipertrofia ventricular (con disfunción diastólica) y la alteración del sistema de conducción (bloqueos, arritmias), siendo la disfunción valvular y vascular más raras.
- **APARATO DIGESTIVO** (60-80% casos): la disautonomía provoca alteraciones de la motilidad gastrointestinal. También se observa gastroparesia, vómitos, pérdida de peso y cuadros malabsortivos.
- **RIÑÓN** (20% casos): en fases avanzadas aparece proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal. La alteración del índice albúmina/creatinina puede ser un signo precoz.
- **GENITOURINARIO** (60-80% casos): la disautonomía ocasiona vejiga neurógena, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada y dispareunia.

- **AFECTACIÓN OCULAR** (17-20% casos): queratoconjuntivitis seca, cataratas, glaucoma, defectos pupilares (pupila en "iris festoneado"), depósitos a nivel vítreo, desprendimiento de retina y ceguera.

En resumen, debe sospecharse ante un **cuadro de neuropatía sensitivo-motora progresiva ascendente y simétrica, si además presenta uno o varios de los siguientes**: antecedentes familiares, disfunción autonómica precoz, clínica gastrointestinal o urogenital, pérdida de peso variable, clínica cardiológica (HVI, arritmias, bloqueos o miocardiopatía), anomalías renales y/o anomalías oculares. A veces existe solo afectación cardíaca en contexto de formas tardías de la enfermedad.

Inicio precoz	Inicio tardío
< 50 años.	> 50 años.
Historia familiar frecuente (90%).	Infrecuente (<50%).
Curso rápido.	Insidioso.
Pérdida de peso.	Infrecuente.
PNP sensitivo-motora.	PNP sensitiva.
Marcada disautonomía.	Leve disautonomía.
Afectación cardíaca tardía.	Temprana y frecuente.
Portugal, Japón, Brasil, España.	Suecia, Francia, Italia, Alemania.

Tabla 6. Elaboración propia.

DIAGNÓSTICO

Constituye un reto para el/la clínico por su amplio **diagnóstico diferencial** con otras polineuropatías axonales: tóxico-metabólicas (diabetes mellitus, hipotiroidismo, porfiria, alcohol, déficit de vitamina B12, hepatopatía crónica, urémica, metales pesados), farmacológicas, por enfermedades de depósito (Fabry), disimmunes (celiaquía, Sjögren, CBP), por otras amiloidosis (primaria y senil sobre todo), infecciosas (lepra, VIH, sífilis..), paraneoplásicas y polineuropatías con presentación atípica (Charcot-Marie-Tooth).

El diagnóstico se basa en tres pilares: clínica, genética y biopsia compatible.

1. Sospecha clínica y pruebas complementarias compatibles: ENG para la polineuropatía o ecocardiografía y RMN para evidenciar el amiloide cardíaco.

2. Test genético: secuenciación completa del gen de la TTR.
3. Biopsia, principalmente grasa abdominal y glándula salival, con presencia de amiloide (inmunohistoquímica con tinción rojo congo positivo y birrefringencia verde manzana bajo la luz polarizada).

Por tanto, si existe sospecha clínica, se solicitará un estudio genético. Confirmada la mutación de la TTR se procederá a la confirmación del depósito de amiloide mediante biopsia. Si el paciente pertenece a un área endémica, la sospecha clínica y mutación de la TTR son suficientes para diagnosticarlo. Se recomienda screening genético familiar para diagnóstico precoz en portadores asintomáticos.

TRATAMIENTO

Sin el tratamiento específico, el pronóstico de supervivencia no supera los 10 años.

1. Tratamiento para control de síntomas: principalmente dolor neuropático, síndrome del túnel del carpo, ortostatismo, arritmias, dismotilidad intestinal... etc.

2. Tratamiento específico de la enfermedad: inicialmente, solo existía el trasplante hepático para control de la síntesis de TTR. Actualmente, existen fármacos que actúan estabilizando la molécula de TTR y evitando su degradación en monómeros (**tafamidis**, con indicación en polineuropatía y amiloidosis cardíaca). Más novedosos son los fármacos que actúan como silenciadores génicos, inhibiendo la síntesis hepática de TTR: **patisiran** intravenoso e **inotersen** subcutáneo, eficaces en cardiopatía y polineuropatía I y II (en estadio III se opta por manejo paliativo). La eliminación de los depósitos tisulares de amiloide, se ha intentado mediante combinaciones de doxiciclina y sales biliares (ácido tauroursodeoxicólico), anticuerpos monoclonales frente a TTR y proteína sérica del amiloide, con resultados poco satisfactorios. Afortunadamente están en marcha ensayos clínicos con nuevos estabilizadores y silenciadores génicos de segunda generación, a la espera de resultados.





RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Lourdes Panduro Romero

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Pilar Méndez Pérez

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO/DISCAPACIDAD INTELECTUAL

La discapacidad intelectual (DI) (previamente conocida como retraso mental), y el retraso global del desarrollo (RGD), forman parte de los trastornos del neurodesarrollo. Según el DSM-V, la discapacidad intelectual (DI) no abarca únicamente un déficit en el funcionamiento intelectual, sino que también implica una alteración en las habilidades adaptativas, divididas en conceptuales, sociales y prácticas. El trastorno se inicia durante el periodo de desarrollo (previamente se especificaba “antes de los 18 años”). Los nuevos criterios de gravedad de la DI se definen por las alteraciones adaptativas, ya que esto es lo que determina el nivel de apoyo o asistencia que requerirá la persona, aunque sigue existiendo una clasificación en función del cociente intelectual (CIT), instrumento creado por Binet en 1905, que establece un valor teórico medio poblacional (puntuación típica de 100) y admite que la inteligencia tiene una distribución normal entre la población. De esta forma, se establecen diferentes grados de gravedad: funcionamiento intelectual límite (CIT 70-85), DI leve (CIT 50-70), DI moderada (CIT 35-50), DI grave (CIT 20-35) y DI profunda (CIT <20). Cuanto menor es el CIT, menor es la validez de la prueba.

En menores de 5 años, la evaluación sistemática del nivel intelectual y de las habilidades adaptativas es poco fiable, por lo que se habla de retraso global del desarrollo (RGD), que implica un retraso en, al menos, dos áreas de desarrollo: motricidad fina-gruesa, lenguaje, sociabilidad, cognición y actividades de la vida diaria. Este término implica la necesidad de reevaluar la categoría después de un periodo de tiempo.

Cabe mencionar que el concepto de “retraso madurativo”, ampliamente utilizado, no está incluido en las clasificaciones DSM-V ni CIE 11, y debe usarse con cautela, ya que puede dar a entender a la familia de que se trata de un “problema banal, que va a desaparecer con el tiempo”. Esto puede suponer un retraso diagnóstico, y lo que es más importante, un retraso en el inicio de una intervención terapéutica individualizada. Es importante estar alerta ante un retraso en el desarrollo psicomotor, aunque no se establezca un diagnóstico definitivo de trastorno del neurodesarrollo, ya que una detección e intervención tempranas podría mejorar el pronóstico independientemente de la causa.

Actualmente, se estima que la incidencia de RGD en niños/as menores de 5 años es de 1-3%. De forma similar, los estudios de incidencia de DI, aunque varían dependiendo de los criterios diagnósticos y los métodos de valoración empleados, estiman una incidencia de 1-3%.

Las etiologías del RGD/DI son muy numerosas; la causa puede ser congénita (mayoritariamente) o adquirida, y según las diferentes series se estima que en un 23-78% de los

pacientes con RGD/DI no se encuentra una causa definida (la variabilidad depende del área geográfica y del grado de severidad del retraso, de manera que en DI grave se encuentra una etiología definida hasta en el 80% de los casos).

La búsqueda etiológica está justificada por múltiples motivos, entre ellos: identificar posibles tratamientos específicos (enfermedades metabólicas), establecer un pronóstico, prevenir posibles complicaciones asociadas, proporcionar consejo genético a la familia y concluir los estudios diagnósticos evitando pruebas innecesarias.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Anamnesis y exploración física

Es el primer paso, fundamental en la búsqueda de un diagnóstico etiológico para el RGD/DI. La sistemática ya está detallada anteriormente (ver capítulo 2, Anamnesis y Exploración física), y es importante hacer hincapié en una exploración neurológica que recoja ordenadamente las posibles alteraciones del psiquismo, motricidad, equilibrio, vías piramidales o sistema nervioso periférico. En el caso de un/a lactante, puede ser útil utilizar una escala del desarrollo, como la tabla de Haizea-Levant. Las principales guías diagnósticas recomiendan también una evaluación sensorial de vista y oído por parte de los/as especialistas indicados.

La exploración física puede determinar una serie de claves diagnósticas (ver capítulo 2) que orienten a un síndrome reconocible, como X-frágil, S. de Rett, complejo esclerosis tuberosa, S. de Angelman, S. de Prader-Willi, S. de Williams-Beuren... (ver capítulos 3 y 4).

Estudios genéticos

Dentro de las etiologías del RGD/DI, las causas prenatales suponen un 50-60% del total, y dentro de las mismas se estima que hasta dos tercios se deben a trastornos genéticos. Según la sospecha diagnóstica se utilizan distintos estudios:

- Arrays CGH: con una resolución de 50-100 kb, es una prueba genética de primer nivel en RGD/DI de causa inexplicable. Permite la detección de deleciones y duplicaciones patogénicas. Se estima una rentabilidad diagnóstica del 10%, y hay autores que afirman que el rendimiento puede alcanzar el 15-20% en aquellas personas con: dismorfias, anomalías congénitas o síntomas neurológicos. Tras la realización de la prueba, se pueden obtener tres resultados:

- a) Un resultado normal, es decir, que no se han encontrado variantes que justifiquen la clínica.
- b) Un resultado con una variante patogénica conocida y causante de la enfermedad.
- c) Un resultado con una variante de significado incierto, que implica que su presencia no explica completamente la clínica del paciente y debe continuarse la búsqueda etiológica. Estos hallazgos están sujetos a seguimiento y reevaluación periódica, ya que las variantes de significado incierto, con el tiempo, pueden confirmarse como patogénicas o no patogénicas.

- Estudio de fragilidad del cromosoma X: el síndrome X frágil es la causa monogénica más frecuente de DI (prevalencia 1/4000-5000 recién nacidos vivos), por lo que la repetición de trinucleótidos FMR1 también se recomienda como prueba de primer nivel ante pacientes con RGD y DI inespecífica.

- Cariotipo: resolución de 5-10 Mb. Su indicación está reservada en los últimos estudios ante sospecha de: aneuploidía (síndrome Turner, síndrome Down, síndrome Patau, síndrome Edwards...), antecedentes familiares de reordenamientos cromosómicos o abortos espontáneos múltiples. La rentabilidad de esta prueba sería de alrededor de un 4% (2,9-11,7%).

- Secuenciación de exoma completo (WES) o de genoma completo (WGS): el análisis de las regiones exónicas e intrónicas (en el caso de genoma completo), de los genes conocidos, permite identificar variantes patogénicas (mutaciones) causales hasta en un 40% de los pacientes con DI grave. Su utilidad diagnóstica, es mayor que los arrays CGH, por lo que ya hay autores que recomiendan su uso ante RGD/DI de causa desconocidas como primera herramienta diagnóstica. Debe incluirse, el estudio de ambos progenitores y de otros familiares afectados cuando sea posible y esté indicado. Estas nuevas técnicas moleculares, han sustituido a las clásicas (Hibridación In Situ Fluorescente, FISH, y Multiple Ligation-dependant Probe Amplification, MLPA) en la mayoría de los casos. Se recomienda incluir, ante sospecha clínica, los paneles de genes o exomas dirigidos implicados en errores innatos del metabolismo.

Otros estudios

- Neuroimagen: el estudio de elección es la resonancia magnética cerebral, que se realizará como prueba de primer nivel si el RGD/DI se asocia a: historia de asfisia intraparto, microcefalia o macrocefalia, focalidad neurológica, crisis epilépticas, trastornos del tono o movimiento (espasticidad, ataxia o distonía) o regresión.

Según los últimos estudios, se detectan hallazgos en RM hasta en un 30-40% de los niños con RGD/DI aislado, aunque la mayoría son inespecíficos (principalmente lesiones en sustancia blanca).

- EEG: indicado si hay epilepsia o sospecha de síndrome asociado a epilepsia.
- Estudios metabólicos: el screening neonatal permite detectar precozmente trastornos innatos del metabolismo potencialmente tratables. Otros errores innatos del metabolismo que afectan al sistema nervioso central, se presentan durante la infancia como un trastorno del desarrollo intelectual, pero suelen presentar otros síntomas asociados. Está indicado realizar como prueba de primer nivel, un estudio metabólico básico (hemograma, bioquímica, coagulación, cetonemia, gasometría venosa, amonio, láctico, perfil tiroideo, frotis de sangre periférica, vitamina B12, ácido fólico, 25-OH-Vitamina D, ferritina, ceruloplasmina, homocisteína), y solicitar otras pruebas más específicas (estudio de aminoácidos, ácidos orgánicos, purinas, actividad enzimática... en sangre/orina) según sospecha clínica.





TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Samuel Bonilla Fornés

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Cristina Cáceres Marzal

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

TRASTORNO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

- SIGNOS GUÍA:

- Preocupaciones de los/as cuidadores/as sobre la presencia de déficits en las habilidades sociales.
- Observación de dificultades en las habilidades lingüísticas o el comportamiento.
- Inquietudes de los padres sobre rabietas frecuentes o intolerancia al cambio.
- Retraso en las habilidades sociales y de comunicación o lenguaje.
 - Falta de nominación a los 12 meses de edad.
 - No señalan ni hacen gestos para indicar interés a los 14 meses.
 - No realizan juegos de simulación a los 18 meses de edad.
- Evitar el contacto visual o querer estar solo. No realizan atención compartida.
- Tener problemas para entender los sentimientos de otras personas o hablar de sus propios sentimientos.
- Repetir palabras o frases.
- Dar respuestas no relacionadas a preguntas.
- Enojarse por cambios menores.
- Tener intereses obsesivos.
- Agitar las manos, balancear el cuerpo o dar vueltas en círculos.
- Tener reacciones inusuales a la forma en que suenan, huelen o saben las cosas.

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la presencia de déficits persistentes en la comunicación e interacción social y de patrones restringidos y repetitivos de comportamiento, intereses y actividades. Para un adecuado diagnóstico, estos signos y síntomas referidos deben afectar al funcionamiento en áreas personales, sociales, educativas u ocupacionales.

La prevalencia del trastorno ha aumentado con el tiempo. Este hecho se explica sobre todo por los cambios producidos en la definición de los casos o una mayor conciencia y conocimiento del trastorno, que conduce a una detección temprana. Las estimaciones varían según los estudios y la población. La prevalencia general de TEA en países de Europa, Asia, así como los Estados Unidos varía de 2 a 25 por 1000. Es 3 veces más común en hombres que en mujeres. La prevalencia estimada de TEA en hermanos/as de un/a niño/a con TEA sin síndrome asociado varía entre un 10 y 20 %.

ORIGEN DEL TRASTORNO

La patogénesis del TEA no se comprende completamente. El TEA es causado por factores genéticos que alteran el desarrollo del cerebro, específicamente la conectividad neuronal, lo que afecta el desarrollo de la comunicación social y conduce a intereses restringidos y comportamientos repetitivos. La expresión del trastorno es tan variable debido a todos los factores epigenéticos y la exposición a modificadores ambientales.

La edad parental avanzada se ha asociado con un mayor riesgo de tener un/a hijo/a con TEA.

PATOLOGÍAS Y SÍNDROMES ASOCIADOS

Aproximadamente del 33 al 45 % de los/as pacientes con TEA tienen discapacidad intelectual, hasta el 50 % tienen TDAH y hasta el 30 % tienen epilepsia.

Hasta el 25 % de los casos de TEA están asociados con una causa genética. Los síndromes asociados son más comunes en pacientes con retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual. Algunos de los síndromes de origen genético que se asocian con TEA son los siguientes: Complejo Esclerosis Tuberosa, Síndrome Frágil X, Síndrome de duplicación del cromosoma 15q11-q13, Síndrome de Angelman, Síndrome de Rett, Síndrome de Down, Síndrome de Noonan, Neurofibromatosis tipo I o Síndrome de Di George.

CLÍNICA

Presentación en los dos primeros años de vida

En este grupo de edad, el TEA comúnmente se presenta cuando los cuidadores o el Pedia- tra de Atención Primaria detectan retrasos en el habla o lenguaje. Con menos frecuencia, pueden notar la falta de contacto visual y el bajo interés en socializar.

Regresión de habilidades sociales después del desarrollo temprano típico

Aproximadamente de un cuarto a un tercio de los/as niños/as con TEA logran hitos tempranos del lenguaje, pero tienen regresión en el ámbito de la comunicación y / o habilidades sociales entre los 15 y 24 meses de edad. La regresión de habilidades puede ser gradual o repentina.

La falta de interés en socializar, habilidades del habla o lenguaje ausentes o retrasadas, la marcada resistencia al cambio y los intereses restringidos son características comunes para los/as niños/as mayores y preescolares.

Los/as niños/as con un fenotipo menos grave pueden presentarse con trastornos del comportamiento o con síntomas de una condición coexistente, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad o ansiedad.

Deterioro de la comunicación y de la interacción social

Reciprocidad social y emocional

- Interés ausente o limitado en la interacción social con otros/as niños/as sólo interactuando para satisfacer las necesidades personales.
- Falta de comportamientos de juego social, como copiar el juego de los compañeros/as.
- Indiferencia o aversión al contacto físico y al afecto.
- Comportamientos sociales atípicos, que pueden manifestarse como hablar sin establecer comunicación no verbal, como el contacto visual.

Atención compartida

Surge en torno a los 8-10 meses de edad. Entre los 14-16 meses empiezan a señalar lo que les resulta interesante, o acercan un objeto que les interesa a otra persona. Los/as niños/as con TEA a menudo tienen esta atención retrasada o ausente.

Comunicación no verbal

Las personas con TEA tienen una capacidad reducida para utilizar e interpretar elementos de la comunicación no verbal como la mirada compartida, la expresión facial, la entonación, los gestos, la postura corporal y la orientación corporal.

Los/as niños/as con TEA pueden no llegar a comprender el interés social de la persona interlocutora, o malinterpretar o no comprender los gestos y las expresiones faciales de los demás.

Lenguaje pragmático

Deteriorado en los/as pacientes con TEA. Ejemplos:

- No utilizar el lenguaje como herramienta de comunicación. Repetir palabras o imitar de memoria palabras o diálogos.
- Dificultad para iniciar o mantener una conversación.
- Dificultad para producir una respuesta y mantener el tema de conversación. Falta de mirada compartida y la incapacidad de interpretar la conversación con éxito.
- No tener en cuenta los intereses, las preferencias de la persona oyente.
- Dificultad para elegir las palabras o temas apropiados al contexto social.
- Dificultad para comprender el significado de lo que se dice.
- No comprender significados duales o ambiguos, como metáforas, humor, sarcasmo, burlas, chistes o engaños (habilidades que están presentes en niños con un desarrollo típico entre los seis y siete años de edad).

Cognición social

Ejemplos de deterioro de la cognición social incluyen:

- Malinterpretar las respuestas emocionales de los demás.
- Responder de manera inapropiada a la angustia de otra persona.

- No darse cuenta de que la persona interlocutora no está interesada en su tema de conversación preferido.
- Incapacidad para comprender la diferencia entre personas conocidas, personas amigos y relaciones íntimas.
- Dificultad para inferir las intenciones, creencias, actitudes o comportamientos probables de los demás.

Relaciones sociales

Los/as niños/as pequeños/as con TEA pueden tener poco o ningún interés en desarrollar relaciones. Pueden preferir el juego solitario al juego social y pueden involucrar a otros solo como herramientas o ayudas.

Las interacciones sociales con los/as compañeros/as suelen ser limitadas debido a una motivación o interés escaso en socializar. Los/as cuidadores/as de estos/as niños/as pueden describirlos como independientes en lugar de distantes y pueden estar orgullosos/as de su aparente autosuficiencia. Puede haber socialización, pero sin la alegría y la reciprocidad esperadas. Los/as niños/as socialmente motivados/as que no logran conseguir relaciones satisfactorias con sus compañeros/as pueden desarrollar depresión o ser socialmente excluidos/as o acosados/as.

Comportamientos, intereses y actividades limitados y repetitivos

Comportamientos estereotipados

Los manierismos motores y repetitivos o los movimientos complejos de todo el cuerpo son un síntoma central de los TEA. Pueden ser autoestimulantes y autolesivos (más frecuentes cuando asocian discapacidad intelectual), y estar desencadenados por frustración, ansiedad o excitación.

Resistencia al cambio y rigidez cognitiva

Como por ejemplo:

- Comer siempre determinados alimentos en un orden específico.
- Seguir siempre la misma ruta de un lugar a otro.
- Hablar siempre de las mismas cosas o hacer preguntas repetitivas sobre un tema en particular.
- No tolerar las desviaciones de las reglas de conducta normales o esperadas.

Estos comportamientos son similares a los de los/as niños/as con trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Sin embargo, a diferencia de los/as niños/as con TEA, los/as niños/as con TOC suelen tener una comunicación e interacción social normal. Además, los niños con TOC encuentran desagradables sus obsesiones, mientras que los que tienen TEA normalmente no son conscientes de sus perseveraciones.

Intereses restringidos

Es común el interés en temas mecánicos, como trenes y automóviles, o temas de ciencias naturales. Los/as niños/as con TEA tienen dificultad para desviar su atención de su tema preferido. Esto contribuye a la alteración de la interacción social y la dificultad para completar las tareas del hogar, el trabajo escolar o las tareas diarias.

Presentan preocupación persistente por objetos inusuales. En los/as niños/as más pequeños/as, las preocupaciones pueden centrarse en una excitación sensorial o perceptual peculiar. Las preocupaciones de los/as niños/as mayores y de aquellos/as con mayor capacidad cognitiva pueden incluir el clima, las fechas, los horarios, los números de teléfono o las matrículas de los coches.

Respuestas atípicas a estímulos sensoriales

Pueden tener una respuesta excesiva o paradójica a los estímulos ambientales (ruidos, tacto, olores, sabores, estímulos visuales) Estas respuestas atípicas aumentan su nivel de excitación y pueden contribuir a la falta de atención, ansiedad y/o problemas con el manejo de la ira. Ejemplos:

- Inspección visual de objetos por el rabillo del ojo.
 - Preocupación por los bordes, objetos que giran o superficies brillantes, luces u olores.
 - Negarse a comer alimentos con ciertos sabores o texturas. Asociado con síntomas gastrointestinales (anomalías en el peso, diarrea, estreñimiento). También pueden estar asociados con deficiencias nutricionales y alimentación selectiva.
 - Preocupación por olfatear o lamer objetos que no son alimentos.
 - Resistencia a ser tocado o aumento de la sensibilidad a ciertos tipos de contacto; el tacto ligero puede experimentarse como doloroso, mientras que la presión profunda puede proporcionar una sensación de calma.
 - Aparente indiferencia al dolor.
 - Fuertes preferencias de ciertas texturas y fuertes aversiones hacia otras.
- Hipersensibilidad a ciertas frecuencias o tipos de sonido con falta de respuesta a sonidos cercanos o sonidos que asustarían a otros/as niños/as.

PROBLEMAS ASOCIADOS

Discapacidad intelectual

Las habilidades cognitivas de las personas con TEA suelen ser desiguales, independientemente del nivel de inteligencia. El desempeño en tareas que requieren procesos de memoria, mecánicos, visuoespaciales o de percepción suele ser mejor que en tareas que requieren procesos conceptuales de orden superior, razonamiento, interpretación, integración o abstracción.

Deterioro del lenguaje

Es común en los niños con TEA pero no es necesario para el diagnóstico. La presencia o ausencia de deterioro del lenguaje se especifica como parte del diagnóstico de TEA.

Entre los/as niños/as con trastornos del lenguaje acompañantes, el espectro incluye:

- Comunicación inexistente.
- Comunicación que consiste solo en realizar gestos físicos.
- Hablar solo con palabras o frases sueltas.
- Retraso en el desarrollo del lenguaje.
- Regresión del desarrollo del lenguaje.
- Incapacidad para comprender preguntas o instrucciones sencillas.
- Prosodia atípica (melodía, tono e inflexión) o ritmo desigual.
- Dificultades de aprendizaje basadas en el lenguaje en comprensión de lectura, comprensión auditiva, expresión oral, expresión escrita y matemáticas aplicadas.

Los/as niños/as sin deterioro del lenguaje acompañante tienen un lenguaje pragmático atípico. Los/as niños/as con TEA sin deterioro del lenguaje acompañante pueden tener comportamientos y síntomas que se confunden con un trastorno del lenguaje no verbal. Los/as niños/as con trastorno del lenguaje no verbal suelen tener habilidades sociales más sólidas que los/as niños/as con TEA y clínicamente pueden presentar un "deseo" de tener amigos/as, pero carecen de las habilidades para hacerlos.

Otros asociados

El TEA con frecuencia coexiste con otras alteraciones del neurodesarrollo. Los síntomas de condiciones comórbidas (ansiedad, trastornos del sueño, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, conductas disruptivas, depresión, dificultades del aprendizaje) pueden verse exacerbados por experiencias sociales negativas y una mayor conciencia de las diferencias y dificultades sociales (aislamiento, marginación y acoso).

DIAGNÓSTICO

La Pediatría de Atención Primaria desempeña un papel fundamental en la sospecha clínica de TEA. A continuación se describen las funciones fundamentales útiles desde el Centro de Salud:

Sospecha e identificación precoces

A través de la vigilancia y la evaluación periódica del neurodesarrollo y del comportamiento. Se debe sospechar TEA en niños/as con anomalías en la interacción social que no se explican por el deterioro de las habilidades cognitivas. Las interacciones sociales anormales se deben a habilidades limitadas de comunicación social, así como patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos y repetitivos.

Orientación diagnóstica inicial y derivación a Atención Temprana

El/la pediatra de Atención Primaria puede hacer un diagnóstico de TEA utilizando instrumentos de detección de primer y segundo nivel, que describiremos más adelante, así como realizar una derivación precoz a Atención Temprana.

Derivación a Neuropediatría

Los/as niños/as identificados en riesgo de TEA deben ser remitidos a Neuropediatría para realizar una evaluación integral. El diagnóstico preciso y apropiado generalmente requiere aportes de múltiples disciplinas para evaluar los síntomas centrales, el deterioro funcional, la gravedad y las condiciones comórbidas.

Intervenciones según problemas

- Dificultades comunicativas: uso de recursos visuales, evitando el uso de términos abstractos (p. ej., metáforas, modismos) y brindando instrucciones concretas y explícitas.
- Lenguaje: sugerir que los/as cuidadores/as usen libros ilustrados para fomentar la atención compartida, nombrar objetos y contar historias. También se puede alentar a los/as cuidadores/as a proporcionar una descripción continua de sus actividades para el/la niño/a. Se les debe animar a buscar oportunidades para que el niño escuche libros leídos en voz alta.
- Retraso global del desarrollo: fomentar el desarrollo cognitivo y del lenguaje a través de oportunidades sociales y estimulación del lenguaje, como se describe en el punto anterior.
- Dificultad con las rutinas: sugerir el uso de un horario con imágenes para recordar a los/as niños/as qué hacer, cuándo y cuándo pueden esperar actividades que disfruten.

El estándar de referencia para evaluar a un/a niño/a por TEA consiste en una evaluación integral. Una evaluación integral incluye un equipo multidisciplinar con un/a médico/a líder que tenga experiencia en el diagnóstico y manejo de TEA (como un/a neuropediatra), un logopeda y un/a educador. Cada uno de los miembros del equipo puede evaluar al niño/a en una sola visita coordinada o individualmente en diferentes visitas.

Los aspectos más importantes de la historia clínica son:

Anamnesis

Revisar antecedentes de las 3 últimas generaciones sobre el diagnóstico de:

- TEA (incluidos los términos trastorno generalizado del desarrollo, autismo, síndrome de Asperger, síndrome de desintegración infantil, trastorno generalizado del desarrollo no especificado).
- Discapacidad intelectual.
- Retraso del lenguaje.
- Trastornos del aprendizaje y de la atención.
- Crisis epilépticas.
- Tics.
- Complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- Trastorno obsesivo compulsivo.
- Ansiedad.
- Timidez extrema, fobia social o mutismo selectivo.
- Trastornos del estado de ánimo.
- Esquizofrenia.

Información de los cuidadores o personal:

hay que obtener la información de los cuidadores, maestros y terapeutas.

Estudiar los siguientes puntos:

- Revisión del neurodesarrollo: hitos socioemocionales y del lenguaje tempranos, habilidades y comportamientos de juego, comportamiento y pérdida de habilidades. Preguntar sobre el interés del niño/a en jugar con otros/as niños/as, su capacidad para imitar lo que hacen otros/as niños/as y si sus conductas de juego imitan o no situaciones sociales. Todos estos comportamientos suelen estar ausentes o limitados en niños/as con TEA.
- Revisar la respuesta cuando se les llama por su nombre, atención compartida con el cuidador, contacto visual y el uso del dedo para señalar como medio de comunicación. Capacidad para turnarse en una interacción de juego o una conversación, cambios en las expresiones faciales, gestos y entonación.
- Capacidad para tener una conversación adecuada. Habilidad para comprender la comunicación metafórica.
- Apego a los miembros de la familia.
- Interés por socializar con los demás. Habilidad para comprender la perspectiva de otra persona.

- Relaciones con compañeros/as y amistades.
- Capacidad de inferir los sentimientos, intenciones o creencias de otra persona.
- Capacidad de autoconciencia y perspectiva.
- Nivel de comprensión de los problemas sociales.
- Presencia de comportamientos repetitivos, como aletear con las manos, girar uno mismo o los objetos, balanceo.
- Insistencia en la monotonía y las rutinas; comportamiento inflexible; rabietas frecuentes y problemas para tolerar cambios en las rutinas.
- Patrones de interés especial y actividades de ocio (trenes, líneas de metro, aspiradoras, ventiladores...).
- Alteración del sueño, trastorno del comportamiento alimentario, autolesiones, posibles crisis epilépticas, depresión, ansiedad, dificultad de aprendizaje, o déficit de atención.

Historia psicosocial:

incluir información sobre el apoyo o estrés familiar, que pueden afectar el manejo. La exposición al trauma, la privación temprana y el trastorno de apego pueden provocar síntomas que se superponen con los TEA, pero deben diferenciarse de los mismos porque requieren un tratamiento distinto.

Exploración física

Existen una serie de estrategias que pueden facilitar la exploración física en pacientes con TEA. A continuación definimos algunas de ellas:

- Realizar una primera visita para familiarizar al paciente con el entorno y el personal.
- Siempre tener al familiar disponible.
- Preguntar a los padres acerca de las estrategias que conozcan y utilicen habitualmente con el/la niño/a para optimizar el rendimiento de las visitas a los distintos profesionales.
- Disponer de suficiente tiempo para realizar una correcta historia clínica.
- Permitir que el/la niño/a manipule instrumentos y materiales.
- Indicar instrucciones simples.
- Hacer que la familia use un tablero visual que repase las partes esperadas de la visita, para ayudar al niño/a a comprender qué esperar.
- Simplificar el lenguaje para aquellos con habilidades lingüísticas de bajo nivel, evitar el lenguaje abstracto y las figuras retóricas.
- Usar señales y apoyos visuales.
- Reducir al mínimo las partes del examen que podrían ser sobreestimulantes.

En la exploración física se deberá incluir:

- Peso, talla, perímetro craneal (los/as pacientes con TEA y macrocefalia pueden tener mutaciones en el gen PTEN, asociadas con un mayor riesgo de síndromes de tumores hamartomatosos, la microcefalia se asocia a patologías como el Síndrome de Angelman o el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz).
- Exploración de la piel. Búsqueda de máculas hipopigmentadas relacionadas con el Complejo Esclerosis Tuberosa.
- Exploración de rasgos dismórficos asociados.
- Exploración neurológica lo más completa posible sin pasar por alto el tono muscular y los reflejos que, si son asimétricos, podrán requerir realización de prueba de imagen.

Criterios Diagnósticos

Según la edición revisada del DSM-V, se requieren los siguientes criterios para realizar el diagnóstico:

- 1. Déficits persistentes en la comunicación e interacción social en múltiples entornos; demostrado por carencias en:**
 - Reciprocidad socioemocional (falta de intereses compartidos mutuos, falta de comprensión de los pensamientos o sentimientos de los demás).
 - Comunicación no verbal (contacto visual, expresiones faciales, gestos, lenguaje corporal, tono de voz).
 - Desarrollar, mantener y comprender las relaciones sociales.
- 2. Patrones restringidos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades; demostrado por ≥ 2 de los siguientes:**
 - Movimientos, uso de objetos o habla estereotipados o repetitivos.
 - Adherencia inquebrantable a las rutinas o patrones ritualizados de comportamiento verbal o no verbal.
 - Intereses muy restringidos y fijos.
 - Aumento o disminución de la respuesta a los estímulos sensoriales o interés inusual en los aspectos sensoriales del entorno (ejemplos: respuesta adversa a sonidos particulares; aparente indiferencia a la temperatura; contacto/olor excesivo de objetos).
- 3. Los síntomas deben afectar a las funciones: social, académica o realización de actividades rutinarias de la vida diaria.**
- 4. Los síntomas deben estar presentes en el desarrollo temprano, aunque en ocasiones sólo pueden manifestarse tras ciertas demandas sociales que superan las capacidades del paciente.**

5. Todos estos síntomas no son atribuibles a Discapacidad Intelectual o Retraso Global del Desarrollo.

El TEA puede ocurrir con o sin asociación con problemas médicos, genéticos, de neurodesarrollo, mentales o conductuales (ejemplo: deterioro intelectual, deterioro del lenguaje, epilepsia, o exposición al alcohol). La presencia o ausencia de estos problemas se especifica como parte del diagnóstico de TEA en el DSM-5-TR.

Diagnóstico diferencial

- Trastorno del lenguaje: los/as niños/as con trastorno del desarrollo del lenguaje tienen interacciones sociales recíprocas normales, deseo e intención de comunicarse normales y juego imaginativo apropiado.

- Trastorno de aprendizaje basado en el lenguaje: los/as niños/as con trastorno del aprendizaje basado en el lenguaje tienen dificultad en el procesamiento del contenido, pero su pragmática (capacidad para iniciar y mantener una conversación) es más común que la de los/as niños/as con TEA. Además, la intención de comunicarse en niños/as con trastorno del aprendizaje basado en el lenguaje está presente, aunque la competencia puede faltar.

- Trastorno del aprendizaje no verbal: los/as niños/as con trastorno del aprendizaje no verbal carecen de patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos y, por lo general, tienen deficiencias más leves en las habilidades sociales y en el lenguaje pragmático que los/as niños/as con TEA.

- Retraso global del desarrollo: puede ser difícil de distinguir del TEA, especialmente en niños/as pequeños/as y en aquellos con un deterioro cognitivo profundo. La capacidad de respuesta social y los esfuerzos de comunicación de los/as niños/as con retraso del desarrollo suelen ser apropiados para su nivel de desarrollo, mientras que los de los niños con TEA son escasos.

- Altas capacidades: puede imitar el TEA, especialmente si el/la niño/a tiene un trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido, problemas de aprendizaje o ansiedad, sin embargo, a diferencia de los/as niños/as con TEA, estos/as niños/as generalmente disfrutan de la interacción social, tienen habilidades de lenguaje pragmático normales y pueden explicar sus intereses, que son funcionales y variados.

- Trastorno de la comunicación social (pragmático): se caracteriza por dificultades persistentes en el uso social de la comunicación verbal y no verbal. Se distingue del TEA por la ausencia de patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos.

- Discapacidad auditiva: los/as pacientes con discapacidad auditiva generalmente tienen interacciones sociales recíprocas normales, juegos imaginativos, mirada normal a los ojos y expresiones faciales que indican su intención de comunicarse.
- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: pueden tener una función social deteriorada, aunque las deficiencias pueden ser más leves que las de los/as niños/as con TEA, sin embargo suelen tener habilidades de lenguaje pragmático normales, comportamiento social no verbal y juegos imaginarios.
- Trastornos de ansiedad: a diferencia de los/as niños/as con TEA, los/as niños con trastornos de ansiedad primarios suelen tener una conducta social no verbal normal y juegos imaginarios.
- Trastorno de apego: pueden tener anomalías en la interacción social, la comunicación y el comportamiento. Sin embargo, suele haber antecedentes de negligencia grave o problemas de salud mental en el/la cuidador/a. Además, los déficits sociales de los/as niños/as con trastorno de apego tienden a mejorar en respuesta a un entorno de cuidado adecuado.
- Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): las personas con este trastorno encuentran angustiosas sus obsesiones, mientras que las personas con TEA normalmente no son conscientes de sus perseveraciones. Los/as niños/as con TOC suelen tener habilidades sociales y de comunicación y lenguaje normales.
- Trastorno de movimientos estereotipados: los/as niños/as con trastornos de movimientos estereotipados tienen conductas motoras repetitivas y sin propósito que pueden provocar autolesiones. A diferencia de los/as niños/as con TEA, los/as niños/as con este trastorno suelen tener habilidades sociales y de comunicación y lenguaje normales.
- Trastorno de tics/síndrome de Tourette: estos/as pacientes tienen movimientos o expresiones repentinos, breves e intermitentes, pero suelen tener habilidades sociales y de comunicación y lenguaje normales.
- Síndrome de Landau-Kleffner: se caracteriza por la pérdida, a partir de los 3 a 6 años de edad, de hitos del lenguaje previamente establecidos, incapacidad para comprender la palabra hablada y presencia de crisis, o de un electroencefalograma patológico.
- Síndrome de Rett: ocurre casi exclusivamente en mujeres. Los/as pacientes afectados pierden gradualmente el habla y el uso de las manos después de los 18 meses de edad. Los rasgos característicos del síndrome de Rett incluyen la desaceleración del crecimiento de la cabeza y los movimientos estereotípicos de las manos.
- Síndrome alcohólico fetal: los rasgos faciales característicos (hendiduras palpebrales cortas, y filtrum liso) son distintivos.

Vigilancia y screening desde Atención Primaria

Se recomienda la evaluación regular y periódica del neurodesarrollo en los sucesivos controles de salud por Pediatría de Atención Primaria, especialmente entre los 18 y los 24 meses.

A continuación se muestra una planificación para el cribado de los/as pacientes con TEA. La identificación temprana permite una intervención intensiva precoz, que se asocia con mejores resultados. Los potenciales beneficios de la detección temprana superan los potenciales daños de un resultado positivo en niños/as asintomáticos (tiempo, esfuerzo, ansiedad asociada, tiempo y coste de los tratamientos conductuales); los/as niños/as con falsos positivos para TEA con frecuencia tienen otros trastornos del desarrollo que se diagnostican correctamente durante la evaluación de TEA y también se benefician de una intervención temprana.

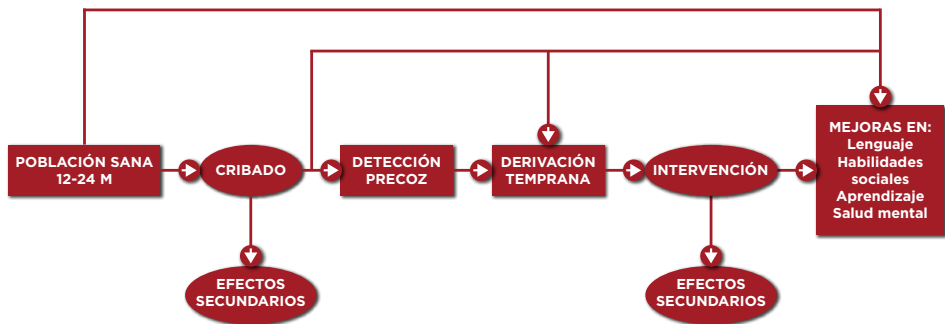


Figura 1. Planificación para el cribado de los pacientes con TEA. Elaboración propia.

Indicadores tempranos que pueden referir los padres

- 6 a 12 meses. Respuesta aberrante en:

- La llamada por su nombre.
- Mirada al rostro.
- Sonrisas compartidas.
- Tendencia a fijarse en objetos particulares en el entorno.

- 12 a 24 meses:

- Déficit en atención compartida.
- Comportamientos repetitivos.
- Retraso en el lenguaje expresivo y receptivo.
- Problemas con el contacto visual.
- Escasa respuesta a su nombre.
- Problemas en juego de simulación, la imitación y la comunicación no verbal.

Signos y síntomas precoces

- Preocupaciones de los/as cuidadores/as sobre la presencia de déficits en las habilidades sociales.
- Observación de dificultades en las habilidades lingüísticas o el comportamiento.
- Inquietudes sobre rabietas frecuentes o intolerancia al cambio.
- Retraso en las habilidades sociales y de comunicación o lenguaje.
 - Falta de nominación a los 12 meses de edad.
 - No señalan ni hacen gestos para indicar interés a los 14 meses.
 - No realizan juegos de simulación a los 18 meses de edad.
- Evitar el contacto visual o querer estar solo/a.
- Tener problemas para entender los sentimientos de otras personas o hablar de sus propios sentimientos.
- Repetir palabras o frases una y otra vez (ecolalia).
- Dar respuestas no relacionadas a preguntas.
- Enojarse por cambios menores.
- Tener intereses obsesivos.
- Agitar las manos, balancear el cuerpo o dar vueltas en círculos.
- Tener reacciones inusuales a la forma en que suenan, huelen o saben las cosas.

Existen 2 grupos de pacientes que deben ser objeto del screening

1. Pacientes que presenten características clínicas definidas en el apartado anterior, signos y síntomas precoces, además de pacientes con hermanos con diagnóstico de TEA.
2. Pacientes sin clínica detectada, aparentemente sanos/as. Se recomienda realizar en las revisiones, especialmente en el período de 18 a 24 meses, una observación sistemática y cualitativa, teniendo en cuenta la observación que realice del entorno, el interés y el tipo de juego, la atención compartida, actitud general, señalamiento de objetos y mostrárselos a los padres. En caso de prematuridad, calcular edad corregida hasta los 2 años. Utilizar en primer lugar, como herramienta de cribado de trastornos del neurodesarrollo el test Haizea-Llevant o el Test PEDS (Glascoe), además de las preocupaciones referidas por los padres.

En caso de que el resultado anterior sea anómalo, los padres muestren preocupaciones o existan factores de riesgo para el neurodesarrollo se deberá realizar el test MCHAT20-R (20 items con respuesta dicotómica si/no) realizando entrevista presencial a los padres. El test MCHAT es la escala más utilizada para realizar el cribado de los pacientes TEA, está validado para niños/as entre 16 y 30 meses de edad y su realización es rápida, tardando en la consulta unos 7-8 minutos aproximados. Tiene una sensibilidad del 85 % y especificidad del 99 %.

Si el test arroja resultados alterados, este deberá repetirse en 2-3 meses y , si persisten, derivar de manera precoz a consultas de Neuropediatría y Atención Temprana.





TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

Samuel Bonilla Fornés

Médico Residente de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz

Cristina Cáceres Marzal

FEA de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX

Enrique Galán Gómez

Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

- SIGNOS GUÍA:

son signos/síntomas centrales que pueden afectar al rendimiento académico, social u ocupacional:

Signos de hiperactividad e impulsividad:

- Inquietud excesiva.
- Dificultad para permanecer sentado cuando se requiere estar de este modo.
- Sensación de inquietud o correr o trepar de manera inapropiada en niños/as más pequeños.
- Dificultad para jugar con tranquilidad.
- Parecer estar siempre en movimiento.
- Hablar en exceso.
- Dificultad para esperar turnos.
- Dar respuestas demasiado rápido.
- Interrupción o intrusión de otros.

Signos de inatención:

- Falta de atención a los detalles, errores por descuido.
- Dificultad para mantener la atención en el juego, la escuela o las actividades del hogar.
- Parecer no escuchar, incluso cuando se le dirige directamente.
- No cumple sus deberes diarios.
- Dificultad para organizar tareas, actividades y pertenencias.
- Evita tareas que requieren un esfuerzo mental constante.
- Pierde objetos requeridos para tareas o actividades.
- Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes.
- Olvidos frecuentes en actividades rutinarias.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que se manifiesta en la infancia con síntomas de hiperactividad, impulsividad y/o falta de atención. Estos síntomas afectan al funcionamiento cognitivo, académico, conductual, emocional y social del paciente. Estos rasgos ocurren prácticamente en todos/as los/as niños/as. Es la persistencia y las complicaciones funcionales de los síntomas conductuales lo que conduce a un diagnóstico de TDAH.

Prevalencia y etiología

La prevalencia en pacientes en edad escolar varía entre un 9 y un 15 %, según criterios diagnósticos utilizados y la población estudiada. Es más común en niños que en niñas.

Las posibles explicaciones del aparente aumento de la prevalencia del TDAH con el tiempo incluyen una mejor concienciación e identificación de casos por parte de los/as profesionales de atención primaria, educadores y padres, o una exposición más frecuente a algunos factores ambientales como los dietéticos (aditivos, azúcares, alergias e intolerancias o deficiencia de vitaminas y minerales), la falta de sueño o el consumo o exposición al humo del tabaco en la gestación. También se ha demostrado asociación existente con la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, pero sin establecer etiología.

Por otra parte, el mayor riesgo de TDAH en familiares de primer grado y estudios realizados en gemelos muestran la contribución genética en este trastorno. Se han identificado variantes genéticas asociadas con el TDAH pero no específicas del mismo.

Características clínicas del TDAH

Es importante saber que, tanto la falta de atención como la hiperactividad e impulsividad son síntomas cardinales que tendrán un curso de desarrollo diferente en cada niño/a.

Hiperactividad e impulsividad:

es la incapacidad para quedarse quieto/a o regular el comportamiento. Cuanto más pequeño sea el/la paciente, con más probabilidad se manifestarán estas dos características de manera conjunta. Los síntomas de hiperactividad e impulsividad alcanzan su punto máximo de gravedad cuando el/la niño/a tiene entre siete y ocho años. Después de los siete u ocho años de edad, los síntomas de hiperactividad comienzan a disminuir. Los síntomas impulsivos suelen persistir durante toda la vida. Los síntomas de impulsividad en los/as adolescentes incluyen el uso de sustancias o el comportamiento sexual de riesgo.

Los síntomas pueden incluir:

- Inquietud excesiva.
- Dificultad para permanecer sentado cuando se requiere estar de este modo.
- Sensación de inquietud (en adolescentes) o correr o trepar de manera inapropiada en niños/as más pequeños/as.
- Dificultad para jugar con tranquilidad.
- Parecer estar siempre en movimiento.
- Hablar en exceso.
- Dificultad para esperar turnos.
- Dar respuestas demasiado rápido.
- Interrupción o intrusión de otros/as.

Inatención:

Es la capacidad reducida para centrar la atención y una velocidad reducida de procesamiento y respuesta cognitiva. Las quejas típicas que se presentan se centran en problemas cognitivos y/o académicos. Estos síntomas generalmente no son evidentes hasta que el/la niño/a tiene entre ocho y nueve años de edad, y se suelen mantener de por vida.

Los síntomas pueden incluir:

- Falta de atención a los detalles, errores por descuido.
- Dificultad para mantener la atención en el juego, la escuela o las actividades del hogar.
- Parecer no escuchar, incluso cuando se le dirige directamente.
- No cumple sus deberes diarios.
- Dificultad para organizar tareas, actividades y pertenencias.
- Evita tareas que requieren un esfuerzo mental constante.
- Pierde objetos requeridos para tareas o actividades.
- Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes.
- Olvidos frecuentes en actividades rutinarias.

Dificultades funcionales

Para cumplir con los criterios del TDAH (ver más adelante), los síntomas centrales deben afectar la función en las actividades académicas, sociales u ocupacionales. Los problemas de falta de atención pueden limitar las oportunidades de adquirir habilidades sociales o prestar atención a las señales sociales necesarias para una interacción social eficaz. Los comportamientos hiperactivos e impulsivos pueden provocar el rechazo de los/as compañeros/as. Las consecuencias negativas del deterioro de la función social, como la baja autoestima, mayor riesgo de depresión y ansiedad pueden ser duraderas.

Comorbilidades TDAH

Los/as niños/as y adolescentes con TDAH con frecuencia tienen trastornos psiquiátricos comórbidos, que incluyen trastorno oposicionista desafiante, trastornos de conducta, depresión, trastorno de ansiedad y problemas de aprendizaje. Estas condiciones pueden ser primarias o secundarias y requieren un tratamiento independiente del tratamiento para el TDAH.

- El trastorno oposicionista desafiante coexiste con el TDAH en aproximadamente del 50 al 80 % de los casos, siendo más común en niños/as con los subtipos combinado e hiperactivo-impulsivo. El conflicto con padres y profesores puede conducir a una mayor disciplina y menos refuerzo positivo para el/la niño/a. Los actos de oposición atraen la atención de los padres, lo que refuerza al niño/a que rara vez recibe elogios.
- El trastorno de conducta coexiste con el TDAH hasta en un tercio de los casos. También

es más común en los subtipos combinado e hiperactivo-impulsivo.

- El trastorno de ansiedad coexiste con el TDAH en aproximadamente el 20 al 40 % de los casos. Ocurre con mayor frecuencia en el subtipo inatento.
- La depresión coexiste con el TDAH hasta en un tercio de los casos. Parece ser más común en los subtipos combinados e inatentos. Los/as niños/as con TDAH y trastorno del estado de ánimo comórbido pueden tener familiares con antecedentes de trastorno depresivo mayor. Los/as adolescentes con TDAH y trastornos del estado de ánimo tienen un mayor riesgo de suicidio.
- Las dificultades en lectoescritura con una comorbilidad que oscila entre el 20 y el 60 %. Más frecuentes en subtipos inatentos o combinados.
- El trastorno de la coordinación motora: aproximadamente la mitad de los/as niños/as con TDAH cumplen los criterios para este trastorno.
- El trastorno del espectro autista (TEA) a menudo coexiste con el TDAH, aunque muchos/as niños con TDAH no tienen TEA. En niños/as con TDAH y TEA comórbidos, el diagnóstico inicial de TDAH puede retrasar el diagnóstico de TEA. Estos pacientes suelen tener un deterioro cognitivo, problemas de conducta y psicopatología más graves que los/as niños/as con TDAH o TEA aislado.
- Los trastornos del sueño: los/as niños/as con TDAH pueden tener trastornos del sueño comórbidos. Además, los trastornos del sueño subyacen a los síntomas conductuales.

Estudio del paciente ante la sospecha de TDAH

Debe iniciarse en niños/as mayores de 4-5 años de edad que tienen síntomas de falta de atención, hiperactividad o impulsividad o que tienen quejas frecuentemente asociadas con el TDAH, como rendimiento escolar inadecuado o la dificultad en relaciones sociales. Debe realizarse una evaluación médica, educativa y psicosocial integral, en la que se demuestre la presencia, persistencia en el tiempo, y complicaciones funcionales de los síntomas centrales del TDAH, así como excluir causas secundarias a estos síntomas.

Evaluación médica, desarrollo y comportamiento y educativa

Estudio médico

- Historia clínica completa, destacando los siguientes aspectos:
 - Antecedentes familiares generales y comportamentales en particular.
 - Antecedentes personales: ingesta de tóxicos en la gestación (tabaco, drogas, alcohol), complicaciones o infecciones perinatales, infección del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico, otitis media recurrente, trastornos cardiacos.

- Patrón de sueño, dieta actual e ingesta de fármacos.
- Exposiciones ambientales (plomo, humo de tabaco), estrés familiar y relaciones problemáticas, que pueden afectar el funcionamiento general del niño/a.
- Rendimiento escolar, problemas de comportamiento en clase o en el recreo, satisfacción del paciente acudiendo a la escuela.
- Diagnóstico diferencial (ver anexo más adelante en el texto).

• Exploración física.

Suele ser normal en la mayoría de los/as niños/as con TDAH. Sin embargo, es necesaria para evaluar otras posibilidades en el diagnóstico diferencial. Los aspectos importantes incluyen:

- Altura, peso, perímetro craneal y constantes vitales.
- Evaluación de rasgos dismórficos y anomalías neurocutáneas (por ejemplo, rasgos característicos del síndrome alcohólico fetal o del síndrome X frágil).
- Exploración neurológica completa, incluida la evaluación de la visión y la audición, la evaluación de la coordinación, la observación de tics verbales o motores.
- Observación del comportamiento del/la niño/a en el entorno de la consulta.
- Observación de las habilidades de comunicación del niño/a, en particular la comunicación no verbal y pragmática (capacidad de utilizar con éxito el lenguaje en contexto), que se ven afectadas en los/as niños/as con trastorno del espectro autista.

Evaluación del desarrollo y del comportamiento

- Información específica sobre el inicio, el curso y el impacto funcional de los síntomas del TDAH (consultar criterios DSM-V TR más adelante en el texto).
- Eventos emocionales, médicos y de desarrollo que pueden proporcionar una explicación alternativa para los síntomas.
- Hitos del desarrollo, particularmente hitos del lenguaje.
- Absentismo escolar.
- Estresores psicosociales.
- Observación de las interacciones entre el/la cuidador/a y el/la niño/a.
- Estudio de comorbilidades asociadas al TDAH.

Evaluación educativa

Informe escolar realizado por maestros/as que conozcan al paciente (mínimo 4-6 meses) que describa los siguientes puntos:

- Escala de calificación específica para el TDAH (por ejemplo, criterios DSM-V TR).
- Resumen narrativo del comportamiento y las intervenciones en el aula, los patrones de aprendizaje y el deterioro funcional.
- Calificaciones.
- Evaluaciones multidisciplinarias en la escuela.

Recursos diagnósticos adicionales para pacientes seleccionados

En determinados casos, en el estudio de las comorbilidades asociadas o del diagnóstico diferencial será necesario recurrir a distintas herramientas diagnósticas:

- Estudios específicos que evalúen el lenguaje y comunicación.
- Evaluación motora orientada al trastorno de coordinación motora, por terapia ocupacional.
- Estudio por parte de Salud Mental, para diagnóstico de trastorno del estado de ánimo, ansiedad, trastorno oposicionista desafiante, trastorno de conducta, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático o trastorno de adaptación.
- Analítica sanguínea para diagnóstico de anemia, hipertiroidismo o intoxicación por plomo.
- Se debe valorar estudio genético para X - Frágil, estudios de arrays CGH y exoma dirigido para trastornos del neurodesarrollo.
- Polisomnografía nocturna para niños/as con síntomas indicativos y/o factores de riesgo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome de piernas inquietas o trastorno del ritmo circadiano.
- Electroencefalograma ante la sospecha de epilepsia (ejemplo: epilepsia-ausencia infantil).
- Las pruebas psicométricas intelectuales y académicas no se realizan de forma rutinaria y no distinguen a los niños con TDAH de los que no lo tienen. Sin embargo, puede ayudar a excluir otros trastornos (ejemplo, problemas de aprendizaje) o identificar áreas problemáticas específicas para los niños con TDAH, incluido el razonamiento abstracto, la flexibilidad mental, la planificación y la memoria de trabajo, un conjunto de habilidades que se clasifican ampliamente como funciones ejecutivas.

Anexo:

Diagnóstico diferencial

Algunas de las entidades que se describen a continuación coexisten con el TDAH y pueden o no ser responsables de algunos de los síntomas; por ejemplo, los/as niños/as que tienen problemas de aprendizaje pueden desarrollar falta de atención como resultado de la incapacidad para comprender nueva información. Estas entidades generalmente se pueden diferenciar del TDAH realizando una buena historia clínica. Si el diagnóstico sigue siendo incierto, pueden ser necesarias pruebas psicométricas o una evaluación de salud mental. Estas entidades son:

- Comportamientos adecuados para la edad del paciente y sin repercusión funcional.
- Discapacidad intelectual: se remite a la persona lectora al capítulo correspondiente de esta guía.
- Altas capacidades: realizar test psicométricos.
- Trastorno del aprendizaje, trastorno del lenguaje o trastornos de la comunicación: se remite al lector a los capítulos correspondientes de esta guía. Las pruebas neuropsicológicas integrales pueden ayudar a aclarar el diagnóstico. Los/as niños/as con problemas de aprendizaje, de lenguaje, visomotores o de procesamiento auditivo por lo general se desempeñan mal solo en su área particular de problemas, mientras que los/as niños/as con TDAH pueden tener un desempeño deficiente en varias áreas.
- Trastorno Espectro Autista: se remite a la persona lectora al capítulo correspondiente de esta guía.
- Síndrome alcohólico fetal, síndrome X frágil, síndrome de Klinefelter, adrenoleucodistrofia cerebral infantil: realizar historia clínica, exploración, estudios genéticos.
- Epilepsia: historia, electroencefalograma infantil.
- Secuelas post infección del SNC o traumatismo craneal: historia clínica.
- Trastorno de la coordinación motora: historia clínica, exploración, evaluación por un terapeuta ocupacional.
- Trastorno depresivo, de ansiedad, oposicionista desafiante, de conducta, obsesivo compulsivo, estrés postraumático, de adaptación: evaluación por salud mental.
- Abuso o negligencia: historia clínica, psicosocial, exploración física.
- Estrés ambiental en domicilio, psicopatología en los padres, abuso de sustancias, absentismo escolar: historia psicosocial.

- Problemas auditivos o visuales: evaluación clínica.
- Trastornos del sueño: historia clínica, estudio del sueño (si indicación).
- Ferropenia, patología tiroidea, diabetes mellitus: estudio analítico.
- Envenenamiento por plomo: niveles en sangre.
- Cardiopatía: electrocardiograma y valoración si indicado.
- Abuso de sustancias: historia y estudio toxicológico.
- Alergias: historia y estudio orientado.
- Desnutrición.
- Efectos secundarios farmacológicos.

Anexo:

Criterios diagnósticos DSM-V TR

En ediciones anteriores, el DSM y la CIE-OMS presentaban variaciones conceptuales a tener en cuenta en cuanto a la definición de los criterios, sin embargo, las últimas publicadas (DSM-V Revisada y CIE 11) homogenizan estos criterios diagnósticos. Presentamos a continuación la definición que establece el DSM-V TR:

1. Para pacientes <17 años, el diagnóstico de TDAH del DSM-V TR requiere ≥ 6 síntomas de hiperactividad e impulsividad o ≥ 6 síntomas de falta de atención (en el apartado “características clínicas” se describen estos síntomas). Para adolescentes ≥ 17 años y adultos, se requieren ≥ 5 síntomas de hiperactividad e impulsividad o ≥ 5 síntomas de falta de atención.
2. Estos síntomas deben ocurrir a menudo, estar presentes en más de un entorno del paciente (casa, escuela, etc), persistir al menos 6 meses, estar presentes antes de los 12 años de edad, causar disfunción académica, social o en sus actividades ocupacionales y ser no proporcionados a lo que, por el nivel de desarrollo del paciente, cabría esperarse.
3. Se deben excluir otras condiciones de salud física, mental o condiciones ambientales que podrían explicar los síntomas (ver diagnóstico diferencial).

Un apunte importante es que la respuesta positiva o negativa a la medicación estimulante no se puede utilizar para confirmar o refutar el diagnóstico de TDAH. Los medicamentos estimulantes mejoran el comportamiento y rendimiento de los/as niños/as con TDAH, pero también el de los/as niños/as con problemas distintos al/la mismo/a, incluso el de niños/as sanos/as.

Criterios diagnósticos DSM-V TR según subtipo de TDAH

Los subtipos son:

1. Predominantemente inatento: ≥ 6 síntomas de falta de atención para niños/as < 17 años; ≥ 5 síntomas para adolescentes ≥ 17 años y adultos y < 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad.
2. Predominantemente hiperactivo-impulsivo: ≥ 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad para niños/as < 17 años; ≥ 5 síntomas para adolescentes ≥ 17 años y adultos y < 6 síntomas de falta de atención.
3. Combinado: ≥ 6 síntomas de falta de atención y ≥ 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad para niños/as < 17 años; ≥ 5 síntomas en cada categoría para adolescentes ≥ 17 años y adultos.

Criterios de derivación a Neuropediatría:

- Discapacidad intelectual.
- Trastorno del desarrollo (ejemplo: retraso motor o del habla).
- Trastorno del aprendizaje.
- Discapacidad visual o auditiva.
- Historia de abuso.
- Agresión severa.
- Sospecha de epilepsia.
- Problemas emocionales coexistentes.
- Enfermedad crónica que requiere tratamiento con un medicamento que interfiere con el aprendizaje.
- Niños/as que siguen teniendo problemas de funcionamiento a pesar del tratamiento iniciado en Atención Primaria.





ANEXO

PROPUESTA DE CIRCUITO DE LLEGADA Y DERIVACIÓN DE PACIENTES DE EERR

Agustín Pijiero Amador

*Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario de Badajoz.
Profesor Asociado de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. UEX*

Enrique Galán Gómez

*Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil-Hospital Universitario de Badajoz.
Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. UEX*

En las siguientes figuras se expone la participación de los diferentes servicios relacionados con el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedades raras, las rutas de llegada de los pacientes con ER a los servicios especializados, el modelo de seguimiento de los pacientes con ER y la derivación de los mismos.

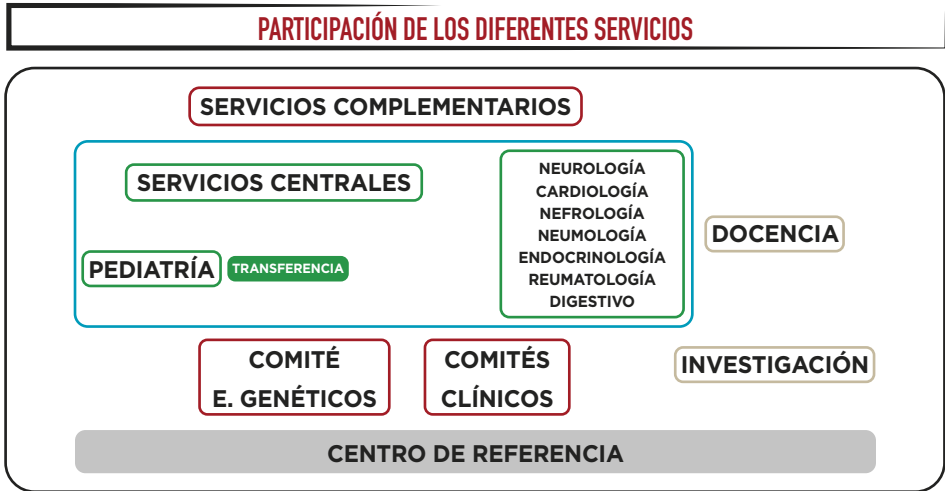


Figura 2. Participación de los diferentes servicios. Elaboración propia.

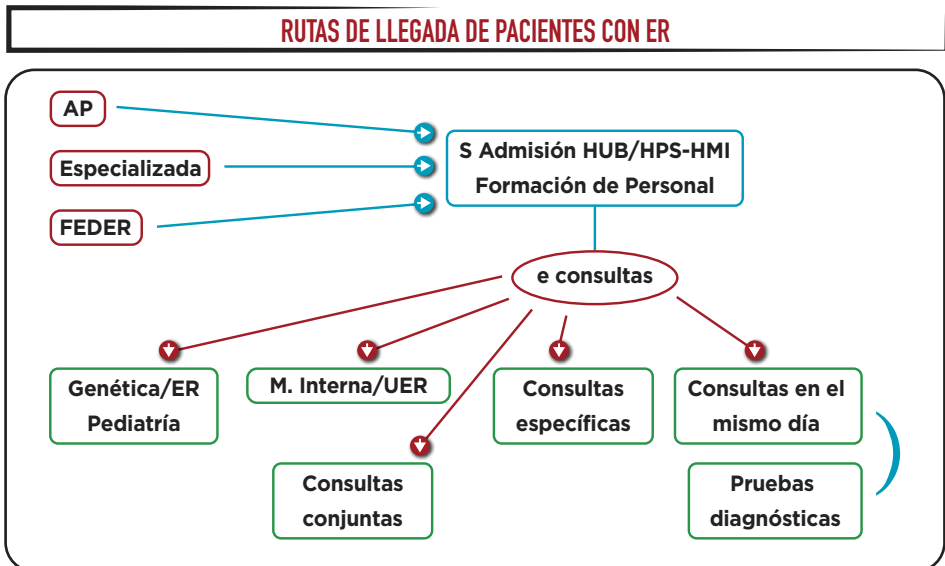


Figura 3. Rutas de llegada de pacientes con ER. Elaboración propia.

MODELO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON ER

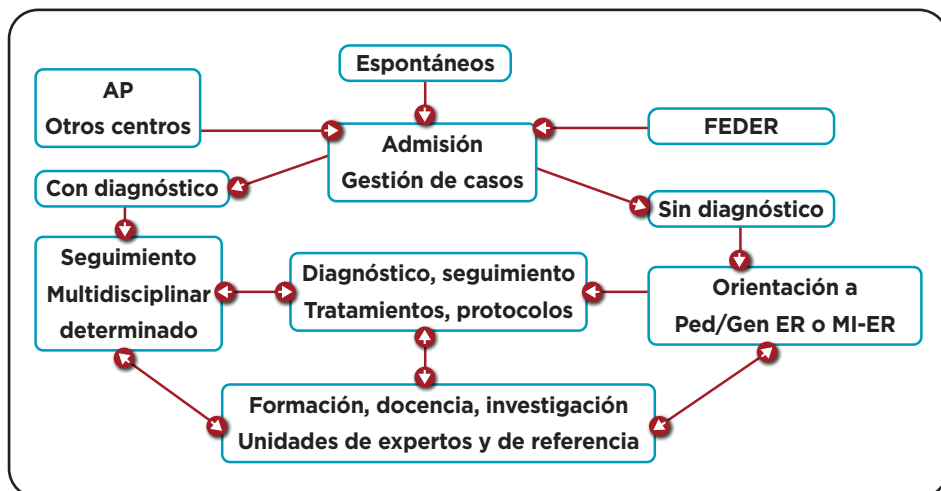


Figura 4. Modelo de seguimiento de pacientes con ER. Elaboración propia.

RUTAS DE DERIVACIÓN DE PACIENTES CON ER

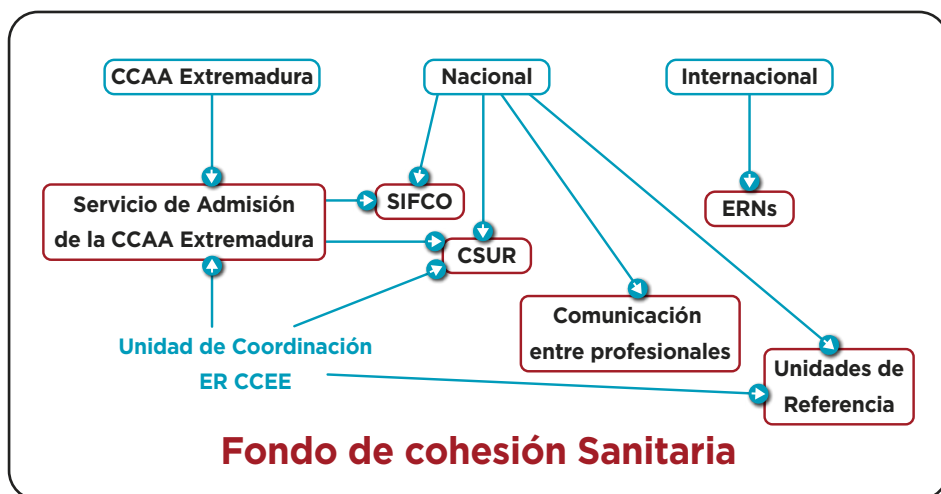


Figura 5. Rutas de derivación al exterior de pacientes con ER. Elaboración propia.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Adams D. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21.
- 2.- Alcibar García M, Giler Solorzano J.H. Enfermedad de Fabry: fisiopatología actual. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*. 2022; 4(3): 553-564.
- 3.- Al-Hakim A, Mistry A, Savic S. Improving Diagnosis and Clinical Management of Acquired Systemic Autoinflammatory Diseases. *J Inflamm Res*. 2022; 10;15: 5739-5755.
- 4.- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- 5.- American Psychiatric Association. *Conduct Disorder*. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
- 6.- American Psychiatric Association. *Attention-deficit/hyperactivity disorder*. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, Arlington, VA; 2013: 59.
- 7.- Ando Y, Coelho T, Berk JL. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:31.
- 8.- Arroyo Carrera I. *Genética Básica para el Pediatra*. *Pediatr Integral*, 2014; XVIII(8): 564-570.
- 9.- Bajwa H, Azhar W. *Niemann-Pick Disease*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- 10.- Ballesta F, Galán E. *Cromosomopatías. Síndromes autosómicos*. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría*; 2011: 264-274.
- 11.- Beck M. *Mucopolysaccharidoses and Oligosaccharidoses*. In: *Inborn Metabolic Diseases*. Berlín, Heidelberg: Springer; 2000: 414-21.
- 12.- Bashir A, Tiwari P, Duseja A. Enzyme replacement therapy in lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): a systematic literature review. *Ther Adv Rare Dis*. 2021; 2:1-14.
- 13.- Bay LB, Denzler I, Durand C, et.al. *Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management*. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(4):271-278 / 271.
- 14.- Benson MD. *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. *N Engl J Med*. 2018; 379:22-31.
- 15.- Brogan E, Cragg L, Gilmore C. *Inattention in very preterm children: implications for screening and detection*. *Arch Dis Child* 2014; 99:834.
- 16.- Butchbach ME. *Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases*. *Front Mol Biosci* 2016; 3:7.

- 17.- Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79:785-92.
- 18.- Couce ML, Aldámiz-Echevarría Azuara LAE, García-Jiménez MC, Lamuño DG, Pico MLC. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias 2022; Ergon.
- 19.- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(13):1345-1356.
- 20.- Cunha-Silva M, França EVCD, Veiga CT, Greca RD, Moraes PBS, Mazo DFDC, et.al. 15-Year progression to liver cancer in the lack of treatment for lysosomal acid lipase deficiency: a case report. *Medicine* 2022; 101:35.
- 21.- Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015; 373:393.
- 22.- Danesino C, Cantarini C, Olivieri C. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in Pediatric Age: Focus on Genetics and Diagnosis. *Pediatr Rep.* 2023; Feb 10;15(1):129-142.
- 23.- Delgado A, Galán E, Guillén E, Lapunzina P, Penchaszadeh V, Romeo C, et.al. Asesoramiento genético en la práctica médica. Panamerican; 2011.
- 24.- Delgado Rubio A, Galán Gómez E. Patología cromosómica Monografías de Pediatría. Cátedra de Pediatría. Universidad del País Vasco; 1999.
- 25.- Delgado Rubio A, Galán Gómez E. Consejo genético en la práctica médica. Bilbao: Boan; 2005.
- 26.- Dietz H. FBN1-Related Marfan Syndrome. 2001 Apr 18 [Updated 2022]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2023.
- 27.- Fernández A, Rodríguez-González MJ, Gómez JE. Enfermedad de Fabry. *Rev Colomb Cardiol.* 2021;28(Supl 2): 12-17.
- 28.- Ferner RE. The neurofibromatoses. *Pract Neurol* 2010; 10: 82-93.
- 29.- Firth HV, Hurst JA. Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics. Oxford University Press; 2017.
- 30.- Flores JC, Crespo PS, Serrano A., González AS. Guía para el manejo de las MPS. Ergon; 2014.
- 31.- Galán Gómez E. Patología prenatal y perinatal. Tratado de Pediatría. Volumen 1. Grupo CTO. Madrid; 2015.
- 32.- Galán Gómez E. Neurofibromatosis tipo 1. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría; 2000: 57-62.

- 33.- Galán Gómez E, González Menes López A. Anomalías cromosómicas. En: Cruz Tratado de Pediatría. Panamericana: Madrid: 492-498.
- 34.- Galán Gómez E. Consejo genético y enfermedades metabólicas hereditarias. En: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ergon; 2006:21-30.
- 35.- Galán Gómez E. Protocolo diagnóstico terapéutico del síndrome de Turner. En: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Protoc Diag Ter Pediat 2010; 1:101-106.
- 36.- Galán Gómez E. Consejo genético. En: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Protoc Diag Ter Pediat 2010; 1:51-55.
- 37.- Galán Gómez E. Indicaciones del estudio genético. En: Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Protoc Diag Ter Pediat 2010; 1:18-23.
- 38.- Galán Gómez E. Consejo genético y enfermedades metabólicas hereditarias. En: Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Ergon; 2014.
- 39.- Galán Gómez E, Cáceres Marzal C. Enfermedades raras. Epidemiología. En: Programa de formación sobre esclerosis tuberosa. Ágora.
- 40.- García Morillo J.S. Porfirias. En: Enfermedades minoritarias en el adulto. S&H Medical Science Service, S.L.; 2021: 119-133.
- 41.- García-Peña AA, Suárez-Obando F, Palomino-Doza J. Pompe disease. Rev colomb cardiol 2021;28(Supl 2) 51-56.
- 42.- García Silva MT. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mitocondriales. Protocolos de diagnóstico y tratamiento de la AECOM. Madrid; 2017:181-205.
- 43.- Gil-Sánchez R, Barba-Romero MA. Déficit de lipasa ácida lisosomal. En: S&H Medical Science Service S.L. Enfermedades Minoritarias en el adulto; 2021: 217-223.
- 44.- Gillberg IC, Helles A, Billstedt E, Gillberg C. Boys with Asperger Syndrome Grow Up: Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders 20 Years After Initial Diagnosis. J Autism Dev Disord 2016; 46:74.
- 45.- Gómez Cerezo J.F., Moreno de la Santa M.C. Homocistinuria. En: Riera Mestre Antoni. Enfermedades Minoritarias en el Adulto, Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). S&H Medical Science Service, S.L; 2021:79-85.
- 46.- Gómez-Lado C, Eiris-Puñal J, Blanco-Barca O, del Río-Latorre E, Fernández-Redondo V, Castro-Gago M. Hipomelanosis de Ito. Un síndrome neurocutáneo heterogéneo y posiblemente infradiagnosticado. Rev Neurol 2004; 38 (03):223-228.

- 47.- González Alvaredo S., Sanz Rojo R., García Santiago J., Gaztañaga Expósito R., Bengoa A., Pérez-Yarza E.G. Criterios de Diagnóstico Genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(5): 446-453.
- 48.- González-Meneses, A. Dismorfología Clínica Genética. En: Enfoque Diagnóstico del Paciente Dismórfico. *Anales De Pediatría Contin.* 2008; 6(3): 140-146.
- 49.- Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher registry. *Am J Hematol.* 2015; 90 (Suppl 1): S12-8.
- 50.- Grau Junyent J.M, Moreno Lozano P.J. Fenilcetonuria. En: Riera Mestre Antoni. *Enfermedades Minoritarias en el Adulto. Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).* Editorial: S&H Medical Science Service, S.L.; 2021: 70-78.
- 51.- Guaigua López S.M., Guamán Castillo C.A., Zambrano Sangurima M.S., Campoverde Cárdenas A.D. Enfermedad de Fabry. Una enfermedad renal crónica. *RECIMUNDO;* 2022;6(4): 487-495.
- 52.- Hauser SI, Gregoriano C, Koehler H, Ebrahimi F, Szinnai G, Schuetz P, et.al. Trends and outcomes of children, adolescents, and adults hospitalized with inherited metabolic disorders: A population-based cohort study. *JIMD Rep.* 2022; 10;63(6):581-59.
- 53.- Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem* 2018; 62: 467-481.
- 54.- Holbrook JR, Cuffe SP, Cai B. Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample. *J Atten Disord* 2016; 20:11.
- 55.- Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2020; 145.
- 56.- Iván Quevedo L, Sebastián Soto V, José Barbosa H, Daniela Olivari U, Gustav von Plessing-Pierry. Osteoporosis grave secundaria a enfermedad de Gaucher: Reporte de Caso. *Rev Chil Endo Diab* 2021;14(2): 74-76.
- 57.- Johnson N. E. Myotonic Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2019; 25(6): 1682-1695.
- 58.- Jones K.L., Campo M.Del, Jones M.C. Smith's recognizable patterns of human malformation: Expert consult - online and. Elsevier Saunders; 2013.
- 59.- Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Políticas Sociales. Plan Integral de Enfermedades Raras de Extremadura 2019-2023. Mérida: Junta de Extremadura; 2019.

- 60.- Kennedy R.A., Carroll K., McGinley J.L., Paterson K.L. Walking and weakness in children: a narrative review of gait and functional ambulation in paediatric neuromuscular disease. *Journal of foot and ankle research* 2020; 13(1):10.
- 61.- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33:831.
- 62.- Koolwijk I, Stein DS, Chan E. "Complex" attention-deficit hyperactivity disorder, more norm than exception? Diagnoses and comorbidities in a developmental clinic. *J Dev Behav Pediatr* 2014; 35:591.
- 63.- Lambez B, Harwood-Gross A, Golumbic EZ, Rassoovsky Y. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020; 120:40.
- 64.- Larsen K, Aasland A, Diseth TH. Brief Report: Agreement Between Parents and Day-Care Professionals on Early Symptoms Associated with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2018; 48:1063.
- 65.- Law EC, Sideridis GD, Prock LA, Sheridan MA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. *Pediatrics* 2014; 133:659.
- 66.- Leslie N, Bailey L. Pompe disease. [Updated 2017] In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, eds. *GeneReviews* [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle 2017; 1993-2020.
- 67.- Longo N. Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos en adultos. In Harrison. *Principios de Medicina Interna*. McGraw Hill; 2022.
- 68.- López-Pisón J, García-Jiménez MC, Monge-Galindo L, Lafuente-Hidalgo M, Pérez-Delgado R, García-Oguiza, et.al. Nuestra experiencia en el Diagnóstico Etiológico del retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual: 2006-2010. *Rev. Neurol.* 2014; 29(7).
- 69.- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018; 392:508.
- 70.- Malm D, Nilssen O. Alpha-Mannosidosis. [Updated 2019]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019.
- 71.- Mary P, Servais L, Vialle R. Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research. OTSR* 2018;104(1S): S89–S95.
- 72.- Maurer MS. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018; 379:1007-1016.
- 73.- Mcaughran JM, Harris DI, Donnai D. A clinical study of neurofibromatosis 1 in north west England. *J Med Genet* 1999; 36: 197-203.

- 74.- Masingue M, Dufour L, Lenglet T, Saleille L, Goizet C, Ayrignac X, et al. Natural history of adult patients with GM2 gangliosidosis. *Ann Neurol*. 2020; 87: 609-17.
- 75.- Miner JJ, Fitzgerald KA. A path towards personalized medicine for autoinflammatory and related diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(3):182-189.
- 76.- Munar-Qués M. Polineuropatía amiloidótica familiar o enfermedad de Corino Andrade. *JANO*; 2005:1134.
- 77.- Muñoz Delgado C., Ordieres Ortega L. Alcaptonuria. En: *Enfermedades minoritarias en el adulto*. S&H Medical Science Service, S.L.; 2021: 113-118.
- 78.- Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. *Cardiovasc Pathol*. 2019; 39:12-24.
- 79.- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421-2.
- 80.- Northrup H., Aronow M.E., Peters J.M., Bissler J.J., Darling T.N., De Vries P.J. et.al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology* 2021;123, 50-66.
- 81.- Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza MA. The pathophysiology of Fabry disease. *Rev Clin Esp*. 2018; 218:22-8.
- 82.- Patier de la Peña J.L., González García A. Enfermedad de Wilson. En: *Enfermedades minoritarias en el adulto*. 2021. S&H Medical Science Service, S.L.; 2021:134-144.
- 83.- Pavía García P, Muñoz-Beamud F, Casasnovas C. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina. *Med Clin (Bar)* 2015;145:211-217.
- 84.- Penner M, Anagnostou E, Andoni LY, Ungar WJ. Systematic review of clinical guidance documents for autism spectrum disorder diagnostic assessment in select regions. *Autism* 2018; 22:517.
- 85.- Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med*. 2019; 7(13): 278.
- 86.- Planté-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol*. 2018; 265:976-983.
- 87.- Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017; 264:268-276.

- 88.- Quijada-Fraile P, O'Callaghan M, Martín-Hernández E, Montero R, García-Cazorla À. Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 217.
- 89.- Ramos Aceitero JM, Giraldo Matamoros P, Zambrano Casimiro M, Sánchez Martínez MJ, Galán Gómez E, Sánchez Cancho JF. et.al. *Enfermedades raras en Extremadura*. Mérida: Junta de Extremadura; 2005.
- 90.- Ribate MP, Ramos FJ. Dismorfología Clínica Genética II: Técnicas de Diagnóstico molecular en los síndromes pediátricos. *Anales De Pediatría Contin* 2008; 6(3): 147-154.
- 91.- Rice GM, Steiner RD. Inborn Errors of Metabolism (Metabolic Disorders). *Pediatr Rev*. 2016; 37(1):3-15; quiz 16-7, 47.
- 92.- Ríos M, Barbot C, Pinto P, Salício L, Santos M, Carrilho I, et.al. Síndrome de Sturge-Weber: variabilidad clínica y de neuroimagen. *An Pediatr (Barc)* 2012; 77(6): 397-402.
- 93.- Ripolone M, Velardo D, Mondello S, Zanotti S, Magri F, Minuti E, et.al. Muscle histological changes in a large cohort of patients affected with Becker muscular dystrophy. *Acta neuropathologica communications* 2022; 10(1): 48.
- 94.- Rivera Gallego A, Lorenzo Castro R, Villaverde Álvarez I. Enfermedad de Gaucher: una enfermedad multisistémica. *Galicia Clin* 2021; 82 (Supl. 1): S18-S22.
- 95.- Rivera-Toquica A, Álvarez-Barredo M. Enfermedad de Gaucher. *Rev Colomb Cardiol*. 2021;28(Supl 2): 30-40.
- 96.- Roca JR. Europa aprueba el primer medicamento para el ASMD, una enfermedad rara y mortal, el Xenpozyme®, para niños y adultos. *Salud Ediciones*.
- 97.- Rodríguez de Alba Freiría M. Genética para pediatras. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017: 195-201.
- 98.- Rosow LK, Amato AA. The Role of Electrodiagnostic Testing, Imaging, and Muscle Biopsy in the Investigation of Muscle Disease. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22:1787.
- 99.- Sánchez Martínez R, Muriel Serrano J. Enfermedad de Gaucher. En: S&H Medical Science Service S.L. *Enfermedades minoritarias en el adulto*; 2021: 268-277.
- 100.- Sánchez Martínez R. Enfermedad de Gaucher. En: S&H Medical Science Service S.L. *Enfermedades minoritarias en el adulto*; 2021: 279-287.
- 101.- Santa Olaya C. Niemann-Pick C disease: Pharmacological treatment and diet. *Universidad de Valladolid. Grado en Nutrición Humana y Dietética*; 2019.
- 102.- Saudubray JM, García-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2018 ;65(2):179-208.
- 103.- Siuffi-Campo S, Londoño-García R, Espinosa-Herrera YP, Pérez-Cadavid JC, Muñoz-Maya OG. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal, una enfermedad subdiagnosticada. *Reporte de caso. Hepatología* 2022; 3:97-105.

- 104.-** Smeyers Durá P, De Santos MT. Complejo de esclerosis tuberosa. *Protoc diagn ter pediatri*. 2022; 1:353-359.
- 105.-** Solares I, Vinal D, Morales-Conejo M. Diagnostic and follow-up protocol for adult patients with neurofibromatosis type 1 in a Spanish reference unit. *Rev Clin Esp (Barc)* 2022; 222(8):486-495.
- 106.-** Soto Insuga V, González Alguacil E, García Peñas JJ. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. *Pediatr Integral* 2020; XXIV(6): 303-315.
- 107.-** Schuman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017; 120: 27-33.
- 108.-** Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2016; 387:1240.
- 109.-** Thornton C.A. Myotonic dystrophy. *Neurologic clinics* 2014; 32(3): 705-viii.
- 110.-** Torralba-Cabeza MA, Fernández Martín J. Enfermedad de Gaucher. En: S&H Medical Science Service S.L. *Enfermedades minoritarias en el adulto*; 2021: 170-177.
- 111.-** Vázquez A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2014: 803- 3.
- 112.-** Veiga-da-Cunha M, Van Schaftingen E, Bommer GT. Inborn errors of metabolite repair. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(1):14-24.
- 113.-** Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, López-Rodríguez M, et.al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2022; Sep 5;11(17):5245.
- 114.-** Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53:237.
- 115.-** Wheeler S, Sillence DJ. Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. *J Neurochem* 2020; 153(6):674-92.
- 116.-** Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019; 144.
- 117.-** Wu D, Shen M, Yao Q. Cutaneous Manifestations of Autoinflammatory Diseases. *Rheumatol Immunol Res*. 2021; 2(4):217-225.
- 118.-** Zarco-Román J, Romero-Gómez HE, Carbajal-Rodríguez L. Enfermedad de Niemann Pick tipo-A. Presentación de 12 casos. *Acta pediátrica* 2017; 38(3):152.
- 119.-** Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ* 2018; 361:k1674.





**GUÍA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS
DE SOSPECHA DE
ENFERMEDADES RARAS**



JUNTA DE EXTREMADURA

Consejería de Sanidad y Servicios Sociales
Dirección General de Planificación, Formación y Calidad Sanitarias y Sociosanitarias



Guía
DE **SIGNOS Y SÍNTOMAS**
DE **SOSPECHA DE**
ENFERMEDADES RARAS

ISBN 978-84-09-50633-0



9 788409 506330