

SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA Y
NEUROLOGIA INFANCIA Y
ADOLESCENCIA



BOLETIN

SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA

Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA

Y ADOLESCENCIA

AÑO 6 - Nº 1 - MAYO 1995

ISSN 0717-1331

DIRECTORIO 1994 - 1995

Presidenta:	Dra. Ledia Troncoso
Vice-Presidenta:	Dra. Ximena Keith
Secretario:	Dr. Tomás Mesa
Tesorerera:	Dra. Perla David
Directores:	Psic. Violeta Cádiz Dra. Lilian Cuadra Fonoaud. Marcelo Díaz Dra. Isabel López Psic. Carmen G. Perales Dra. Erna Raimann Dr. Marcelo Devilat
Past-President:	

Directora del Boletín: Isabel López

Comité Editorial: Freya Fernández / Gabriela Sepúlveda / Marcelo Díaz / Ricardo García

Esmeralda 678 of. 303, Fonos: 6331955 - 6396171, Fax: 6391085 - Santiago

BOLETIN
SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA
Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA
Y ADOLESCENCIA

AÑO 6 - Nº 1 - MAYO 1995

CONTENIDOS

TRABAJOS ORIGINALES

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X
Dras. Marta Hernández, María de los Angeles Avaria, Mónica Troncoso, Isabel López. 3

Acidemia Propiónica y metilmalónica. Análisis de 7 casos clínicos.
*M.Sc. Verónica Cornejo, Dra. Erna Raimann, Ps. Ximena Godoy, Dra. Ledía Troncoso,
Nut. Jenny Arteaga, Dra. Marta Colombo.* 9

REVISIONES

Neurobiología del lenguaje
Dr. Fernando Novoa 14

Escafocefalia
Dr. Alejandro Cáceres 20

REUNIONES Y CONGRESOS 27

SUGERENCIAS PARA LAS CONTRIBUCIONES 28

ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AL CROMOSOMA X

*Drs. Marta Hernández Ch., María de los Angeles Avaria B.,
Mónica Troncoso Sch., Isabel López S.*

*Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Departamento de
Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Campus Centro, Universidad de Chile.*

INTRODUCCION

La adrenoleucodistrofia ligada al X (X-ADL) es una afección neuroendocrinológica hereditaria que afecta a 1/20.000 hombres (13) ya sea como adrenoleucodistrofia (ALD) cerebral en niños o como adrenomieloneuropatía (AMN) en adultos. La forma infantil es la más severa con inicio de los síntomas entre los 5-12 años de edad, un desarrollo normal previo al inicio de la neurodegeneración, con deterioro de funciones cerebrales superiores y progresión hasta la muerte del paciente, tres a diez años después de iniciada la enfermedad (17). La AMN es una forma moderada que se inicia entre los 15 y 30 años, caracterizada por paraparesia espástica severa, neuropatía periférica y alteraciones esfinterianas progresivas.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Siemerling y Creutzfeldt en 1924 describiéndola como "encefalomielitis esclerosante bronceada". En 1970 Blaw le asignó el nombre de Adrenoleucodistrofia ya que morfológicamente está caracterizada por desmielinización e inflamación del Sistema Nervioso Central (SNC) y atrofia de la corteza adrenal. Bioquímicamente hay acumulación de ácidos grasos saturados de cadena muy larga (AGCML), predominantemente C 26:0 (ácido hexacosanoico), en lípidos del SNC, tejido periféricos y sangre. Esta acumulación es producto de una alteración de la betaoxidación en los peroxisomas, razón por la cual en la actualidad se incluye esta entidad en el grupo de las enfermedades peroxisomales. Los estudios de función adrenal, con el test de estimulación con ACTH, revela bajos niveles de cortisol plasmáticos y 17-cetoesteroides urinarios.

La ADL-X tiene 6 subtipos que varían en severidad desde la forma cerebral infantil rápidamente progresiva hasta una forma en que el paciente permanece asintomático a través de

la vida. No existen métodos bioquímicos para diferenciarlas hasta que aparecen los típicos cambios en la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) o se inician los cambios neuropsicológicos. Estos subtipos son: 1. ALD-X forma infantil 2. ADL-X forma adolescente 3. ADL-X forma adulto 4. Adrenomieloneuropatía. 5. ADL heterocigotos 6. Enfermedad de Addison sin compromiso neurológico.

CASOS CLINICOS

Se presentan dos pacientes de 7 y 10 años previamente sanos diagnosticados recientemente que iniciaron deterioro de funciones cerebrales superiores en forma progresiva.

Paciente 1: Varón de 7 años, hijo único, madre sana, padre fallecido de hemorragia intracraneana, no consanguíneos. Sin morbilidad previa, cuatro meses antes de su diagnóstico inicia deterioro de rendimiento escolar, falta de concentración, fatigabilidad fácil, trastornos de la memoria, dificultad para expresarse, lenguaje arrastrado, dificultad para realizar deportes. En su examen neurológico destacó paciente vigil, confuso, incapaz de realizar pruebas atencionales directas e inversas, memoria alterada (reciente, inmediata y de evocación) pruebas de cálculo de 2 dígitos, juicio y abstracción muy reducidas, lenguaje poco fluido, mal modulado, no comprende más de una orden correlativa, lectoescritura muy empobrecida. Pares craneales no se observó atrofia óptica. III-VI destacaba la dificultad para seguir objetos, con apraxia de la mirada y alteración de la mirada sacádica. En el examen somatomotor se constató hipertonia de extremidades inferiores y Babinski bilateral, reflejos osteotendíneos exaltados, disdiadococinesias, dismetría. Sensibilidad cortical destaca aestereognosia y atopognosia. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) en T2 muestra zonas de extensa

desmielinización occipital que atraviesan la línea media comprometiendo espesamiento del cuerpo caloso y en T1 destaca la intensa captación de gadolinio. Potenciales evocados visuales normales, velocidad de conducción normal.

DISCUSION

El inicio de la ALD -X (forma infantil) ocurre usualmente entre los 4 -8 años, con un margen de 3 a 12 años, clínicamente es la más severa, los niños tienen un desarrollo normal hasta los 6 -10 años hasta que se inicia el proceso manifestado por disfunción progresiva del SNC ,manifestándose inicialmente por mal rendimiento escolar alteraciones de la memoria y labilidad emocional. Los signos motores se manifiestan principalmente por alteración de la marcha, espasticidad y alteración del equilibrio. Tardíamente hay disartria, afasia y agnosia visual. La duración de la enfermedad es variable, pero lo habitual es el deceso entre 3 a 10 años de iniciada la neurodegeneración. Las convulsiones son poco frecuente hasta etapas tardías.

Bioquímica

El estudio bioquímico de la ALD -X muestra una acumulación de AGCML, lo que es característico de los desórdenes peroxisomales. Se ha demostrado una deficiencia en la actividad de la enzima liganceroil con ligasa peroxisomal.

Los peroxisomas son organelos citoplasmáticos limitados por una sola membrana y están presente en todas las células del cuerpo excepto en glóbulos rojos maduros. Su nombre deriva del hecho que contienen oxidasas que reducen el peróxido de hidrógeno a agua. Recientemente se ha demostrado que tienen funciones adicionales y se han localizado mas de cincuenta enzimas en su interior lo que afirma su rol en múltiples procesos oxidativos, entre ellos la síntesis de plasmalógenos, síntesis de dolicoles y de colesterol, oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga, degradación de radicales libres, producción y oxidación de peróxido de hidrógeno etc. La clasificación de los desórdenes peroxisomales incluye 3 grupos:

- 1.- Alteración de la biogénesis y ensamblaje peroxisomal. En estos hay disminución del número y aparición de membranas peroxisomales fantasma: Síndrome de Zellweger, ALD neonatal y enfermedad de Refsum Infantil.
- 2.- Peroxisomas presentes, normales en estructura y cantidad, pero defecto enzimático único: Están en este grupo las ALD-X, enfermedad de Refsum clásica, acatalasemia.
- 3.- Peroxisomas presentes, normales en estructura y número pero con defecto enzimático múltiple: Ccondrodistrofia rizomiélica punctata, Pseudo Refsum y Pseudo Zellweger.

Patogénesis

La patogénesis de las lesiones cerebrales es desconocida. Se ha postulado que el exceso de AGCML alteraría la estabilidad de la mielina e induciría lesiones desmielinizantes. La acumulación de linfocitos en lesiones activas del cerebro sugieren mecanismos inmunológicos involucrados.

Hay evidencias que la acumulación anormal de ésteres de colesterol deteriorarían las células de la médula adrenal. Se han encontrado ésteres de colesterol anormales en estas células con cantidades escasas de retículo endoplasmático rugoso, lo cual alteraría la esteroidogénesis normal. Esto se comprobaría con la falta de respuesta de la médula adrenal a ACTH.

Neuropatología

En la forma infantil la desmielinización es extensa y simétrica y predomina en los lóbulos occipitales, parietales y parte posterior de los lóbulos temporales. El compromiso de los lóbulos frontales es inconstante y no hay compromiso de las fibras arcuatas. Las estructuras de la línea media (cuerpo caloso, fornix) y los tractos y nervios ópticos están siempre severamente afectados. El compromiso del cerebelo es raro, el tronco cerebral y médula espinal pueden afectarse secundariamente. Al examen

microscópico, la porción central de la zona desmielinizada es asiento de una marcada gliosis fibrilar y severo compromiso axonal. En la periferia en las lesiones más recientes hay una gran reacción inflamatoria con infiltrado perivascular. En estas zonas activas hay una sorprendente acumulación de linfocitos.

Genética

La ALD-X es uno de los desórdenes heredo-degenerativos más frecuentes. El 70% de las mujeres heterocigotas tienen síntomas y signos neurológicos pero pocas desarrollan una enfermedad severa.

El gen se ha localizado en el brazo largo del cromosoma Xq 28, asociado con otros genes ligados al X como glucosa 6 fosfatasa, visión de colores, factor VIII. La medición de AGCML en plasma permite identificar a heterocigotos obligados.

Las enormes diferencias en la clínica sugieren que la variabilidad fenotípica se debería a causas secundarias, posiblemente inmunológicas, o por influencia de genes modificadores, hasta ahora no identificados.

La detección de portadores es importante, específicamente para un diagnóstico prenatal, ya que hay mujeres que pueden tener un cuadro lentamente progresivo y podrían beneficiarse con un manejo dietético.

El estudio bioquímico buscando AGCML en fibroblastos de piel vellosidades coriónicas o líquido amniótico tiene un 8% de falsos negativos, en cambio asociado al uso de pruebas de DNA de polimorfismo múltiple lleva a una certeza diagnóstico de 100%.

Neuroimágenes

TAC.: En estados avanzados, muestra amplias zonas hipodensas en la sustancia blanca cerebral posterior extendiéndose a través de la línea media vía esplenium del cuerpo calloso. En el borde anterior de la zona de avance puede haber captación de contraste. La atrofia cerebral es más tardía.

RNM: Es claramente superior en demostrar las lesiones y permite además un buen análisis de las lesiones del sistema visual (cuerpos geniculados laterales y radiaciones ópticas), vías auditivas y tractos piramidales en el tronco cerebral. Las anomalías de la densidad o señales anormales en TAC o RNM respectivamente representan áreas de desmielinización y edema, la desmielinización respeta parcialmente la sustancia blanca subcortical con sus fibras arcuatas. La captación de medio de contraste observado en la periferia corresponde a ruptura de la barrera hematoencefálica en áreas de desmielinización activa.

Tratamiento

Varias modalidades de tratamiento se han realizado en los desórdenes paroxismales, específicamente manipulaciones dietarias y trasplantes de médula ósea.

Dieta

La simple restricción dietaria de AGCML no lleva a mejoría clínica ni bioquímica de la enfermedad.

En 1986 se encontró un inhibidor de la elongación de ácidos grasos en fibroblastos de pacientes con ADL, el ácido oleico, y se iniciaron series con trioleato glicerol solo o combinado con trierucate glicerol. Ambos ácidos grasos insaturados competirían con los ácidos grasos saturados para la elongación de las cadenas del sistema enzimático. Esto aumentaría los AGCML insaturados, que presumiblemente no son tóxicos, mientras que se limitaría la síntesis de AGCML saturados, presumiblemente tóxicos.

El empleo de esta dieta, también llamada Aceite Lorenzo llevó a la normalización de AGCML en un lapso de 4 semanas.

Desafortunadamente esto no se acompañó de mejoría clínica y empezaron a aparecer efectos secundarios como linfocitopenia y trombocitopenia.

Trasplante de Médula Osea

Este tratamiento se basa en que las células