

GUÍA PARA VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD EN ENFERMEDADES RARAS



Región de Murcia

GUÍA PARA VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD EN ENFERMEDADES RARAS



Región de Murcia

Guía para valoración de la discapacidad en enfermedades raras

1.ª edición octubre de 2016

Edita:

Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades

Dirección General de Pensiones, Valoración y Programas de Inclusión

Servicio de Valoración y Diagnóstico



Reservados todos los derechos. De acuerdo con la legislación vigente, y bajo las sanciones en ella previstas, queda totalmente prohibida la reproducción o transmisión parcial o total de este libro, por procedimientos mecánicos o electrónicos, incluyendo fotocopia, grabación magnética, óptica o cualesquiera otros procedimientos que la técnica permita o pueda permitir en el futuro, sin la expresa autorización por escrito de los propietarios del copyright.

Depósito legal: MU 1088-2016

Impreso en España - Printed in Spain

Imprime:

O. A. BORM

Camino Viejo de Monteagudo, s/n

30160 Murcia

PRESENTACIÓN



Violante Tomás Olivares

Desde la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y desde la Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades estamos comprometidos con las personas con discapacidad y, de manera especial, con aquellas personas que tienen una enfermedad rara.

Personas con enfermedades de baja prevalencia, elevada morbomortalidad, que tienen una significativa afectación de su calidad de vida y con necesidades especiales generalmente no cubiertas.

Personas desconcertadas y sorprendidas ante la enfermedad, ante el desconocimiento de su evolución, de su tratamiento.... sintiéndose poco escuchadas y atendidas.

Y es que raras son las enfermedades, no las personas.

Por eso, desde la Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades y, más concretamente, desde el Servicio de Valoración y Diagnóstico, nos hemos puesto a trabajar junto a las personas que sufren estas enfermedades y sus familias con el objetivo de cambiar las dificultades por retos y luchar para mejorar su calidad de vida.

Existe la necesidad de valorar las dificultades que la enfermedad produce en la persona, como las que se añaden por el entorno (en las enfermedades poco frecuentes probablemente con mayor incidencia), desde un enfoque bio-psico-social y hacer **a la persona** protagonista de su vida, conviviendo con la enfermedad.

La valoración del grado de discapacidad va a tener importantes consecuencias posteriormente en la atención y los apoyos que reciban los afectados, por lo que una adecuada valoración ocasionada por las ER conlleva una variabilidad y complejidad que es fundamental.

Todas estas afecciones tienen en común que presentan muchas dificultades diagnósticas y de seguimiento.

Los profesionales de los Equipos de Valoración y Orientación a personas con discapacidad de la Región de Murcia del IMAS, médicos, psicólogos, trabajadores sociales, personal de administración y la Federación Española de Enfermedades raras, asesorados por otros profesionales de la región quieren poner su grano de arena.

Y lo hacen creando una Guía para la valoración de las enfermedades raras siguiendo la idea de la Comunidad de Madrid de editar una Guía para los profesionales encargados de los procesos de valoración y para todos los profesionales de la salud, pacientes, familiares, asociaciones y cualquier persona que desee saber algo más de algunas enfermedades raras y de los aspectos de la enfermedad a tener en cuenta para aplicar el procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad.

Esta Guía describe treinta enfermedades raras diferentes de las publicadas por Madrid y todas ellas se dan en la Región de Murcia.

Con ello ganamos todos, los técnicos, los profesionales de la sanidad, las familias y las personas afectadas por enfermedades poco frecuentes.

Mi agradecimiento a todas las personas que han trabajado en esta Guía por su inestimable contribución a la mejora de la calidad de vida de las personas con enfermedades raras y de sus familias.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Consejera de Familia e Igualdad de Oportunidades
Violante Tomás Olivares

INTRODUCCIÓN



Juan Carrión Tudela

El concepto y la definición de enfermedad rara están basados, fundamentalmente, en criterios de prevalencia y gravedad. Una enfermedad es considerada rara cuando afecta a un número limitado de la población total, definido en Europa como menos de 1 por cada 2.000 ciudadanos. Bajo este baremo, entre el 6 y el 8% de la población mundial estaría afectada por estas enfermedades, es decir más de 3 millones de españoles, 30 millones de europeos, 25 millones de norteamericanos y 42 millones de iberoamericanos.

En la actualidad se estima que existen entre 5.000 y 7.000 enfermedades raras distintas, que afectan a los pacientes en sus capacidades físicas, habilidades mentales y en sus cualidades sensoriales y de comportamiento.

Las enfermedades raras son, en su mayor parte, crónicas y degenerativas. De hecho, el 65% de estas patologías son graves e invalidantes y se caracterizan, entre otras cosas, por el desarrollo de déficit motor, sensorial o intelectual en la mitad de los casos, que originan una discapacidad en la autonomía (1 de cada 3 casos). Además, en estas patologías se produce un comienzo precoz. De esta forma, 2 de cada 3 aparecen antes de los dos años.

En este contexto, se presenta fundamental el reconocimiento legal de la discapacidad, ya que hace posible la protección social de las personas con patologías poco frecuentes, por lo que se torna esencial la armonización de los criterios básicos de la valoración.

Para alcanzar este objetivo, es vital aunar la información disponible y reorganizar los recursos con el fin de ponerlos a disposición de todos los profesionales encargados de los procesos de valoración.

De esta forma, en el año 2013 y bajo este objetivo de recopilar y favorecer el acceso a la información se desarrolló la primera edición de la Guía de Orientaciones para la Valoración de la Discapacidad en Enfermedades Raras de la Comunidad de Madrid. Una guía pionera en España y fruto del trabajo colaborativo entre los profesionales de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y Centros de Valoración y Orientación a personas con discapacidad (Centros Base).

El presente texto es el resultado del trabajo en equipo, el esfuerzo, la cooperación y la coordinación entre la Consejería de Familia e Igualdad de Oportunidades de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, la delegación de FEDER en Murcia, profesionales, y Asociaciones.

En concreto y de manera especial es necesario destacar el trabajo conjunto de la Dirección General de Pensiones, Valoración y Programas de Inclusión, que a través de la implicación y dedicación de todos los profesionales de los diferentes Centros de Valoración, integrados por médicos, psicólogos y trabajadores sociales, han hecho posible esta publicación, bajo la coordinación de Rafael Rodríguez Román y Encarnación Martínez Andreu, del Servicio de Valoración y Diagnóstico de la Región de Murcia.

Junto a ellos, las asociaciones de pacientes coordinadas por el equipo profesional de FEDER en Murcia, han tenido un papel primordial. Organizaciones, fundaciones y entidades miembros de FEDER han formado parte de la elaboración de esta guía implicando a sus profesionales de referencia y haciendo posible que la información que aquí se presenta haya sido previamente contrastada y ajustada a la realidad de las familias con enfermedades poco frecuentes. Entidades que gracias a su esfuerzo y dedicación han formado parte del desarrollo de esta publicación que se configura ya como una buena práctica y un hito necesario de continuar replicándose en el resto de Comunidades Autónomas.



Presidente de FEDER
Juan Carrión Tudela

GUIA PARA VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD EN ENFERMEDADES RARAS

CONTENIDO

ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I	11
ACONDROPLASIA	17
ATAXIA DE FRIEDREICH	21
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL	27
COMPLEJO EXTROFIA-EPISPADIAS.....	31
COREA DE HUNTINGTON	35
DISFONIA ESPASMÓDICA.....	39
DISPLASIA ECTODÉRMICA	43
ENFERMEDAD DE MORQUIO	47
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA	51
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA	55
SÍNDROMES LIPODISTRÓFICOS INFRECIENTES	61
Lipodistrofia congénita generalizada (S. de Berardinelli-Seip)	
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO	67
MALFORMACIÓN DE CHIARI	73
MASTOCITOSIS.....	79
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE.....	87
RETINOSIS PIGMENTARIA	93
SÍNDROME DE ASPERGER	99
SÍNDROME DE CACH	105
SÍNDROME DE DRAVET.....	109
SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS.....	113
SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON.....	121
SÍNDROME DE KLINEFELTER.....	125
SÍNDROME DE NOONAN	131
SÍNDROME DE PETERS PLUS.....	135
SÍNDROME DE PHELAN-McDERMID	139
SÍNDROME DE SILVER RUSSELL	143
SÍNDROME DE SJÖGREN	149
SÍNDROME X FRÁGIL.....	155
TIROSINEMIA HEREDITARIA TIPO I.....	161

ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO I

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos son un conjunto de patologías que tienen en común la imposibilidad de metabolizar diferentes aminoácidos debido a la alteración en una vía metabólica específica por la disfunción en una enzima. El producto final de esa vía no se genera. Los aminoácidos anteriores en la vía se acumulan y muchos son tóxicos, fundamentalmente a nivel neurológico, hepático y renal.

La aciduria glutárica tipo I es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de herencia autosómica recesiva causado por el déficit de la actividad de la glutaril coenzima A deshidrogenasa debido a mutaciones en el gen GCDH, localizado en 19p13.2 e implicado en las vías catabólicas de la L-lisina, L-hidroxilisina y L-triptófano. Se ha informado de más de 200 mutaciones GCDH. Se acumula glutaril-CoA que se esterifica en parte con carnitina, produciendo un déficit secundario de ésta, causa importante de la crisis metabólica.

CÓDIGO CIE 10

E72.3

SINÓNIMO

- Acidemia glutárica tipo 1
- Deficiencia de glutaril coenzima A deshidrogenasa
- GA1

GCDHD

PREVALENCIA

La prevalencia mundial se estima en 1 de 100.000 nacidos.

SINTOMATOLOGÍA

El déficit de glutaril-CoA deshidrogenasa es un trastorno neurometabólico que se caracteriza clínicamente por crisis encefalopáticas que dan lugar a lesiones estriatales y trastornos del movimiento discinéticos distónicos graves.

La acidemia glutárica tipo I afecta especialmente a la sustancia gris (núcleos de la base, córtex) y a la sustancia blanca. Los ácidos orgánicos tóxicos no pueden pasar la barrera hematoencefálica y se quedan atrapados en el cerebro. Esto ya sucede durante el período fetal, lo cual interfiere en la formación correcta de la corteza fronto-temporal y en la maduración de la sustancia blanca. Durante el período postnatal, se puede producir un daño estriatal agudo en un contexto de fiebre, gastroenteritis, infección durante los tres primeros años de la vida. Fuera de este período es muy difícil que se produzca este daño.

La aciduria glutárica tipo I causa diversos grados de afectación: algunos pacientes asintomáticos, con macrocefalia aislada, torpeza motriz, retraso motor leve, temblor, discinesias leves, pero el 90% de los pacientes tras la crisis encefalopática queda con grave daño neurológico, pérdida de la función motora y dificultad para alimentarse.

La descompensación se desencadena a menudo como consecuencia de situaciones de estrés metabólico como las producidas por enfermedades febriles, en particular la gastroenteritis, o por el ayuno, pero la causa no siempre resulta evidente. Los primeros síntomas de la descompensación pueden ser sutiles, como por ejemplo alteraciones menores del tono general. Los vómitos son frecuentes. Sin embargo, los signos pueden resultar difíciles de valorar, como la irritabilidad o el malestar general.

Los recién nacidos están en su mayoría asintomáticos, aunque el 75% presenta macrocefalia y posiblemente hipotonía e irritabilidad.

Si no se diagnostica antes, la crisis encefalopática aguda inicial se produce entre los 3 y los 36 meses, normalmente precipitada por una enfermedad febril intercurrente, una vacunación o una intervención quirúrgica, y se caracteriza por hipotonía, pérdida de las habilidades motoras y convulsiones que dan lugar a lesiones estriatales con distonía secundaria grave y en ocasiones hemorragia subdural y retiniana. También puede presentarse excepcionalmente con hipoglucemia o acidosis.

Con la edad (mayores de 6 años) y con el tratamiento apropiado, el riesgo de crisis encefalopática disminuye.

En algunos pacientes, se desarrolla gradualmente una hipotonía y distonía sin ninguna crisis encefalopática, que es conocida como acidemia glutárica tipo I de aparición tardía o de aparición insidiosa.

DIAGNÓSTICO

La edad al diagnóstico clínico varía de 5 meses a 6 años.

Los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio encontrados en los pacientes no son patognomónicos (macrocefalia, encefalopatía aguda, daño de ganglios basales, enfermedad de la sustancia blanca, desórdenes del movimiento, hemorragia subdural y retiniana, elevación aislada de ácido glutárico, ácido 3-OH-glutárico y glutarilcarnitina en fluidos corporales). La combinación de dos o más alteraciones incrementa la probabilidad de padecerla.

La determinación enzimática y/o el estudio de las mutaciones confirmarán o descartarán la enfermedad.

En pacientes con diagnóstico y tratamiento precoz a través del cribado neonatal se reducen considerablemente las crisis encefalopáticas agudas, la morbilidad y mortalidad. El test prenatal puede realizarse mediante análisis genético y de la enzima GCDH de muestras de vellosidades coriónicas o midiendo los niveles de ácido glutárico en el líquido amniótico en familias en riesgo. Es necesaria una prueba genética para confirmar el diagnóstico prenatal.

Se recomienda el consejo genético.

El diagnóstico diferencial incluye encefalitis, síndrome de Reye, necrosis estriatal bilateral infantil familiar, megalencefalia familiar, parkinsonismo postencefálico, parálisis cerebral distónica, síndrome del niño maltratado con efusiones subdurales crónicas, síndrome de muerte súbita infantil y lesiones cerebrales inducidas por vacunas.

TRATAMIENTO

La aciduria glutárica tipo I se considera actualmente como un trastorno neurometabólico tratable.

El inicio del tratamiento previo a la crisis ha demostrado que los niños se desarrollan normales o en límite de la normalidad. Después de la crisis,

el tratamiento resulta limitado y no produce mejoría en la parte clínica, pero se inicia igualmente para prevenir mayor deterioro neurológico.

El objetivo del tratamiento consiste en minimizar la acumulación de metabolitos tóxicos previniendo el catabolismo de las proteínas y fomentar su excreción mediante el empleo de la carnitina.

Son fundamentales:

- Dieta de mantenimiento restringida en lisina. Debe ser más estricta en descompensaciones (episodios febriles o infecciones). La meta del tratamiento nutricional es el control de los valores de lisina y triptófano, que deben mantenerse en valores de 45 a 90 uM/l la lisina y entre 15 y 65 uM/l el triptófano durante el seguimiento. Los niveles de estos aminoácidos deben ser obtenidos en muestra de sangre tomadas 2 – 4 horas postprandiales.
- Suplementos de carnitina para mejorar la eliminación del ácido glutárico.
- Tratamiento de los síntomas neurológicos
- Tratamiento de urgencia temprano durante la enfermedad intercurrente.

Episodios agudos:

El seguimiento de las recomendaciones para el tratamiento de emergencia es indispensable para prevenir un daño neuronal y la distonía secundaria subsiguiente. Debemos como prioridad:

- Incrementar el suministro de energía (20-100% por encima de la IDR)
- La eliminación de proteínas naturales durante 24-48 horas seguida de una reintroducción gradual,
- Duplicación de la suplementación de L-carnitina
- Control estricto de la glucosa, balance de electrolitos y fluidos, así como del estado de la urea y el hígado.

El pronóstico depende de un diagnóstico a tiempo y de un manejo y tratamiento adecuado. El 50% de los pacientes diagnosticados clínicamente mueren antes de los 25 años de edad.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- 1) Aparato locomotor: - Balance muscular y articular.

- 2) Sistema nervioso: - Alteraciones motoras (movimientos involuntarios, alteraciones del tono y postura, alteración de la marcha y destreza manual).

 - Presencia de convulsiones y frecuencia de las mismas así como respuesta al tratamiento.

- 3) Aparato visual: - Agudeza visual corregida y campo visual.

- 4) Aparato digestivo: - Estado nutricional.

 - Anemia.

- 5) Aspectos psicológicos: - Capacidades cognitivas.

- 6) Número de ingresos hospitalarios

- 7) Afectación de las ABVD

ACONDROPLASIA

INTRODUCCIÓN

La acondroplasia es un trastorno genético que afecta al crecimiento óseo y causa el tipo más común de enanismo, siendo responsable del 70% de los casos. Se engloba dentro de un grupo de enfermedades denominadas condrodistrofias u osteocondrodisplasias.

Normalmente, durante el desarrollo fetal y la niñez, los tejidos cartilagosos se convierten en huesos, excepto en lugares como nariz y orejas. En los individuos con este trastorno este proceso se desarrolla de manera anormalmente lenta, especialmente en los huesos más largos, como en las extremidades superiores e inferiores, lo que provoca huesos cortos y baja estatura. Por tanto, los individuos afectados tienen brazos y piernas muy cortos, aunque el tronco tiene un tamaño prácticamente normal.

Se hereda con carácter autosómico dominante, aunque en aproximadamente el 80% de los enfermos la presentación es esporádica y, por lo tanto, la alteración genética causal aparece en ellos «de novo». Recientemente, se ha localizado el gen para la acondroplasia en el brazo corto del cromosoma 42 y se ha establecido que es el mismo que el gen que codifica el receptor de tipo 3 para los factores de crecimiento fibroblástico (FGFR3). El carácter homocigoto da lugar a una enfermedad más grave, llegando a la muerte en el período neonatal por fallo respiratorio.

CÓDIGO CIE 10

Q77.4

PREVALENCIA

En España se estima que es de 2,53 por 100.000 nacimientos.

SINTOMATOLOGÍA:

Se caracteriza por:

- Acortamiento rizomélico de los miembros
- Macrocefalia
- Facies característica con protuberancia frontal, hipoplasia maxilar y depresión del puente nasal
- Hiperlordosis lumbar
- Limitación de la extensión de los codos. Manos cuya apariencia recuerda a un tridente.
- Hipotonía
- En ausencia de hidrocefalia, la inteligencia es normal.

Si detallamos a nivel músculo-esquelético observamos:

Cráneo:

- Desproporción cráneo- facial
- Base pequeña, agujero magno estrecho y piriforme

Columna:

- Cuerpos vertebrales pequeños
- Estrechamiento entre los espacios interpedunculares en región lumbar

Pelvis:

- Arcos ilíacos cuadrados
- Acetábulo aplanado y estrecho

Extremidades:

- Huesos largos: cortos y anchos, metáfisis ensanchadas y aplanadas,
- Metacarpo y metatarso pequeños
- Falanges cortas y anchas, aumento en la distancia entre el tercer y cuarto dedo (tridente)
- Genu y talo varos

Las complicaciones clínicas más frecuentes son las siguientes:

- Hidrocefalia: ocurre raramente.
- Hidrosiringomielia.
- Compresión cérvico-medular: puede manifestarse de dos formas:
 - o Compresión cérvico-medular brusca. Se puede producir por un traumatismo o una maniobra de intubación endotraqueal.

- o Compresión cérvico-medular tardía. Se manifiesta por algias de distribución radicular según el segmento afectado. Posteriormente, aparecen los trastornos más característicos: arreflexia, atrofia y flacidez en los segmentos afectados y espasticidad en nivel inferior, retención urinaria e incontinencia. El nivel de la lesión medular es un importante predictor de la función respiratoria y de las posibles complicaciones que pudieran presentarse.
- Estenosis del canal lumbar: las graves pueden exigir corrección quirúrgica. Los síntomas, aunque no suelen aparecer hasta la edad adulta (tercera o cuarta década de vida) consisten en parestesias, entumecimiento, claudicación de miembros, pérdida de control de esfínteres anal y vesical.
- Alteraciones respiratorias: aparecen en 10 a 85% de las personas con acondroplasia. Las manifestaciones incluyen apnea, taquipnea, ronquido excesivo y cor pulmonale entre otras.
- Problemas ortopédicos: la cifosis es frecuente.
- Otitis media serosa recurrente, que puede producir hipoacusia.
- Obesidad (16%).

Las complicaciones neurológicas de la acondroplasia son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la presencia de hallazgos clínicos y radiológicos característicos.

Los estudios genéticos moleculares pueden confirmar el diagnóstico por la presencia de mutaciones en FGFR3.

El diagnóstico prenatal también es posible, gracias a la ecografía, a partir del segundo trimestre de gestación. En embarazos de alto riesgo o en aquellos en los que se sospeche acondroplasia tras la ecografía puede estudiarse el ADN fetal para la mutación FGFR3 para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial incluye: hipocondroplasia, enanismo tanatofórico (tipos I y II) y SADDAN.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la acondroplasia. Su manejo es multidisciplinar y la atención temprana es esencial. Muchas de las complicaciones se pueden tratar de forma eficaz:

- Los niños pueden requerir una descompresión quirúrgica del foramen magnum y/o una derivación ventrículo-peritoneal para la hidrocefalia.
- Algunos pueden optar por procedimientos de alargamiento de extremidades.
- Es necesario un tratamiento de las otitis junto con la evaluación de una posible hipoacusia.
- Debe considerarse tratamiento logopédico si hay dificultades en el lenguaje
- El tratamiento de la apnea obstructiva del sueño puede incluir adenotonsilectomía, pérdida de peso y/o presión positiva continua en las vías respiratorias.
- Los pacientes adultos pueden requerir una laminectomía lumbar para tratar la estenosis espinal.

Es fundamental el apoyo psicológico y social.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor:
Balance articular y muscular, tono , fuerza, atrofias.
Deformidades en extremidades y columna vertebral.
Talla en cm o número desviaciones estándar durante el periodo de crecimiento
- Sistema nervioso:
Marcha, bipedestación, utilización de extremidades superiores, alteración de la función vesical y rectal.
- Aparato respiratorio:
Espirometría
- Sistema auditivo:
Audiometría
- Alteraciones psicológicas:
 - Desarrollo psicomotor y del lenguaje
 - Nivel de adaptación personal y social
 - Alteraciones del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos de la personalidad
- Dificultades para la realización de las AVD

ATAXIA DE FRIEDREICH

INTRODUCCIÓN

La palabra ataxia, deriva de la palabra griega taxis que significa orden.

Las ataxias son un grupo de padecimientos neurodegenerativos caracterizados por disfunción cerebelosa que se subdividen en dos grandes grupos: hereditarias y no hereditarias. Las ataxias hereditarias pueden presentar patrón de herencia autosómico-dominante, autosómico-recesivo, recesivo ligado al X y mitocondrial. Cada uno de estos patrones de herencia muestra a su vez una enorme heterogeneidad genotípica y fenotípica.

En 1863, Nicholas Friedreich describió una atrofia degenerativa de los cordones posteriores de la médula espinal. Esta enfermedad se caracterizaba por presentar ataxia progresiva, déficit auditivo y debilidad muscular, asociados con escoliosis, pie cavo y cardiopatía.

La falta de reflejos tendinosos la describió Erb en 1875; y en 1882 Brousse, propuso el epónimo. Fue en 1970 cuando se estableció el patrón de herencia autosómico recesivo y se definieron sus características. En 1996 se identificó el gen y la mutación responsable de la Ataxia de Friedreich. Este descubrimiento ha permitido la correlación del genotipo con las variantes clínicas, la posibilidad de diagnóstico molecular y el desarrollo de modelos terapéuticos a partir de la fisiopatología.

CÓDIGO CIE 10

G11.1

SINÓNIMOS

- Enfermedad de Friedreich
- Ataxia espinocerebelosa
- Ataxia espinal hereditaria familiar
- Ataxia hereditaria tipo Friedreich
- Tabes de Friedreich
- Ataxia familiar

PREVALENCIA

Se estima que en la población caucásica es de 1/20.000 a 1/50.000.

La ataxia de Friedreich está causada por una expansión GAA inestable situada en el intrón 1 del gen FXN (9q21.11) que codifica la frataxina. Actualmente se desconoce la función de esta proteína, pero la teoría más aceptada es que juega un papel en la biogénesis de los núcleos hierro-azufre. Una deficiencia en esta proteína conduce al daño progresivo en el sistema nervioso central y periférico. La longitud de los alelos más cortos se correlaciona inversamente con la edad de inicio y el tiempo entre su aparición y el confinamiento en una silla de ruedas, y positivamente con la prevalencia de una miocardiopatía.

Se hereda de forma autosómica recesiva. Es posible el consejo genético.

CLÍNICA

Generalmente los síntomas comienzan entre los 5 y los 15 años de edad pero pueden, en raras ocasiones, aparecer tan precozmente como a los 18 meses o tan tarde como a los 50 años.

El primer síntoma que aparece es generalmente la dificultad para caminar o ataxia de la marcha. La ataxia empeora gradualmente y se propaga lentamente a los brazos y luego al tronco. Pueden ser signos precoces las deformidades en los pies tales como pie zambo, flexión de los dedos de los pies, dedos de los pies en martillo o inversión del pie. Con el tiempo, los músculos comienzan a debilitarse y a consumirse, especialmente en los pies, piernas y manos, y se desarrollan las deformidades.

Otros síntomas incluyen la pérdida de reflejos tendinosos, especialmente en las rodillas y los tobillos. A menudo hay una pérdida gradual de la sensación en las extremidades, que puede propagarse a otras partes del cuerpo. Se desarrolla la disartria y la persona se cansa con facilidad. Son comunes los nistagmus. La mayoría desarrolla escoliosis que, en caso de ser grave, puede afectar al aparato respiratorio.

Pueden producirse síntomas como dolor torácico, dificultad respiratoria y palpitaciones, que son el resultado de diversas formas de enfermedad cardíaca que a menudo acompañan a la ataxia de Friedreich, como la cardiomiopatía, la fibrosis del miocardio e insuficiencia cardíaca.

Las anomalías del ritmo cardíaco, como la taquicardia y el bloqueo, también son comunes.

Alrededor del 20 % de las personas con ataxia de Friedreich desarrolla intolerancia a los hidratos de carbono y el 10 por ciento contrae diabetes mellitus.

Algunas personas tienen pérdida de audición y/o visión.

DIAGNÓSTICO

Debe realizarse un examen clínico minucioso. Las pruebas que se solicitan habitualmente son:

- Electromiograma
- Estudios de conducción nerviosa
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- Imágenes de resonancia magnética o tomografía computarizada
- Análisis de sangre y orina
- Pruebas oftalmológicas y auditivas
- Pruebas genéticas

Los estudios de la conducción del nervio motor revelan una velocidad mayor de 40 m/s con ausencia o reducción del potencial de acción del nervio sensorial.

El electrocardiograma muestra inversión generalizada o inferolateral de la onda T. La imagen por resonancia magnética puede mostrar atrofia espinal y cerebelosa. Los test genéticos moleculares identifican las mutaciones en el gen FXN, confirmando el diagnóstico. El diagnóstico prenatal es posible en familias con una mutación conocida.

El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipos 1 y 2, ataxia con deficiencia de vitamina E, ataxia-apraxia oculomotora tipos 1 y 2 y otras ataxias de aparición temprana.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento curativo. Su abordaje debe ser multidisciplinar.

La terapia física y el uso de ayudas para caminar, prótesis y sillas de ruedas ayudan a mantener un estilo de vida activo.

Puede ser necesaria la ayuda de un logopeda.

Los programas de estiramiento y el uso de férulas y agentes farmacológicos (baclofeno y toxina botulínica) mejoran la espasticidad muscular.

El tratamiento de la afección cardíaca incluye anticoagulantes, agentes antiarrítmicos y marcapasos.

Los pacientes con diabetes mellitus suelen requerir insulina.

En etapas posteriores puede ser necesaria una sonda de gastrostomía endoscópica percutánea.

Debe ofrecerse apoyo psicológico.

Su pronóstico ha mejorado, pero la calidad de vida aún está significativamente afectada. Al ser la ataxia una enfermedad degenerativa la afectación del paciente empeora progresivamente, siendo la actitud psíquica esencial. La velocidad de evolución varía de una persona a otra.

La dificultad para la marcha, la falta de coordinación y la motricidad fina puede conllevar la necesidad de ayuda de tercera persona para la realización de las actividades básicas de la vida diaria.

El paciente puede necesitar desplazamientos en silla de ruedas entre los 10 y 20 años de edad. Muchos de los afectados por ataxia de Friedreich mueren en la edad adulta por las complicaciones de la enfermedad cardíaca asociada, que es la causa de muerte más común.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- **Aparato locomotor:**
- Balance articular
 - Balance muscular, tono, fuerza , atrofias
 - Deformidades, sobre todo en pies y columna vertebral (cifosis, escoliosis)
 - Dificultad en la motricidad fina (escritura)
- Deambulación:
 - Tipo de marcha y necesidad de ayudas técnicas para la misma
- **Aparato cardiovascular:**
 - Frecuencia y gravedad de las arritmias
 - Clase funcional N.Y.H.A. para la miocardiopatía
- **Aparato respiratorio:**
 - Espirometría
- **Sistema endocrino:**
 - Control glucémico. Hemoglobina glicosilada
 - Microangiopatía diabética (retinopatía o microalbuminuria persistente superior a 30 mg/dl)
- **Aparato auditivo:**
 - Audiometría
- **Aparato visual:**
 - Agudeza visual con la mejor corrección
 - Campo visual
- **Número de ingresos hospitalarios.**
- **Valoración psicológica:**
 - Autoestima, adaptación personal y social.
 - Alteraciones del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad.
 - Lenguaje: aspectos comunicativos-lingüísticos, dificultades del habla.
- **Afectación de las AVD**

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

INTRODUCCIÓN

Es un grupo heterogéneo de entidades de carácter genético con un patrón de herencia autosómico recesivo, cuyas manifestaciones clínicas comunes, como consecuencia de la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, son la atrofia y la debilidad muscular.

CÓDIGO CIE 10

Tipo I G12.0-G12.1

PREVALENCIA

- Tipo I: 1,25/ 100.000
- Tipo II: 1,42/100.000
- Tipo III: 0,26/100.000
- Tipo IV: 0,32/100.000

TIPOS

Se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución.

- **Tipo I, de inicio infantil, enfermedad de Werdnig-Hoffmann:**

Se manifiesta en el periodo neonatal o durante los primeros seis meses de vida; los afectados presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada (predominio en los miembros inferiores), con aparición de fasciculaciones linguales. Son característicos el llanto débil, las dificultades para toser, los trastornos de la deglución y un mal manejo de las secreciones orales (reflejan el compromiso de los núcleos bulbares). El tórax es frecuentemente campaniforme, como consecuencia de la debilidad de los músculos intercostales y la indemnidad del diafragma, lo que conlleva en un tipo de respiración característica con abdomen globuloso. No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y ninguno en este tipo alcanza la capacidad de sentarse.

A consecuencia de las complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración), la gran mayoría de ellos mueren antes de los dos años de vida. Existe una forma muy grave congénita (a veces referida como atrofia muscular espinal tipo 0) que puede manifestarse con artrogriposis y que evoluciona rápidamente a la muerte. Aunque el aspecto del músculo cardíaco parece no estar afectado, recientemente se ha constatado que algunos de estos pacientes pueden tener malformaciones y complicaciones cardíacas.

- **Tipo II, intermedia, enfermedad de Dubowitz:**

Los síntomas aparecen después de los seis meses y antes de los 18 meses, por lo que pueden sentarse aunque nunca llegan a deambular. Algunos pueden lograr la bipedestación con ortesis aunque todos están confinados en silla de ruedas. La atrofia muscular es muy marcada, puede haber temblor de manos y las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes que requieren un adecuado seguimiento. La evolución y supervivencia dependen de la implementación de muchos factores, como una rehabilitación adecuada para evitar las contracturas, la cirugía de escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.

- **Tipo III, juvenil, enfermedad de Kugelberg-Welander:**

Los síntomas se notan a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. Los pacientes que manifiestan más precozmente la enfermedad pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados en silla de ruedas. En estos casos, las consideraciones son similares a los casos tipo II. Los pacientes que caminan presentan incapacidad para correr, caídas frecuentes, dificultades para subir y bajar escaleras, y para levantarse de la silla. Aparece temblor en las manos y la debilidad incluye paulatinamente la cintura escapular. En algunos casos la enfermedad se estabiliza y los pacientes pueden caminar, aunque con dificultad, durante décadas.

- **Tipo IV, juvenil o del adulto:**

Aparece en la segunda o tercera década de la vida y, en general, son pacientes que deambulan durante toda la vida y con una afectación clínica leve o moderada. A veces se la considera dentro de la forma tipo III. La razón de que se comente como un grupo aparte es que en algunos casos la enfermedad puede aparecer con mínimas manifestaciones en la vida adulta (tipo IV) y luego tener un hermano o hermana afectado con la forma tipo III.

Todas estas formas parecen ser transiciones graduales desde la más grave hasta la más leve, aunque los casos de forma aguda tipo I tienen unas características más especiales. Si bien la edad de comienzo de las manifestaciones es fundamental para determinar un pronóstico y una clasificación, es la evolución la que finalmente indicará el tipo de atrofia muscular espinal. Por ejemplo, algunos pacientes pueden empezar la enfermedad a los cuatro o cinco meses (que correspondería a un tipo I), pero luego evolucionar como una tipo II. A manera de recordatorio práctico, destacar que los pacientes con la forma tipo I nunca se sientan, mientras que los de la forma tipo II sí se sientan pero nunca caminan.

DIAGNÓSTICO

Se realiza cuando coexisten:

- Clínica de debilidad muscular de predominio proximal y atrofia simétricas, arreflexia en ausencia de signos de afectación de la primera neurona motora.
- Electromiograma: muestra signos de denervación, como potenciales de fibrilación espontánea y ondas positivas, así como potenciales de unidad motora de gran amplitud. Pueden observarse potenciales de acción polifásicos de baja amplitud. La velocidad de conducción de los nervios sensitivos y motores es normal.

Bioquímica:

La enzima creatincinasa (CK) puede estar ligera o moderadamente aumentada, aunque nunca a niveles como los que se observan en las miopatías. En las formas crónicas tipo III, un 25% de los pacientes puede tener CK aumentadas a niveles que podrían hacer confundir el diagnóstico con las distrofias musculares de cinturas.

Estudio genético:

El análisis del ADN por amplificación selectiva (PCR) de los exones 7 y 8 del gen SMN1 mostrará la ausencia (delección homocigota) de dicho gen y la presencia del gen SMN2. Dicho resultado confirma el diagnóstico de atrofia muscular espinal por afectación del gen SMN1 en un 95% de los casos. Los casos restantes pueden deberse a mutaciones puntuales en uno de los alelos y una delección en el otro. Dicha delección se ha observado en una amplia gama de fenotipos, desde la grave afectación congénita hasta individuos prácticamente asintomáticos. Es evidente, por lo tanto, que no existe una correlación entre la delección y un fenotipo determinado. Incluso existe variación intrafamiliar,

especialmente en las formas crónicas (tipos III y IV), habiéndose descrito hermanos asintomáticos con una deleción del gen SMN1 similar al de los afectados de atrofia muscular espinal.

Biopsia muscular:

Con la disponibilidad del estudio genético, que confirma la mayoría de los casos, la biopsia muscular ha dejado de ser un estudio de primera línea diagnóstica y se emplea para cuando no es posible confirmar un caso desde el punto de vista genético. La biopsia muestra un patrón neuropático característico, con fibras hipertrofiadas que normalmente muestran propiedades histoquímicas de fibras tipo I (lentas) y fibras pequeñas de forma redondeada.

TRATAMIENTO

- No tiene aún tratamiento curativo. Las inmunizaciones deben ser completas y los tratamientos de los episodios intercurrentes deben incluir el tratamiento antibiótico precoz.
- Fisioterapia activa adaptada para evitar las retracciones músculo tendinosas y las deformidades de extremidades, columna vertebral y del tórax y mantener una buena función respiratoria.
- Puede necesitarse la cirugía de la columna y la asistencia ventilatoria.
- Ayudas técnicas para mejorar la autonomía.
- Muchos de estos pacientes son atendidos de manera multidisciplinaria (pediatras, neurólogos, rehabilitadores, neumólogos, genetistas y psicólogos).

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

A nivel digestivo :	- Estado nutricional
	- Anemia
A nivel respiratorio:	- Espirometría
A nivel locomotor:	- Balance articular
	- Balance muscular
	- Marcha y manipulación
	- Deformidad de columna vertebral y tórax.

Valorar número de ingresos hospitalarios.

Grado de afectación psicológica.

Afectación de las AVD.

COMPLEJO EXTROFIA-EPISPADIAS

INTRODUCCIÓN

La extrofia vesical, la extrofia cloacal y el epispadias son variantes del complejo extrofia-epispadias (CEE). Este gran espectro de anomalías es la representación de distintos grados de un mismo defecto embriológico, al que han sido atribuidas diferentes teorías sobre su desarrollo malformativo.

Existen grados de afectación que van desde el más leve llamado epispadias, a la extrofia vesical clásica y el más grave denominado extrofia cloacal donde existen órganos intestinales afectados además de los sexuales y del aparato urinario.

El complejo extrofia-epispadias se produce por un defecto de migración de las células del mesénquima infraumbilical que dará lugar a la pared abdominal inferior, los tubérculos genitales y las ramas púbicas.

La causa subyacente sigue siendo desconocida; se han publicado casos raros de incidencia familiar y es probable que factores tanto ambientales como genéticos jueguen un papel en la etiología.

CÓDIGO CIE 10

Q64.1

PREVALENCIA

En España se estima una frecuencia de 1/35.000 recién nacidos vivos, siendo unas tres veces más frecuente en niños que en niñas

SINTOMATOLOGÍA

La severidad de las manifestaciones clínicas depende del tamaño y localización de la apertura, pudiéndose distinguir varias formas clínicas:

A. Epispadias aislado: es la forma más leve, afecta a la uretra y a los genitales y provoca que alrededor del 50% de los afectados presenten incontinencia urinaria.

- En los varones, la uretra es con frecuencia corta y se divide, en la parte superior del pene, mediante una apertura, a la que se denomina epispadias.
- En las niñas, el clítoris puede estar dividido y la apertura urinaria encontrarse en una posición anormal.

B. Extrofia vesical clásica: forma de gravedad intermedia presenta un defecto en la uretra y la vejiga.

- Los recién nacidos presentan una vejiga que sobresale desde la pared abdominal y tienen su mucosa expuesta. El ombligo se encuentra desplazado hacia abajo y las ramas del pubis y los músculos rectos están separados de la línea media (ausencia de sínfisis púbica con diferentes grados de separación y rotación).
- El reflujo vesicoureteral es una patología íntimamente asociada a la extrofia vesical, lo que unido a las frecuentes infecciones urinarias provoca un riesgo muy alto de daño renal.
- En ambos sexos el ano está desplazado hacia adelante y en ocasiones se acompaña de prolapso rectal.
- En los varones se acompaña de epispadias completo con escroto amplio y fino y son frecuentes la criptorquidia y las hernias inguinales. El pene está visiblemente acortado, con presencia a menudo de micropene. En adultos son frecuentes la eyaculación retrógrada y las orquitis de repetición debido a pequeños fallos anatómicos. Normalmente la fertilidad no se ve alterada (si las orquitis son tratadas a tiempo), pero a menudo es necesario la ayuda de la fecundación asistida para lograr descendencia.
- En las niñas se caracteriza por epispadias con duplicación del clítoris y una separación amplia de los labios genitales. La vagina a menudo es corta y estrecha. En la edad adulta no suelen tener problemas para gestar, pero el parto debe ser asistido por el equipo de cirujanos que ha corregido la malformación para minimizar el riesgo dadas las peculiaridades anatómicas.

C. Extrofia cloacal: es la forma más severa y afecta además del sistema génito-urinario al intestino; en los casos más complejos puede asociarse con anomalías graves del colon y recto y suele cursar con un síndrome de intestino corto. También se ven afectados los riñones (ectopias, duplicaciones, uniones...) y la columna vertebral

(espina bífida, lipoma sacro, agenesia sacra, médula anclada...) incluso se asocian malformaciones en miembros inferiores y cardíacas. Presenta una elevada mortalidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico tras el nacimiento se realiza por el cuadro clínico y aunque el diagnóstico prenatal es sensible y específico, se precisa de un correcto entrenamiento y una adecuada paciencia del examinador para completar un estudio ultrasonográfico en el que se pueda visualizar la vejiga fetal en sus fases de llenado y vaciado. De esta manera, el personal de la sala de partos podrá estar preparado para el correcto tratamiento del neonato e incluso organizado el traslado a un centro de referencia en el manejo de la extrofia vesical.

TRATAMIENTO

Desde sus descripciones iniciales el tratamiento quirúrgico del complejo extrofia-epispiadias ha sufrido paulatinas modificaciones en busca de unos buenos resultados estéticos y funcionales.

El Complejo extrofia-epispiadias supone un reto quirúrgico para el urólogo. Dada su baja incidencia y alta complejidad el recién nacido con extrofia debería ser tratado en centros de referencia con experiencia en su manejo.

A lo largo de la historia se han desarrollado diferentes técnicas quirúrgicas, cuyo último fin es el de proporcionar un adecuado resultado estético con satisfactorios índices de continencia, preservando la función renal.

La reconstrucción por etapas basada en la cistorrafia y abdominoplastia, la reconstrucción del cuello vesical y la posterior uretroplastia y/o clitoroplastia ha dado paso al manejo quirúrgico actual preconizado por Mitchell basado en la combinación de estas diferentes etapas en una única reconstrucción anatómica cuyos objetivos son un cierre vesical inicial seguro, la reconstrucción de unos genitales externos aceptables cosmética y funcionalmente y sobre todo la mejoría de los índices de continencia urinaria con la preservación al mismo tiempo de una adecuada función renal. Mitchell combina estas secuencias en una sola intervención con la movilización de la vejiga y la uretra posteriormente hasta situarlas en una posición anatómica normal.

Dada la elevada incidencia de reflujo vesicoureteral la mayoría de los autores prescriben antibióticos en dosis bajas a todos los recién nacidos después de la intervención. Incluso Mitchell defiende su corrección quirúrgica mediante un reimplante dado el alto índice de episodios de pielonefritis descritos en su serie.

A día de hoy la cirugía no logra reparar por completo y de forma eficaz todas las malformaciones que conlleva esta patología, por lo que la persona afectada requerirá tratamiento médico a lo largo de toda su vida, en mayor o menor medida, según el grado de su malformación y el acierto en el tratamiento quirúrgico que recibió en los primeros años.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema génito-urinario: incontinencia urinaria completa o parcial, aclaramiento de creatinina, frecuencia de infecciones urinarias
- Aparato locomotor: marcha, tono muscular
- Frecuencia de atenciones o ingresos hospitalarios
- Aspectos psicológicos: dificultades de aprendizaje, nivel de adaptación, relaciones interpersonales, imagen corporal, autoestima, alteraciones emocionales (depresión, ansiedad).
- Afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

COREA DE HUNTINGTON

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Huntington pertenece al grupo de las demencias primarias y consiste en un trastorno genético y hereditario, progresivamente degenerativo del sistema nervioso central, que en la mayoría de los casos se manifiesta en la edad adulta. Se caracteriza por corea (proviene del griego "choreia", que significa danza), alteraciones del comportamiento, demencia y la pérdida total de capacidades para las actividades básicas de la vida diaria.

CÓDIGO CIE 10

F02.2, G10

PREVALENCIA

Afecta a 1 de cada 10.000 personas, siendo más frecuente en la raza blanca.

SINTOMATOLOGÍA

Es la causa más frecuente de corea hereditaria y se transmite de forma autosómica dominante. Suele iniciarse entre los 35 y los 45 años. Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas motores, psiquiátricos y cognitivos.

- Alteraciones motoras:
 - Las alteraciones motoras más frecuentes son los movimientos coreicos (movimientos involuntarios del músculo), que afectan inicialmente a la parte distal de las extremidades y se extienden a la musculatura craneal, faríngea y laríngea, la distonía (contracción lenta y exagerada de un músculo, lo que produce movimientos repetitivos y torcidos) y la bradicinesia (lentitud de los movimientos).

- o La forma juvenil (10% de los casos) se inicia como un síndrome rigidoacinéutico (variante de Westphal).
- o Los movimientos oculares se afectan en estadios tempranos de la enfermedad. A lo largo del avance de la enfermedad aparecen posturas distónicas axiales y de extremidades; en etapas intermedias desarrollan inestabilidad postural, disfagia y disartria.
- Trastornos psiquiátricos: Normalmente son la primera manifestación de la enfermedad e incluyen cambios de personalidad, depresión, manía, psicosis, trastornos obsesivo-compulsivos, agresividad, impulsividad, desinhibición y trastornos sexuales y alteraciones del sueño. Las tasas de suicidio son cinco veces mayores que las encontradas en la población general y puede producirse incluso en pacientes aún no diagnosticados pero en riesgo de haber heredado la enfermedad.
- Trastornos cognitivos: Se inician como alteraciones de memoria y juicio y pueden dar lugar a una demencia con afectación predominante de las funciones frontales (inatención y funciones ejecutivas).

DIAGNÓSTICO

- El diagnóstico se efectúa por genética molecular, que tiene una sensibilidad diagnóstica del 98%. El gen responsable (IT15) se ha localizado en el locus G-8 del brazo corto del cromosoma 4. El defecto molecular consiste en un aumento variable de tripletes del nucleótido CAG que da lugar a la formación de una proteína anormal denominada huntingtina. Hay una correlación inversa entre el número de tripletes CAG y la edad de comienzo de la enfermedad.
- La TC y la RM muestran una atrofia de la cabeza del caudado, que puede cuantificarse mediante el índice bicaudado-bicraneal.
- La SPECT y la PET cerebrales muestran una hipoperfusión e hipometabolismo de los ganglios basales y córtex frontal bilateral.

La enfermedad sigue un curso clínico progresivo que es más rápido en las formas de inicio juvenil. La duración media de la enfermedad es de 15-20 años.

TRATAMIENTO

Su tratamiento actual, que sólo sirve para aliviar algunos síntomas, debe ser multidisciplinar.

Se utilizan los siguientes tipos de fármacos:

- Para los movimientos involuntarios:
 - Tetrabenazina (derivado de benzoquinolona).
 - Inhibidores del almacenamiento o liberación de la dopamina.
 - Neurolépticos atípicos más benzodiazepinas para tratar mioclonías y distonía, de elección.
- Para las alteraciones afectivas:
 - Benzodiazepinas.
 - Antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de monoaminas.
 - Eutimizantes.
 - Neurolépticos típicos.

Existen otros tratamientos en fase experimental.

Es muy importante la intervención del logopeda, fisioterapeuta, nutricionista y terapeuta ocupacional para tratar la sintomatología asociada y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema nervioso: alteraciones motoras (movimientos involuntarios, coreicos, alteraciones del tono y postura, alteración de la marcha y destreza manual).
- Aparato digestivo: estado nutricional.
- Alteración del lenguaje.
- Incontinencia urinaria.
- Afectación psíquica:
 - Capacidades cognitivas (debido a la demencia que provoca).
 - Trastornos psiquiátricos (ilusiones y alucinaciones, cambios de personalidad, trastornos de conducta, trastornos afectivos, etc.).
- Valoración de la necesidad de concurso de terceras personas para el desarrollo de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

DISFONÍA ESPASMÓDICA

INTRODUCCIÓN

Es una forma de distonía focal que afecta a los músculos laríngeos condicionando un trastorno crónico de la fonación y se define como una interrupción del control motor laríngeo, dando lugar a movimientos involuntarios de la musculatura laríngea durante la fonación, que pueden causar que las cuerdas vocales alcancen una hiperaducción inadecuada (disfonía espasmódica aductora) o una abducción (disfonía espasmódica abductora), o, en algunos casos, ambas.

Se desconoce su causa exacta, aunque se cree que se trata de un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro. La anomalía funcional, condicionada genéticamente, sea o no identificable, podría tener una expresión fenotípica muy variable, lo cual explicaría la complejidad de la clasificación de las distonías.

CÓDIGO CIE 10

R49

SINÓNIMOS

- Disfonía Espasmódica
- Distonía Laríngea
- Disfonía Espástica

PREVALENCIA

Tradicionalmente se la ha considerado como una enfermedad poco frecuente, sin embargo, los hallazgos de estudios epidemiológicos recientes están modificando este concepto. En España se estima que puedan existir más de 5.000 pacientes con disfonía espasmódica.

El trastorno parece ocurrir más a menudo en mujeres que en hombres, con un cociente aproximado de 8:1 a favor de las mujeres. La edad media de los pacientes suele estar entre los 48-50 años; sin embargo, hay casos

que han aparecido en la segunda década de la vida, o incluso antes, y otros se han detectado hasta en la novena década. Cabe mencionar que en los hombres las alteraciones rara vez comienzan después de los 60 años.

SINTOMATOLOGÍA

La disfonía espasmódica aductora es la forma más común (90%) y se caracteriza por un esfuerzo muscular laríngeo, una calidad de voz tensa, ahogada y áspera, quiebras en la inflexión de la voz y frecuencia fundamental anormalmente baja (fricción de la glotis) que produce una voz con poco volumen y monótona. Es frecuente la aparición de temblor vocal, velocidad de habla lenta, lo que disminuye la inteligibilidad del habla. Como fenómeno compensatorio pueden emitir una voz aérea para evitar contraer por completo las cuerdas vocales y de este modo los espasmos de la voz.

La disfonía espasmódica abductora (10%) se caracteriza por el ensanchamiento intermitente de la glotis y una calidad de voz transitoriamente jadeante. Emiten una voz aérea y esforzada con terminación brusca de la voz, lo que hace que tenga fragmentos de voz afónica o susurrada. Es una voz con menor volumen, así como temblor en relación a los espasmos intermitentes de los músculos cricoaritenoides posteriores. También presentan disminución de la inteligibilidad. Los pacientes realizan un fenómeno compensatorio para evitar la voz aérea, contrayendo en exceso las cuerdas vocales antes de la fonación. La gravedad de los síntomas y la naturaleza incapacitante del trastorno pueden variar de paciente a paciente.

DIAGNÓSTICO

Existen multitud de pruebas diagnósticas, pero la clínica y la experiencia son las más concluyentes, así como la respuesta al tratamiento con toxina botulínica.

Pruebas complementarias:

- Exploración laringoscópica.
- Videolaringoestroboscopia: constituye el método más valioso de exploración laríngea para analizar la disfonía.
- Exploración neurológica.
- Valoración psicoacústica.
- Análisis acústico.
- Exploración electrologográfica.

- Análisis electromiográfico: revela anomalías en los movimientos voluntarios de los pliegues vocales, siendo estos datos característicos de las distonías focales. Pacientes con disfonía espasmódica tienen niveles anormalmente altos de caídas electromiográficas en los músculos tiroaritenoides y cricotiroideo y un desequilibrio entre ambos músculos que da lugar a un gran aumento en la aducción y tensión en la apertura anteroposterior del espacio glótico durante la conversación, la deglución y la respiración pausada.
- TAC y RMN son utilizadas cuando la disfonía espasmódica va asociada a otros síntomas neurológicos.

A pesar de todas estas pruebas en algunas ocasiones no se llega al diagnóstico. La prueba definitiva consiste en inyectar toxina botulínica en las cuerdas y observar el resultado, confirmando el diagnóstico en caso de respuesta.

TRATAMIENTO

Se han intentado numerosos procedimientos, tales como la sección del nervio recurrente laríngeo, técnicas fonoquirúrgicas, como la tiroplastia de lateralización o la cordectomía, y el uso de fármacos derivados de los anticolinérgicos. Todas estas opciones han presentado resultados clínicos poco satisfactorios, así como altas tasas de morbimortalidad.

El tratamiento de elección hoy en día es la inyección intracordal de toxina botulínica, tratamiento paliativo y de duración limitada, es decir, no cura la enfermedad pero alivia sus síntomas (espasmos laríngeos) durante un tiempo limitado (4-5 meses de media), teniendo que volver a inyectarse tras este período de tiempo. Actualmente se están realizando nuevas técnicas experimentales (radiofrecuencia, cirugía superselectiva del nervio laríngeo), que probablemente mejoren los resultados obtenidos hasta ahora con la toxina botulínica.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Lenguaje: grado de limitación para la comunicación verbal (fatigabilidad, inteligibilidad en ambientes normales o ruidosos, tiempo de fonación).
- Aspectos psicológicos: ansiedad, adaptación social.
- Afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

DISPLASIA ECTODÉRMICA

INTRODUCCIÓN

El término **displasia ectodérmica** engloba más de 200 enfermedades genéticas diferentes que tienen en común la afectación de al menos dos derivados ectodérmicos tales como el cabello, las uñas, los dientes o las glándulas sudoríparas. En ocasiones, pueden asociar otras anomalías en distintos órganos y tejidos.

Afecta y se distribuye de forma uniforme en los diferentes grupos étnicos. La más frecuente es la *displasia ectodérmica hipohidrótica*, que se caracteriza por hipotricosis (escasez de vello corporal y de pelo en cuero cabelludo), hipohidrosis (capacidad de sudoración disminuida), e hipodoncia (ausencia congénita total o parcial de dientes).

Las displasias ectodérmicas son hereditarias, causadas por mutaciones genéticas, que pueden ser heredadas o menos frecuentemente "de novo", originadas en el momento de la concepción. En la mayoría de ocasiones, sobre todo en el caso de la displasia ectodérmica hipohidrótica, la herencia va a estar ligada al cromosoma X, pero también puede ser autosómica dominante o recesiva.

CÓDIGO CIE-10:

Q84.2

PREVALENCIA

La prevalencia de la displasia ectodérmica hipohidrótica se estima en 1/5.000-10.000 recién nacidos vivos. Esta cifra puede estar subestimada por la dificultad de su diagnóstico en la etapa más precoz de la vida.

TIPOS

Se clasifican en diferentes grupos según la afectación principal:

- Displasias ectodérmicas tricodisplásicas
- Displasias ectodérmicas onicodisplásicas

- Displasias ectodérmicas odontodisplásicas
- Displasias ectodérmicas hipohidróticas

La identificación progresiva de los defectos moleculares subyacentes está proporcionando nuevas clasificaciones atendiendo a su origen genético, en continua revisión.

Dentro de la diversidad de displasias ectodérmicas existen dos formas más frecuentes que se diferencian fundamentalmente según el grado de sudoración que presenta el paciente: la forma hipo/anhidrótica o síndrome de Christ-Siemens-Touraine y la forma hidrótica o síndrome de Clouston.

SINTOMATOLOGÍA

La displasia ectodérmica hipohidrótica clásica aparece en hombres con subtipo ligado al cromosoma X y en hombres y mujeres con la forma autosómica recesiva. Al nacimiento, los recién nacidos pueden tener una piel fácilmente despegable como los postmaduros e hiperpigmentación periorbitaria. Durante la infancia puede existir irritabilidad e hipertermia inexplicada por la intolerancia al calor. El diagnóstico se suele realizar tras el retraso de la erupción dentaria, la ausencia de piezas dentarias y la forma cónica de los dientes.

Clínicamente se puede diagnosticar en la mayoría de afectados tras la infancia por estos tres signos cardinales:

- Hipotricosis: el pelo en el cuero cabelludo es escaso, poco pigmentado y fino. Las anomalías microscópicas del pelo no tienen valor diagnóstico específico. El vello corporal también es escaso o ausente, sin embargo el vello púbico y el de la barba es normal.
- Hipohidrosis: la capacidad de sudoración disminuida provoca hipertermia en respuesta al calor.
- Hipodoncia: suelen aparecer tardíamente de 5 a 7 dientes, generalmente los caninos y primeros molares. Son más pequeños de lo habitual y de forma cónica. Las radiografías dentales son fundamentales para determinar el grado de hipodoncia y son muy útiles en el diagnóstico de individuos con afectación leve y portadores de displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X.

Otros signos de la displasia ectodérmica hipohidrótica clásica son:

- Hiperpigmentación y arrugas periorbitarias.
- Puente nasal aplanado.
- Secreciones nasales espesas.
- Hipoplasia maxilar.
- Desarrollo asimétrico de los rebordes alveolares.
- Voz ronca.
- Piel fina, de apariencia frágil.
- Secreción sebácea disminuida.
- Ausencia de pliegues dérmicos.

El desarrollo psicomotor y pondoestatural suele ser normal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la displasia ectodérmica hipohidrótica se basa fundamentalmente en la sintomatología, con la triada de hipohidrosis (siendo la clave la disminución o falta de sudoración cuando la temperatura corporal se eleva), hipotricosis e hipodoncia.

Existen exploraciones complementarias para ver el grado de afectación como la biopsia cutánea de la frente o de las palmas y plantas (para comprobar la disminución de las unidades pilosebáceas y glándulas sudoríparas), el estudio capilar que muestra cabellos finos y delgados y una radiografía panorámica (para evidenciar claramente las agenesias dentarias).

El estudio genético es confirmatorio y viene dado por el análisis molecular del gen para identificar la mutación. La disponibilidad de los estudios genéticos hace innecesarias las pruebas invasivas previas, como la biopsia cutánea, para su diagnóstico.

El **estudio genético** permitirá confirmar el diagnóstico clínico, identificar portadores en la forma recesiva y ligada a X y posibilitar diagnóstico prenatal y/o preimplantacional.

TRATAMIENTO

- Hipotricosis: desde fórmulas especiales y tratamientos específicos para el cuidado del pelo (ralo y áspero), hasta el uso de implantes o postizos.

- Hipohidrosis: hay que controlar adecuadamente las situaciones de hipertermia para minimizar las posibles consecuencias derivadas de la capacidad de sudoración disminuida. En temperaturas altas, los afectados tienen que tener acceso a líquidos frecuentes y ambiente fresco con aire acondicionado, o en situaciones de ejercicio, a chalecos refrigerantes y agua en spray. Esto debe ser conocido no sólo por la familia sino también por los educadores del niño para acondicionar todos sus ambientes cotidianos.
- Hipodoncia: el cuidado dental debe comenzar precozmente y realizarse cada 6-12 meses. En la medida que el cuidado sea adecuado se prevendrá la hipoplasia maxilar y la atrofia de las encías. En la infancia temprana a partir de los primeros años de vida, se recomiendan las prótesis dentales, que deben ser reemplazadas periódicamente. Posteriormente se sustituirán por prótesis dentales a partir de los siete años de vida, que mantienen la función y la estética. El enfundado de las piezas cónicas también contribuirá a mejorar estos aspectos. Pueden ser necesarios tratamientos de ortodoncia.
- Seguimiento por Otorrinolaringología por el espesamiento de secreciones en nariz y oídos (tapones de cera frecuentes).
- Tratamientos específicos para la piel seca y el eczema.
- Apoyo psicológico, si precisan.
- Asesoramiento genético en la edad reproductiva

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Grado de afectación de las AVD
- Aparato digestivo: estado nutricional, anemia, restricción de la actividad
- Aparato respiratorio: espirometría, frecuencia de infecciones
- Aparato auditivo: audiometría
- Piel: porcentaje de superficie corporal afectada, prurito
- Sistema nervioso: secuelas derivadas de crisis de hipertermia
- Atenciones o ingresos hospitalarios
- Valoración psicológica: grado de afectación psicosocial y autoestima, alteraciones emocionales (depresión, ansiedad)
- Afectación de las Actividades de la Vida Diaria

ENFERMEDAD DE MORQUIO

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad congénita causada por la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina 6 sulfatasa (tipo A) o de la enzima beta-galactosidasa (tipo B). Estas anomalías enzimáticas tienen como consecuencia que se acumulen en diferentes tejidos del organismo cantidades elevadas de mucopolisacáridos. Las mucopolisacaridosis tipo IV, A y B, son enfermedades autosómicas recesivas.

El síndrome de Morquio se caracteriza por estatura corta y afectación ósea grave con coeficiente intelectual normal.

CÓDIGO CIE 10

E76.2

SINÓNIMOS

- Mucopolisacaridosis tipo IV.

INCIDENCIA

Varía ampliamente entre países. La incidencia en conjunto estimada es de 1 de cada 263.000 recién nacidos, siendo el subtipo A el más frecuente (1 de cada 250.000 nacidos).

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas van a girar entorno a la afectación esquelética tan importante que se produce en la mucopolisacaridosis tipo IV y suelen aparecer en ambos subtipos, considerando al subtipo A, el fenotipo más grave.

Las principales características del síndrome son:

- Talla baja (la estatura promedio se encuentra entre los 85 y 100cm)
- Anomalías esqueléticas (tronco corto, tórax en tonel y pectus carinatum, genu valgo)
- Hiperlaxitud articular
- Opacidades corneales
- Sordera neurosensorial: usualmente se inicia en la segunda década de la vida y afecta al 100% de los pacientes después de los 20 años
- Insuficiencia y dilatación aórticas
- Problemas respiratorios debido a la escoliosis grave

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la detección del aumento de la excreción urinaria del GAG (Keratán sulfato -no constante-), y de la excreción de galactosiloligosacárido en el subtipo B. Se confirma mediante la demostración de la deficiencia enzimática en leucocitos o fibroblastos cultivados, aunque la técnica más idónea (sobre todo para cribado neonatal) es la Dried Blood Spots (DBS), que es una técnica fluorimétrica o por espectrometría de tándem masas en gota de sangre seca.

Una vez que confirmamos el diagnóstico mediante determinación de la actividad enzimática conviene realizar el diagnóstico genético, que busca la mutación génica responsable de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático.

El tratamiento de reemplazo enzimático VIMIZIM™ (elosulfasa alfa) ya ha sido aprobado por la FDA (USA) y EMEA (Europa) en 2014. En España no todos los enfermos tienen acceso a este tratamiento.

Las esperanzas para el futuro están puestas en la terapia génica.

El pronóstico depende de la gravedad clínica, lo que se correlaciona con la actividad enzimática residual en los casos más leves, o nula en los más serios. La mortalidad se relaciona directamente con la inestabilidad atlantoatxoidea, la mielopatía cervical secundaria y las enfermedades respiratorias (apnea del sueño, hipertensión pulmonar e infecciones recurrentes). Aunque se han descrito casos de supervivencia hasta los 70 años, en general la expectativa de vida es menor, encontrándose entre los treinta y cuarenta años.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema endocrino: talla en cm o número de desviaciones estándar de la talla media en el periodo de crecimiento
- Aparato locomotor: columna vertebral, balance articular y muscular, marcha
- Aparato auditivo: audiometría
- Aparato respiratorio: espirometría
- Aparato cardiovascular: ecocardiograma, ergometría, clasificación de la NYHA
- Aparato visual: mejor agudeza visual corregida y campo visual
- Frecuencia de atenciones o ingresos hospitalarios
- Valoración psicológica:
 - Dificultades de adaptación e integración (autoestima).
 - Relaciones interpersonales/sociales.
 - Alteraciones del estado de ánimo.
 - Trastornos de ansiedad.
- Grado de afectación de las AVD

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neuromuscular de las motoneuronas, de inicio brusco, curso rápido y progresivamente incapacitante. La parálisis progresiva va extendiéndose hasta afectar a todo el cuerpo, produciendo una discapacidad grave con un grado elevado de dependencia y que desemboca en el fallecimiento por causas generalmente respiratorias.

Es una enfermedad de etiología desconocida que se presenta en sujetos adultos, generalmente sin antecedentes familiares. Existe una forma familiar con patrón de herencia autosómica dominante que representa el 5-10% de todos los casos.

CÓDIGO CIE 10

G12.2

SINÓNIMOS

- Esclerosis lateral amiotrófica con cuerpos de poliglucosano
- Enfermedad de la motoneurona
- Enfermedad de Lou Gehrig
- Enfermedad de Gehrig
- Enfermedad de Stephen Hawking
- Enfermedad de Charcot

PREVALENCIA

Su incidencia se sitúa entre 0,4 y 2,4 casos por cada 100.000 habitantes/año, con una prevalencia de 4-6 casos por cada 100.000 habitantes.

Es más frecuente en varones, en una proporción aproximada de 1,2 - 1,6 hombres por cada mujer.

Suele presentarse en individuos adultos y la edad media de comienzo se sitúa alrededor de los 56 años y es poco frecuente que se desarrolle antes de los 40 o después de los 70.

SINTOMATOLOGÍA

Se caracteriza por afectar a las neuronas del córtex motor y, consecuentemente, produce degeneración del haz piramidal y las neuronas motoras del asta anterior medular.

La enfermedad comienza de manera insidiosa, predominantemente con afección de la segunda neurona motora en las extremidades superiores de manera asimétrica. Produce debilidad muscular, atrofia y fasciculaciones y simultáneamente un síndrome piramidal bilateral con hiperreflexia, espasticidad y presencia de reflejo cutáneo plantar.

Posteriormente se ve implicada la musculatura bulbar que provoca alteraciones en la fonación y articulación del habla, deglución y masticación.

La aparición de insuficiencia respiratoria es lenta y suele aparecer en fases avanzadas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, es decir, no existe ninguna prueba específica que permita hacer el diagnóstico definitivo.

La presencia simultánea de un cuadro de debilidad muscular, atrofia e hiperreflexia en ausencia de trastornos sensitivos, con una evolución lentamente progresiva sin remisiones es sugestivo de esclerosis lateral amiotrófica.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser multidisciplinar e individualizado. Será precisa la colaboración entre:

- Neurología
- Rehabilitación
- Terapia ocupacional

- Fisioterapia: útil para minimizar la atrofia por desuso y prevenir las retracciones y contracturas musculotendinosas
- Ortopedia y Cirugía Ortopédica
- Logopedia: tratamiento de la disartria por debilidad muscular
- Digestivo
- Nutrición: importante pérdida de peso por disfagia que a veces obliga a una gastrostomía
- Neumología: deben prevenirse y tratarse las infecciones respiratorias, además de valorar la utilización de asistencia ventilatoria no invasiva con mascarilla nasal y presión positiva durante la noche
- Psicología: apoyo psicoterapéutico.

No existe ningún tratamiento curativo y tampoco un tratamiento de probada eficacia. Actualmente el tratamiento con riluzol ayuda a retardar los síntomas y las esperanza de vida. Los tratamientos para controlar otros síntomas incluyen: baclofeno o diazepam (para la espasticidad que interfiere con las actividades cotidianas) y trihexifenidil o amitriptilina si hay alteración de la deglución.

La duración media de la enfermedad se estima en tres años, con una supervivencia de más de cinco años sólo en el 20% de los pacientes y de más de diez en el 10%.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor: balance muscular y articular
- Sistema nervioso: alteraciones motoras (movimientos involuntarios, alteraciones del tono y postura, alteración de la marcha y destreza manual), alteración del lenguaje.
- Aparato digestivo: estado nutricional, anemia, fiebre, restricción de la actividad, gastrostoma
- Aparato respiratorio: frecuencia de infecciones, espirometría, oxigenoterapia
- Valoración psicológica: alteración del estado de ánimo
- Atenciones e ingresos hospitalarios
- Grado de afectación de las AVD y valoración de la necesidad de tercera persona para el desarrollo de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita engloba todos los trastornos hereditarios de la esteroidogénesis suprarrenal del cortisol. El déficit de cortisol es un hecho común a todas ellas y produce por un mecanismo de retroalimentación negativa un aumento de la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y secundariamente una hiperestimulación de la corteza suprarrenal motivando una elevación de los esteroides previos al bloqueo enzimático.

La hiperplasia suprarrenal congénita es el desorden adrenal más común en la infancia y la causa más frecuente de ambigüedad sexual.

Todas las formas de hiperplasia suprarrenal congénita se heredan con carácter autosómico recesivo.

En función del déficit enzimático se conocen cinco formas clínicas.

Los estudios clínicos y genéticos han demostrado la existencia de formas severas y moderadas en función del grado de afectación enzimática. En las formas severas o clásicas, el déficit es completo e inician sus manifestaciones en la época fetal; en las formas moderadas o no clásicas, el déficit es parcial y se manifiestan clínicamente en la infancia y adolescencia e incluso pueden pasar desapercibidas hasta la edad adulta.

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa (21 OH) es la forma más común y constituye del 90 al 95 % de todos los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. También es la más frecuente de las enfermedades metabólicas hereditarias. Se produce por mutaciones en el gen CYP21A2 que codifica la enzima P450c21 (21 OH), el cual está ubicado en el brazo corto del cromosoma 6. En el feto humano la diferenciación sexual ocurre entre las semanas 9 y 13 de gestación, por lo que se presume que el aumento de secreción de andrógenos suprarrenales en el feto con deficiencia de 21 OH ocurre durante o antes de este período crítico.

En la niña con deficiencia de 21-OH los genitales internos son femeninos normales y corresponden al cariotipo 46XX, con presencia de útero, ovarios y trompas de Falopio, con capacidad para desarrollo puberal normal y

fertilidad normales, con tratamiento médico y quirúrgico adecuados. Sin embargo, el varón XY afectado en los primeros días es indistinguible de un niño sano. La macrogenitosomía en el nacimiento suele pasar desapercibida, aunque es muy característica la hiperpigmentación melánica no racial por exceso de ACTH. En ambos sexos el exceso de andrógenos sin tratamiento progresaría a pubarquia precoz, heterosexual en la niña, con una aceleración de la maduración esquelética y del crecimiento lineal, cierre precoz de las epífisis y talla baja en el adulto.

En estudios clásicos se describe una menor fertilidad en mujeres con déficit de 21-OH. Estudios recientes demuestran una disminución de fertilidad en aproximadamente el 30% de los pacientes adultos varones.

CÓDIGO CIE 10

E25.0

PREVALENCIA

La frecuencia es variable según las formas clínicas. Las clásicas se presentan en 1:12000-25000 nacidos vivos y las no clásicas en 1:8000. Los niños y las niñas están afectados por igual.

TIPOS

Existen tres formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa:

1. Clásica: Implica la existencia de un hiperandrogenismo ya intraútero que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y de un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer, habiendo sido clasificados por Prader en niveles o estadios (I-V): el grado V corresponde a una masculinización completa de los genitales externos en una paciente femenina, clínicamente idéntico a varón con criptorquidia bilateral.

La forma clásica puede presentar en un 75% de los pacientes pérdida salina, que es la expresión más severa de la enfermedad. La crisis de pérdida salina aparece a partir del 5.º al 10.º día y está caracterizada por hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, natriuresis elevada y niveles séricos disminuidos de aldosterona, con una elevada actividad de renina plasmática (ARP) y cociente ARP/aldosterona elevado.

Clínicamente la forma pérdida salina se manifiesta con un cuadro progresivo en el recién nacido de anorexia, falta de ganancia ponderal, decaimiento, poliuria y vómitos. Si no se instaura el tratamiento oportuno, evoluciona en poco tiempo a un cuadro severo de deshidratación hipotónica, shock y muerte en el contexto de una verdadera crisis addisoniana, más peligrosa en el varón por no haber apreciado alteraciones genitales y haber atribuido la sintomatología a otras patologías. En el recién nacido afectado, la insuficiencia de mineralocorticoides ocurre por insuficiente producción de aldosterona. La deficiencia severa de cortisol exacerba los efectos sistémicos de la falta de aldosterona porque los glucocorticoides contribuyen a la contractilidad cardíaca, gasto cardíaco y regulación de la respuesta vascular a las catecolaminas.

La pérdida salina suele mejorar con la edad, incluso en pacientes en los que se predecía una 21-hidroxilasa completamente no funcional.

Se ha descrito hipoglucemia en un 10% de los casos, determinación que debe realizarse antes de iniciar el tratamiento.

2. No clásica o tardía: Los síntomas son variables y se pueden presentar a cualquier edad, son pocos y van desde únicamente acné a clitoromegalia, oligomenorrea e infertilidad.
3. Críptica: No presenta cuadro clínico y se demuestran alteraciones bioquímicas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deficiencia de 21-OH es generalmente el primero que se plantea en un recién nacido con genitales ambiguos. Con la implantación del programa de detección precoz se evita el diagnóstico tardío, que puede ser letal por una crisis suprarrenal entre la segunda y tercera semana de vida en los varones con pérdida salina, y la asignación incorrecta del sexo en las recién nacidas (niñas) que posean genitales muy virilizados.

El grado de gravedad de la virilización no guarda relación con el grado de severidad de la pérdida salina, pudiendo aparecer una crisis suprarrenal grave en una paciente con tan sólo una hipertrofia de clítoris.

- A. Diagnóstico bioquímico de deficiencia de 21-OH: se basa en la demostración de valores elevados de los esteroides previos al bloqueo enzimático. La determinación de 17-OHP en plasma por radioinmunoanálisis es la utilizada para hacer el diagnóstico. Las cifras de 17-OHP no distinguen las formas clínicas.

La crisis de pérdida salina requiere para su diagnóstico la determinación de iones (Na, K, Cl) y equilibrio ácido-base en plasma y de natriuresis. Cuando se establece esta situación aparecerá hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica y natriuresis elevada. Se valorará la situación metabólica y hemodinámica del paciente y se determinará glucemia. Se debe extraer muestra de suero para la posterior determinación de renina plasmática y aldosterona.

La determinación de otras hormonas en sangre, como testosterona total y libre, sulfato de dihidroepiandrosterona, androstenediona, cortisol o ACTH, pueden utilizarse como indicadores bioquímicos de la idoneidad del tratamiento.

- B. Datos complementarios: La ecografía abdominal es muy útil para visualizar útero, trompas y ovarios, de morfología normal en estas pacientes; asimismo, puede mostrar anomalías de las vías urinarias e hiperplasia de las suprarrenales, asociadas con frecuencia.

El cariotipo de la paciente con deficiencia de 21-OH con genitales ambiguos es normal, 46XX.

La genitografía con contraste para visualizar tamaño vaginal no debe realizarse en el período neonatal sino en etapas posteriores, previa al tratamiento quirúrgico de los genitales ambiguos en la niña, por el riesgo de infección urinaria y descompensación séptica.

- C. Genética molecular: El estudio molecular se plantea cuando existe sospecha clínica y en ocasiones bioquímica (cribado neonatal).

La interpretación de los resultados del análisis molecular, al igual que la realización de este diagnóstico, debe realizarse desde la experiencia del conocimiento de las bases moleculares de esta enfermedad y debe tener lugar en los laboratorios especializados en el mismo tratamiento materno prenatal.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es suprimir la secreción de andrógenos suprarrenales sin causar efectos secundarios por exceso de dosis.

La terapia con glucocorticoides es la base del tratamiento de esta enfermedad. Su administración sustituye la deficiente producción de cortisol

y disminuye la de ACTH y la hiperestimulación de la corteza suprarrenal, suprimiendo la excesiva producción de andrógenos suprarrenales. De esta forma mejoran los efectos nocivos dependientes de andrógenos, se evita la virilización y el acelerado crecimiento y el avance de la maduración ósea, para conseguir un inicio normal de la pubertad. Como el defecto enzimático conlleva alteración en la síntesis de mineralcorticoides se debe añadir un esteroide retenedor de sal para mantener un balance hidroelectrolítico adecuado.

El tratamiento de la crisis de pérdida salina se iniciará en una unidad de cuidados intensivos y se corregirán las alteraciones metabólicas: deshidratación, hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica y tendencia a la hipoglucemia.

Para mejorar la talla baja adulta se intenta utilizar tratamientos con dosis bajas de cortisol y asociar un antiandrógeno bloqueante de los receptores androgénicos o un inhibidor de la aromatasa, que impide la conversión de andrógenos a estrógenos y, si es necesario, hormona de crecimiento humana recombinante.

La colaboración del cirujano experto es imprescindible en el caso de la niña con genitales externos virilizados. Salvo que existan problemas que pongan en riesgo su vida, la operación puede esperar, es una decisión muy delicada que se debe tomar sin presión. En la actualidad muchos profesionales apoyan esta postura e informan a los padres/tutores del menor de las ventajas e inconvenientes de la operación tanto a nivel médico como psicológico.

Es importantísimo poner especial cuidado en la adaptación psicosocial de los pacientes. Las niñas con deficiencia de 21-OH pueden tener alteraciones en el rol de género. Asimismo, estas mujeres tienden a tener una imagen corporal más negativa, por la presencia de talla baja, hirsutismo o escaso desarrollo mamario. Estos síntomas son en gran parte evitables con un diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN:

- Sistema endocrino:
 - Talla en cm o número de desviaciones estándar en el período de crecimiento
 - Control metabólico de diabetes, microangiopatía asociada.
 - Osteoporosis con fracturas óseas secundarias.

- Sistema génito-urinario:
 - Fístulas urinarias, vaginales.
 - Incontinencia urinaria
- Frecuencia de ingresos o atenciones hospitalarias
- Valoración psicológica: nivel de adaptación psicosocial, autoimagen y autoestima.
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROMES LIPODISTRÓFICOS INFRECIENTES

INTRODUCCIÓN

Las lipodistrofias son trastornos poco frecuentes que afectan al tejido adiposo, principalmente al metabólicamente activo, tanto subcutáneo como visceral, y se caracterizan por la desaparición del mismo. La pérdida de tejido adiposo puede afectarse en prácticamente su totalidad (como en las lipodistrofias generalizadas) o sólo una parte (como en las lipodistrofias parciales y localizadas).

Las lipodistrofias pueden ser genéticas o adquiridas, y estas últimas suelen tener una base inmunológica.

Hasta la fecha se han descrito más de 20 subtipos de lipodistrofias y, exceptuando la asociada al tratamiento con fármacos antirretrovirales en la infección por el VIH, son todas muy infrecuentes.

Con relativa frecuencia y generalmente debido a la extensa pérdida de tejido adiposo las lipodistrofias se asocian a una serie de complicaciones metabólicas como son la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia, el descenso del colesterol HDL y la hipoleptinemia. También es frecuente la asociación con acantosis nigricans, esteatosis hepática y el síndrome del ovario poliquístico.

Las manifestaciones clínicas y complicaciones son extremadamente variables y van a depender del subtipo, aunque todas comparten la pérdida de grasa corporal como rasgo fenotípico común.

CIE-10

E88.1

PREVALENCIA

Se trata de un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro, con una prevalencia general estimada de menos de un caso por cada 1.000.000 de personas.

TIPOS

Congénitas:

Generalizadas:

- Lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip)
 - Tipo 1, por mutaciones en AGPAT2
 - Tipo 2, por mutaciones en BSCL2
 - Variante PELD (Encefalopatía de Celia)
 - Tipo 3, por mutaciones en CAV1
 - Tipo 4, por mutaciones en PTRF

Parciales:

- Lipodistrofia parcial familiar tipo 1, variedad Köbberling
- Lipodistrofia parcial familiar tipo 2, variedad Dunnigan
- Lipodistrofia parcial familiar tipo 3, por mutaciones en PPARG
- Lipodistrofia parcial familiar tipo 4, por mutaciones en PLIN1
- Lipodistrofia parcial familiar tipo 5, por mutaciones en CIDEA
- Lipodistrofia parcial familiar tipo 6, por mutaciones en LIPE
- Otras lipodistrofias genéticas

Síndromes de envejecimiento precoz (progerias)

Síndromes autoinflamatorios

Adquiridas:

Generalizadas:

- Lipodistrofia adquirida generalizada (S. de Lawrence)

Parciales:

- S. de Barraquer-Simons
- Lipodistrofia asociada a la infección por VIH
- Localizadas
- Inducida por fármacos
- Inducida por presión
- Relacionada con paniculitis
- Lipodistrofia centrífuga
- Idiopática

Lipodistrofia congénita generalizada (S. de Berardinelli-Seip):

Se caracteriza por lipodistrofia, aspecto acromegaloide, hipermusculación hipertrigliceridemia, hepatomegalia y resistencia a la insulina.

Actualmente se han reconocido 4 variantes:

- Asociada a mutaciones en el gen AGPAT2 localizado en el cromosoma 9 (9q34) (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 1, BSCL1).
- Asociada a mutaciones en un gen que codifica una proteína denominada "seipina" en el cromosoma 11 (11q13) (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2, BSCL2).
- Encefalopatía de Celia o PELD (Progressive Encephalopathy with/without Lipodystrophy): Es una variante del Síndrome de Berardinelli-Seip tipo 2. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva, con la circunstancia particular de que los pacientes heterocigotos compuestos presentan, además del cuadro neurológico, lipodistrofia generalizada. Esta enfermedad se inicia en la primera infancia como un retraso psicomotriz, y a partir de los tres o cuatro años los niños sufren un proceso neurodegenerativo que los lleva a la muerte antes de los nueve.
- Asociada al gen CAV1 (cromosoma 7).
- Asociada a mutaciones en el gen PTRF.

Sin embargo, no todos los casos de BSCL han podido relacionarse con mutaciones en estos loci.

SINTOMATOLOGÍA

La lipodistrofia congénita generalizada se caracteriza por una desaparición del tejido adiposo desde el nacimiento y una marcada musculatura. La pérdida de grasa afecta prácticamente a todo el cuerpo excepto, en algunos subtipos, aquella grasa que tiene una función de protección mecánica.

Los individuos afectados presentan un crecimiento acelerado con un incremento de la edad ósea, apetito voraz y un gasto energético basal incrementado. La talla final, sin embargo, es normal. Estos pacientes tienen una apariencia acromegaloide, con ligero agrandamiento de manos, pies

y mandíbula, y surcos faciales muy pronunciados. El aspecto de extrema musculatura es debido, por una parte, a la ausencia de grasa subcutánea, y por otra, a la hiperplasia de la masa muscular.

La hernia umbilical y/o la protrusión umbilical es un hallazgo frecuente, como también lo es la acantosis nigricans, que puede aparecer desde el primer año de vida y afecta, principalmente, al cuello, las axilas y las ingles.

Los pacientes tienen resistencia a la insulina y en la pubertad desarrollan diabetes mellitus que suele ser de difícil control. La aparición precoz de diabetes y dislipemia podría acelerar la aterosclerosis.

En la edad adulta pueden desarrollar retinopatía y nefropatía diabéticas.

Otro de los trastornos metabólicos asociados a este síndrome es la hipertrigliceridemia, que ya se detecta en la infancia y que puede ocasionar xantomas eruptivos y pancreatitis aguda.

La infiltración grasa del hígado explica la hepatomegalia y puede conducir a cirrosis y sus complicaciones. Las concentraciones de colesterol HDL y leptina están reducidas.

Las mujeres afectadas pueden presentar clitoromegalia, hirsutismo, oligomenorrea y ovarios poliquísticos.

Los varones aparentemente tienen una capacidad reproductiva normal, aunque se han descrito casos de alteraciones graves en el espermograma; en las mujeres las gestaciones a término son raras.

Se han descrito lesiones líticas focales en huesos apendiculares.

Los pacientes con mutaciones en el gen de la seipina (BSCL2) presentan discapacidad intelectual ligera/moderada.

Dada la rareza del síndrome no existen, obviamente, series representativas bien estudiadas. Lo que se puede deducir es que estos pacientes mueren jóvenes, en general a causa de las complicaciones de la cirrosis hepática y de la pancreatitis aguda; otras causas de morbi-mortalidad son las infecciones bacterianas repetidas, la enfermedad vascular aterosclerosa y la microangiopatía diabética.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el fenotipo y puede ser confirmado por un estudio molecular.

TRATAMIENTO

Médico:

En la actualidad el tratamiento con leptina recombinante humana (Myalept) es el tratamiento de elección en estos pacientes, ya que permite el control adecuado de las complicaciones metabólicas y hepáticas, mejora la fertilidad y reduce la hiperfagia. Este fármaco se administra en España como uso compasivo desde el CSUR de Enfermedades Metabólicas Congénitas del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, ya que aún no ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento. Ha sido aprobado por la FDA y su precio es muy alto.

La dieta constituye un pilar fundamental en el manejo de las complicaciones metabólicas, pero exige una adecuada instrucción a los padres.

Además de la leptina, estos pacientes pueden necesitar otros fármacos para controlar la hipertrigliceridemia (estatinas, fibratos, ácidos grasos omega-3) y la diabetes mellitus (insulina, secretagogos, sensibilizadores a la insulina, inhibidores de SGLT2).

En caso de desarrollar hipertensión arterial y/o albuminuria se deberán utilizar los antihipertensivos adecuados. Los pacientes con alto riesgo cardiovascular deberán ser antiagregados y mantener el perfil lipídico dentro de los objetivos aconsejados. En caso de insuficiencia cardíaca, el tratamiento dependerá de la clase funcional NYHA.

Algunos pacientes pueden desarrollar una cirrosis hepática que se tratará según los estándares.

Quirúrgico:

Aunque no existe tratamiento que permita revertir la pérdida de tejido adiposo, es posible un abordaje cosmético mediante prótesis y rellenos con polímeros sintéticos.

Tanto el trasplante cardíaco como el hepático son opciones terapéuticas que deberán ser valoradas individualmente.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor: balance articular y muscular, destreza manual y marcha.
- Aparato digestivo: estado nutricional, función hepática (alteraciones persistentes de la bioquímica hepática, evidencia anatomopatológica de lesiones fibróticas o cirrosis hepática, puntuación en clasificación de Child-Plugh), secuelas de pancreatitis.
- Aparato cardiovascular: secuelas derivadas de cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica, miocardiopatía hipertrófica, alteraciones graves del ritmo cardíaco (asociadas a mutaciones en PTRF), HTA (control, complicaciones), insuficiencia cardiaca (clase funcional de la NYHA).
- Sistema endocrino: Diabetes Mellitus (control metabólico, complicaciones microangiopáticas, atenciones hospitalarias por descompensación).
- Función renal: aclaramiento de creatinina.
- Número de ingresos hospitalarios al año.
- Lesiones cutáneas crónicas que limiten para la realización de las AVD.
- Afectación psicológica: hay que valorar el impacto psíquico debido a los tratamientos crónicos, la discapacidad física progresiva, el riesgo de muerte a edades tempranas, la tendencia a la infertilidad en las mujeres, los aspectos estéticos, etc. En la encefalopatía de Celia o PELD hay que valorar fundamentalmente el retraso psicomotriz y la evolución de la encefalopatía.
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica compleja que resulta de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos.

En los niños la forma de presentación, la evolución clínica y los hallazgos inmunológicos se diferencian muy poco de los de los adultos con la misma enfermedad. Las formas pediátricas son más graves, interfiriendo de forma importante en la adaptación escolar y en aspectos psicosociales relacionados, entre otros, con la apariencia física y el retraso del crecimiento.

Se desconoce su etiología. Probablemente sea el resultado de una combinación de tendencias genéticas, hormonales y factores ambientales (virus, rayos ultravioleta de la luz solar y medicamentos).

El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico no es común antes de los 10 años de edad y la edad promedio de presentación es 12,1 años.

CÓDIGO CIE 10

M32.0

M32.1

M32.8

M32.9

PREVALENCIA

Representa aproximadamente entre el 15 y el 20 % del total de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Es más común en el sexo femenino, con una relación 2.3-9 niñas por cada niño, dependiendo del estudio.

La incidencia de la enfermedad varía en los diferentes grupos étnicos. En mujeres caucásicas la incidencia de lupus eritematoso sistémico con inicio antes de los 19 años de edad es entre 6 y 18,9 casos/100.000, mientras que en mujeres afroamericanas es de 20-30/100.000.

SINTOMATOLOGÍA

Aunque la presentación y los hallazgos clínicos e inmunológicos del lupus eritematoso sistémico pediátrico son similares a los de los pacientes adultos, los niños presentan un mayor número de órganos y sistemas afectados y un curso clínico más agresivo.

Síntomas generales:

Al inicio, la mayoría de los niños presentarán síntomas constitucionales (fiebre, astenia, anorexia, malestar general, cansancio o pérdida de peso), así como afectación renal, síntomas musculoesqueléticos, eritema malar, linfadenopatías y visceromegalia.

Manifestaciones mucocutáneas:

- eritema malar: es característico y aparece tras la exposición solar
- úlceras orales
- erupción vasculítica
- fotosensibilidad
- alopecia
- lesiones discoides
- fenómeno de Raynaud: menos frecuente que en adultos.

Manifestaciones musculoesqueléticas:

Hasta el 95% de los pacientes presenta artralgias y/o artritis en algún momento de la evolución de la enfermedad, que se puede acompañar de sensación subjetiva de rigidez.

La artritis intermitente no deformante es la forma más habitual, en ocasiones con dolor desproporcionado al grado de inflamación, suele ser simétrica y afecta con mayor frecuencia a las pequeñas articulaciones de las manos. En un porcentaje pequeño de pacientes la artritis puede ser poliarticular y persistente (más de 6 semanas)

Pueden aparecer mialgias.

Alteraciones hematológicas:

La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en algunos casos, aunque puede preceder en varios años a la aparición de la enfermedad.

La leucopenia y la granulocitopenia también son comunes.

Los trastornos en la coagulación son frecuentes. El anticoagulante lúpico es positivo en el 20-30% de los pacientes, y se relaciona con la presencia de tromboembolia en la mitad de ellos. En el 75% de los pacientes encontramos anticuerpos antifosfolipídicos, que se pueden relacionar con la presentación de un síndrome antifosfolipídico catastrófico, caracterizado por cambios microangiopáticos trombóticos y trombosis en múltiples órganos.

Manifestaciones cardiovasculares:

La enfermedad cardíaca es una causa importante de morbimortalidad. La patología más frecuente es la pericarditis asociada o no con derrame, que es sintomática en algunos casos, pudiendo aparecer hallazgos anormales en la ecocardiografía. Otras lesiones son endocarditis y miocarditis, y en estudios ultrasonográficos es relativamente frecuente la endocarditis aséptica y la disfunción valvular.

Manifestaciones pulmonares:

La afectación pulmonar es muy variable, desde formas subclínicas hasta graves, como la hemorragia pulmonar. El patrón funcional que se encuentra con más frecuencia es el restrictivo.

Manifestaciones renales:

Es una de las formas de presentación más frecuente de la enfermedad y la que determina su curso y pronóstico.

La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquiera de los síndromes renales y todos los componentes anatómicos del riñón pueden estar afectados, de ellos destaca el daño glomerular.

Las manifestaciones clínicas renales no siempre se correlacionan con los hallazgos patológicos, por lo que se recomienda hacer una biopsia renal a todos los pacientes con alteración en el sedimento de orina o disminución de la función renal.

Manifestaciones gastrointestinales:

La enteritis del lupus se puede presentar como una enteritis isquémica aguda o como una enteropatía con pérdida de proteínas. Los pacientes con vasculitis gastrointestinal presentan riesgo de perforación.

Puede aparecer esplenomegalia y es frecuente la asplenia funcional con el consiguiente aumento del riesgo de infección. También asocian con frecuencia hepatomegalia, con alteración de las pruebas de función hepática.

Manifestaciones oculares:

Puede estar afectada cualquiera de las estructuras oculares. En estudios recientes los hallazgos más frecuentes fueron alteración del test de Schirmer y lesiones vasculares retinianas.

Manifestaciones neuropsiquiátricas:

Comprenden unas de las más comunes y graves manifestaciones, a las que se asocian una morbilidad y mortalidad altas. Se suele manifestar durante el primer año de la enfermedad

El diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico es difícil ya que no hay estudios serológicos específicos.

La cefalea es la manifestación más frecuente y puede ser el único síntoma o acompañar a la mayoría de otras manifestaciones neuropsiquiátricas.

La enfermedad cerebrovascular afecta normalmente a la microcirculación.

Las convulsiones suelen ser generalizadas y en la mayoría de casos se encuentran alteraciones en el parénquima cerebral.

La corea es el trastorno del movimiento más frecuente.

Pueden aparecer déficits cognitivos, síntomas depresivos y clínica psicótica.

El curso de la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. En muchas ocasiones es difícil diferenciar la inflamación activa de los síntomas por daño acumulado o de los efectos secundarios del tratamiento. En cada consulta debe realizarse una detallada historia clínica y un examen físico exhaustivo. La determinación de la actividad de la enfermedad es fundamental para la toma de decisiones terapéuticas.

DIAGNÓSTICO

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LES DE LA SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics):

El paciente debe satisfacer por lo menos 4 criterios, incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico o el paciente debe tener una biopsia para la nefritis lúpica en la presencia de anticuerpos antinucleares o anti-dsDNA.

- **Criterios clínicos:**
 - Lupus cutáneo agudo, incluyendo lupus rash malar, lupus rash fotosensible, etc.
 - Lupus cutáneo crónico, incluyendo lupus discoide y otras
 - Úlceras orales
 - Alopecia
 - Sinovitis: involucran 2 o más articulaciones o sensibilidad en dos o más articulaciones y por lo menos con 30 minutos de rigidez matinal
 - Serositis
 - Compromiso Renal: proteinuria ($>0 = 500$ mg protein/24 horas) o hematuria
 - Compromiso neurológico (por ejemplo, convulsiones, psicosis, neuritis, neuropatía, etc)
 - Anemia hemolítica
 - Leucopenia o linfopenia
 - Trombocitopenia

- **Criterios inmunológicos:**
 - ANA nivel por encima del rango de referencia de laboratorio
 - Anti-dsDNA de anticuerpos nivel por encima del rango de referencia de laboratorio (o mayor de 2 veces el rango de referencia en caso de prueba de ELISA)
 - Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno Sm nuclear
 - Anticuerpos antifosfolípidos positivos
 - Complemento bajo
 - Resultado positivo de Coombs directo

TRATAMIENTO

El tratamiento y seguimiento es multidisciplinar, dependiendo de las manifestaciones clínicas y de la presencia o ausencia de afectación de

órganos vitales. El objetivo es mejorar el control de la enfermedad y disminuir la morbilidad, causada por las secuelas de la enfermedad y los efectos secundarios de la medicación, que se ha visto aumentada últimamente a consecuencia de haber mejorado la expectativa de vida.

El tratamiento no es solamente farmacológico (antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos, corticoides, inmunosupresores, vitamina D, calcio).

Son importantes medidas como la educación sobre la enfermedad, la protección solar, el tratamiento y prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular, la inmunización frente al virus de la gripe, cumplir con las vacunaciones reglamentarias así como el tratamiento de las complicaciones, incluida la osteoporosis.

En los últimos años, la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico ha mejorado gracias al diagnóstico temprano, al diagnóstico de la enfermedad leve y a la mejora de los tratamientos utilizados. La nefritis lúpica es el determinante principal de la mortalidad.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor: balance muscular y articular
- Aparato cardiovascular: signos y síntomas cardiológicos, necesidad de tratamiento, clasificación de la NYHA
- Aparato visual: mejor agudeza visual corregida y campo visual
- Aparato respiratorio: espirometría
- Aparato genito-urinario: aclaramiento de creatinina
- Sistema nervioso: alteraciones motoras (movimientos involuntarios, coreicos, alteraciones del tono y postura, alteración de la marcha y destreza manual), presencia de convulsiones y frecuencia de las mismas así como respuesta al tratamiento, y frecuencia, duración e intensidad de las cefaleas.
- Aparato digestivo: estado nutricional, anemia, fiebre, restricción de la actividad
- Sistema hematopoyético: alteraciones analíticas, número y duración de infecciones asociadas que precisen atención médica
- Valoración psicológica: deterioro cognitivo, alteración del estado de ánimo (depresión), trastornos de ansiedad y trastornos psicóticos
- Atenciones o ingresos hospitalarios
- Grado de afectación de las AVD.

MALFORMACIÓN DE CHIARI

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones de Chiari son alteraciones anatómicas cráneo-cervicales en su mayoría congénitas, cuya etiopatogenia más aceptada es la insuficiencia del mesodermo para-axial, que ocurre en la etapa embrionaria después del cierre del pliegue neural.

Son defectos estructurales en la fosa posterior que afectan al cerebelo. Se caracterizan por un desplazamiento variable de las amígdalas del cerebelo, que se ubican por debajo del nivel del agujero occipital. Suelen desarrollarse a consecuencia de que el espacio óseo de la fosa posterior tiene un volumen menor de lo normal, lo que causa que el cerebelo y el tronco del encéfalo se desplacen en sentido inferior y por debajo del agujero occipital hacia el canal cervical superior. La presión resultante sobre el cerebelo y el tallo del tronco cerebral puede afectar a las funciones controladas por esas áreas anatómicas y bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo a nivel de la unión cervico-craneal.

CÓDIGO CIE 10

Q07.0

PREVALENCIA

La malformación de Chiari tipo I es una entidad poco frecuente con una prevalencia estimada de 1,2 casos por cada 10.000 habitantes. Hay una mayor proporción de pacientes de sexo femenino.

TIPOS

Encontramos una gran variedad en la clasificación de las malformaciones de Chiari entre los profesionales, sin que exista hasta la fecha una clasificación universalmente aceptada. La más utilizada se basa en criterios neurorradiológicos y en modificaciones de la clasificación original propuesta por Arnold Chiari en 1891, y es la siguiente:

- **Malformación de Chiari tipo 0:** es una forma aparentemente menor, relativamente reciente, pero que con frecuencia se asocia a la siringomielia. Existe una alteración de la hidrodinámica del líquido cefalorraquídeo a nivel del foramen magnum. Los pacientes presentan siringomielia con mínimos signos de herniación amigdalar e incluso sin ellos.
- Un estudio reciente sobre el cálculo del volumen de líquido cefalorraquídeo en la fosa craneal posterior informa de que algunos de los síntomas ambiguos y no específicos de ciertas personas están relacionados con la dinámica del flujo de dicho líquido, y que puede dar lugar a manifestaciones clínicas inespecíficas tales como dolor de cabeza suboccipital y episodios de alteraciones visuales. Hay que recalcar, sin embargo, que la tipo 0 no es una entidad todavía aceptada por todos los especialistas.
- **Malformación de Chiari tipo I:** es la entidad clínica más común y se describe como sinónimo de hernia de las amígdalas del cerebelo por debajo del plano del agujero occipital (foramen magnum). Esta característica se observa en una amplia variedad de trastornos congénitos y adquiridos. La definición radiológica está limitada a la observación de una ectopia amigdalar de un descenso mayor de entre 3 y 5 mm por debajo del foramen magnum. Se asocia a siringomielia.
- **Malformación de Chiari tipo 1.5:** hace referencia a una entidad introducida por Iskander y Oakes que define a los pacientes con una hernia de las amígdalas del cerebelo asociada a una elongación de estructuras anatómicas del tronco del encéfalo, caracterizadas por un descenso del llamado obex por debajo del plano del agujero occipital (foramen magnum).
- **Malformación de Chiari tipo II:** consiste en una herniación caudal a través del foramen magnum de las amígdalas del cerebelo, del vermis cerebeloso, del tronco del encéfalo y de una parte del cuarto ventrículo. Se asocia con mielomeningocele e hidrocefalia y, de forma menos frecuente, con hidrosiringomielia. Se pueden observar otros tipos de alteraciones intracraneales asociadas a la espina bífida, como la hipoplasia del tentorio, la craneolacunia y las anomalías del acueducto de Silvio, entre otras. Cursa en el 80% de los casos con hidrocefalia.
- **Malformación de Chiari tipo III:** es una forma extremadamente rara de encefalocele occipital. Forma parte de las anomalías que aún se mantienen en la clasificación por la definición original de las malformaciones de Chiari.

- **Malformación de Chiari tipo IV:** al igual que la anterior, es una malformación rara que se caracteriza por una aplasia o hipoplasia del cerebelo, asociada con aplasia de la tienda del cerebelo (tentorio).

Las malformaciones de Chiari 0, I y 1.5 suelen asociarse a las siguientes patologías:

- **Siringomielia** (50-75% de los pacientes)
- **Hidrocefalia** (3-10%)
- **Anomalías óseas:** charnela craneocervical, impresión basilar, occipitalización del atlas, plastibasias y escoliosis.

SINTOMATOLOGÍA

Es variable y puede ocurrir a cualquier edad, pudiendo ser fluctuante y, en algunos casos, de inicio insidioso y curso progresivo. Los síntomas más frecuentes son las cefaleas occipitonasales y el vértigo, sobre todo posicional o desencadenado con el movimiento de la cabeza. El agravamiento de estas cefaleas se asocia a los esfuerzos físicos, las maniobras de Valsalva, tos, estornudo, defecación, etc. Los pacientes con siringomielia o malformaciones de la charnela craneocervical asociada pueden presentar cuadros neurológicos graves.

También pueden aparecer síntomas otológicos como acúfenos y sensación de presión en el oído. Ocasionalmente pueden desarrollar hipoacusia neurosensorial leve con vestibulopatía periférica.

Las cervicalgias son muy habituales y se carecen de distribución radicular acompañándose de molestias continuas, urentes y profundas localizadas en hombros, región cervical, tórax y extremidades superiores, que típicamente aumentan con maniobras de Valsalva.

Los síntomas oculares, muchos de ellos con exploración neurooftalmológica normal, son cefalea retroorbicular, diplopia, fotopsias, visión borrosa y fotofobia. Desde el punto de vista del fenotipo, hasta el 25% de los pacientes pueden tener el cuello corto.

Otros síntomas son problemas cognitivos, pérdida de memoria, estados de confusión mental, desorientación, fatiga prematura, dolor irritante y debilidad general.

A nivel psicológico pueden aparecer cuadros asociados de ansiedad y/o depresión.

Síntomas neurológicos:

- A. Síndrome cerebeloso: aparece hasta en el 75%; los pacientes refieren inestabilidad y disimetría en las extremidades.
- B. Síndrome centromedular en los casos asociados a siringomielia: la clínica típica consiste en debilidad segmentaria y atrofia de las manos, con arreflexia e hipostesia, disociada suspendida en tronco o extremidades.
- C. Síntomas por compresión de la médula o el bulbo raquídeo: son casos muy graves en los que aparecen síntomas de compromiso de vías motoras, sensitivas o de pares craneales bajos. Esto se manifiesta como:
 - 1. Debilidad y espasticidad en las cuatro extremidades (en superiores aparece en un 44% de los casos y en las inferiores en un 39%).
 - 2. Alteraciones sensitivas en extremidades superiores, sobre todo parestesias en un 61% (el segundo síntoma en frecuencia después de la cefalea).
 - 3. Caídas bruscas sin pérdida del conocimiento.
 - 4. Alteraciones esfinterianas.
 - 5. Apnea, hipopnea, insomnio y rotura fase REM.

Signos según el compromiso de las distintas estructuras nerviosas:

- A. Primera motoneurona: hiperreflexia generalizada, espasticidad y Babinski. Predomina en extremidades inferiores.
- B. Segunda motoneurona: atrofia, debilidad, fasciculaciones y arreflexia. Sobre todo en las extremidades superiores.
- C. Sistema sensitivo: síndrome centromedular característico de la siringomielia.
- D. Cerebeloso: nistagmo, ataxia y disimetría.
- E. Pares craneales bajos: se afectan en un 15-25% de los casos. Se puede observar parálisis de cuerdas vocales, debilidad de paladar blando, atrofia lingual, acalasia cricofaríngea, hipoestesia facial y ausencia de reflejo nauseoso (el signo más frecuente de compromiso de pares craneales bajos).

DIAGNÓSTICO

Deben realizarse las siguientes pruebas:

- Resonancia magnética nuclear (RMN) craneal: descarta o confirma el diagnóstico de hidrocefalia, malformación de Chiari y alteración de la hidrodinámica del líquido.
- RMN medular completa: evidencia la existencia a nivel cervical, dorsal y lumbar deiringomielia.
- Tomografía computerizada: confirma o descarta anomalías óseas, charnela craneocervical (impresión basilar), occipitalización del atlas, plastibasia.
- Potenciales evocados en afectados coniringomielia.
- Polisomnografía: para diagnóstico de apnea nocturna y otras alteraciones del sueño.

Una vez diagnosticado el paciente debe ser valorado por el neurólogo y el neurocirujano.

TRATAMIENTO

- QUIRÚRGICO: en pacientes sintomáticos. Existen diversas técnicas, pero todas tienen en común la descompresión del foramen mágnium, con o sin duroplastia. La mortalidad quirúrgica está por debajo del 2%, y en el 10% de los casos se producen complicaciones tales como fístula de líquido cefalorraquídeo, meningitis, hidrocefalia o progresión de lairingomielia. Existen factores que propician una mala evolución postoperatoria, que son la presencia en el examen prequirúrgico de atrofia, ataxia, escoliosis, y que el tiempo entre el inicio de los síntomas y la cirugía haya sido superior a 2 años. Aquellas manifestaciones clínicas que no desaparecen en el postoperatorio ni en el periodo de seguimiento podrían estar relacionadas con el daño permanente de las vías nerviosas o de sus núcleos.
- NO QUIRÚRGICO: abarca el tratamiento del dolor y la terapia de rehabilitación. La rehabilitación debe incluir tratamiento fisioterapéutico y terapia ocupacional. Los fármacos recomendados para controlar las diversas sintomatologías son los miorelajantes (para evitar contracturas), antiepilépticos, antidepresivos y ansiolíticos. No se aconsejan los opiáceos ya que aumentan la presión intracraneal.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor: balance articular y muscular, alteraciones de sensibilidad
- Sistema nervioso: frecuencia, duración e intensidad de las cefaleas, alteraciones del tono y la postura, deficiencia de movimientos asociados sinérgicos, alteraciones de la marcha compleja y de la destreza manual, polisomnografía
- Sistema visual: agudeza y campo visual, diplopia
- Aparato auditivo: audiometría, alteraciones objetivas a nivel vestibular
- Aparato urinario: incontinencia urinaria completa o parcial
- Aparato digestivo: incontinencia fecal
- Frecuencia de ingresos hospitalarios
- Valoración psicológica:
 - Capacidades cognitivas (memoria, orientación, funciones ejecutivas, aprendizaje).
 - Afectación psicológica (depresión, ansiedad).
 - Trastornos del lenguaje/comunicación.
 - Dificultades de adaptación.
- Grado de afectación de actividades de la vida diaria

MASTOCITOSIS

INTRODUCCIÓN

Las mastocitosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de mastocitos en distintos órganos, siendo la localización cutánea la más frecuente.

Afecta a todos los grupos de edad, si bien suele aparecer en la primera década de la vida o entre la segunda y la quinta década de la vida, con una distribución similar por sexos. No es una enfermedad contagiosa y actualmente sólo se han encontrado casos familiares aislados.

En la patogénesis de la enfermedad se han descrito dos hallazgos relevantes, las mutaciones somáticas, activadoras en la molécula del KIT, y la existencia de alteraciones inmunofenotípicas específicas en los mastocitos. Estas mutaciones inducen una activación constitutiva independiente del ligando, lo que determina una proliferación clonal. En esa localización las mutaciones más frecuentes son en el exón 17 (la más común la sustitución de valina por aspártico en el dominio catalítico del KIT, Asp 816 Val o D816V). Estas mutaciones se detectan en más del 90% de casos de las mastocitosis desarrolladas en adultos; sin embargo, en las formas pediátricas los estudios ofrecen resultados variables (0-83%), si bien se trata de series cortas de pacientes y focalizados en la detección de mutaciones en el codón 816.

CÓDIGO CIE 10

Q82.2: Mastocitosis
Urticaria pigmentosa
Excluye: mastocitosis maligna (C96.2)

C96.2: Tumor maligno de mastocitos
Mastocitoma maligno
Mastocitosis maligna
Sarcoma de mastocitosis

Excluye: leucemia mastocítica (C94.3) y mastocitosis (cutánea) (Q82.2)

PREVALENCIA

La mastocitosis está considerada como una enfermedad rara, con una prevalencia de 1-9 casos/10.000, y así consta en el Registro de Enfermedades Raras del Ministerio de Ciencia e Innovación (número de orphanet: ORPHA2467; código CIE-10: C96.2), siendo igualmente reconocida como tal por el Instituto de Salud Carlos III, la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y el Grupo de Trabajo de Genética Clínica y Enfermedades Raras (SEMFYC). Estudios epidemiológicos recientes publican una prevalencia puntual de 9,2 por 100.000 y 13 por 100.000 de mastocitosis sistémica indolente en mayores de 15 años. La piel es el órgano que se afecta con mayor frecuencia; ocurre en prácticamente el 100% de las formas pediátricas y en alrededor de un 85% de las mastocitosis del adulto.

TIPOS

Existen diferentes formas de mastocitosis atendiendo a la edad de aparición (mastocitosis pediátricas y del adulto), el número de órganos afectos (mastocitosis cutáneas y mastocitosis sistémicas) y el comportamiento clínico (mastocitosis indolentes y agresivas).

De acuerdo con la OMS y las reuniones de consenso se distinguen las siguientes categorías de mastocitosis:

1. Mastocitosis cutáneas (Código CIE: Q82.2)

- Mastocitosis cutánea maculopapular (anteriormente denominada urticaria pigmentosa)
- Mastocitosis cutánea difusa
- Mastocitoma cutáneo

2. Mastocitosis sistémicas (Código CIE: C96.2)

- Mastocitosis sistémica indolente (Código CIE: D47.0)
- Mastocitosis "smouldering"
- Mastocitosis asociada a otra hemopatía clonal:
 - Síndrome mielodisplásico.*
 - Síndrome mieloproliferativo.*
 - Leucemia mieloide aguda.*
 - Linfoma no Hodgkin.*
- Mastocitosis sistémica agresiva (Código CIE: C96.2)
- Leucemia de mastocitos (Código CIIE: C94.3)
- Sarcoma de mastocitos

3. Mastocitoma extracutáneo.

SINTOMATOLOGÍA

- **Asociada a la liberación de mediadores mastocitarios:**
 - La más frecuente es el prurito sobre las lesiones cutáneas, a veces generalizado, y el enrojecimiento facial y de la región superior del tronco, con sensación de calor, que puede ir acompañado de malestar general y, raramente, de palpitations, opresión torácica y cefalea.
 - En los niños es frecuente la formación de vesículas y ampollas, a veces hemorrágicas, sobre las lesiones, y es habitual en las formas pediátricas que éstos y otros síntomas vayan remitiendo a lo largo del primer o segundo año de evolución.
 - El dolor abdominal recurrente, generalmente con diarrea, está presente en un porcentaje significativo de casos.
 - Los síntomas neuropsiquiátricos más habituales son la falta de atención y la dificultad de concentración.
 - La malabsorción grave es prácticamente exclusiva de las formas agresivas; sin embargo, es frecuente encontrar una malabsorción subclínica, con valores normales de proteínas totales y albúmina en las formas no agresivas, que se manifiesta por niveles bajos de colesterol y triglicéridos, entre otros.
 - En relación con la osteoporosis los datos de la literatura médica incluyen un número variable de casos (de poco frecuente al 27%). Estos pacientes presentan un aumento marcado del riesgo de sufrir fracturas patológicas.
 - La esclerosis ósea difusa y la esclerosis parcheada, aunque son más frecuentes en las mastocitosis agresivas, pueden darse también en las formas indolentes, llegando a afectar a un 5% de los casos.
 - Los cuadros anafilácticos o el colapso vascular con riesgo vital se dan en un porcentaje variable de adultos, hasta en un 22% de los pacientes adultos y un 6% en las formas pediátricas.
 - En la leucemia de mastocitos son habituales los cuadros repetidos y graves de liberación masiva de mediadores y muchos de estos pacientes requieren desde el momento del diagnóstico un tratamiento intensivo en la Unidad de Cuidados Intensivos.
 - Los síntomas constitucionales son casi exclusivos de las formas agresivas de la enfermedad.

- **Asociada a la infiltración tisular por mastocitarios:**

La infiltración tisular masiva en las formas agresivas de la enfermedad puede dar lugar a signos y síntomas secundarios, como la existencia de

hepatomegalia y esplenomegalia con dolor e hinchazón abdominal, y alteraciones en la circulación portal con ascitis.

DIAGNÓSTICO

1. Mastocitosis cutánea:

- Criterio mayor: la presencia de lesión cutánea típica de mastocitosis.
- Criterios menores: confirmación histopatológica de incremento del número de mastocitos en la biopsia de la lesión cutánea; detección de una mutación de KIT en tejido cutáneo afectado.

Además, debe demostrarse la ausencia de criterios de afectación sistémica.

2. Mastocitosis sistémicas:

a) Criterios directos:

- Criterio mayor: demostración de agregados multifocales compuestos por más de 15 mastocitos, frecuentemente con morfología alargada en cortes histológicos y/o en extensiones de médula ósea. Este criterio se puede aplicar a otros tejidos.
- Criterios menores:
 - Presencia de más del 25% de mastocitos morfológicamente atípicos en las extensiones de médula ósea, que contengan partículas medulares y suficiente número de mastocitos para su valoración morfológica.
 - Expresión del antígeno CD25 en mastocitos de médula ósea con o sin expresión de CD2.
 - Detección de una mutación de KIT en el exón 17 u otro diferente. En las mujeres con mutación de KIT negativa, demostración de clonalidad mediante la prueba de Humara.

b) Criterios indirectos:

- Aumento de la triptasa sérica basal por encima del límite superior del laboratorio de referencia.
- Presencia de mastocitosis cutánea. Según la experiencia de la REMA predice la existencia de afectación de médula ósea en más del 95% de los pacientes adultos.

SÍNDROMES DE ACTIVACIÓN MASTOCITARIA (SAMC)

Este término define a un grupo de enfermedades que cursan con síntomas sistémicos secundarios a la activación y la liberación de mediadores mastocitarios sin evidencia de lesiones cutáneas compatibles con mastocitosis, ni proliferación ni acumulación de mastocitosis en los tejidos. Estos síntomas pueden aparecer por un desencadenante identificable, detectándose IgE específica, o sin evidencia de ninguno, y de manera aguda (anafilaxia) o recurrente/crónica.

Criterios diagnósticos:

1.- Síntomas y signos agudos, recurrentes o crónicos secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios (descartadas otras causas).

- Patognomónicos: hipotensión \pm shock.
- Acompañados por otros síntomas sistémicos de SAMC: prurito, flushing, urticaria, angioedema, taquicardia, náuseas, diarrea, dolor abdominal.
- Acompañados por otros síntomas y criterios de SAMC: congestión nasal, sibilancias, cefalea, fatiga, síntomas neurológicos.

2.- Evidencia objetiva de liberación de mediadores mastocitarios

- Incremento del valor de la triptasa, con respecto al valor basal, del 20% + 2 ng/ml.
- Metabolitos de histamina en orina de 24 horas (metilhistamina).
- Prostaglandinas en orina de 24 horas (PGD₂, o su metabolito 11 β -PDGF2 α , no disponibles en la práctica clínica diaria).

3.- Respuesta al tratamiento antimedador con estabilizadores mastocitarios y fármacos que bloqueen la producción, liberación y/o efectos de los mediadores mastocitarios.

Se puede establecer el diagnóstico de SAMC cuando se reúnen estos 3 criterios.

Clasificación de los SAMC

Clonales: Se detectan mastocitos (MCs) que tienen una mutación de KIT (D816V) y/o expresión de CD25⁺.

No clonales: Se detectan MCs sin mutaciones de KIT ni expresión de CD25

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe un tratamiento curativo. Éste se dirige a controlar las manifestaciones clínicas debidas a la acción de los mediadores mastocitarios (tratamiento antimediador), salvo en las formas agresivas que requieren tratamientos dirigidos a reducir la masa mastocitaria (tratamiento citorreductor).

El manejo de las mastocitosis para cualquiera de sus categorías incluye:

1. Evitar los factores desencadenantes de la liberación de mediadores por el mastocito:
 - o Agentes físicos: calor, frío, presión o fricción de las lesiones cutáneas.
 - o Factores emocionales: estrés, ansiedad.
 - o Drogas y medicamentos: ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, alcohol, anestésicos.
 - o Venenos: himenópteros, serpientes.
 - o Moléculas de alto peso molecular empleadas e casos de hipotensión o hipovolemia como el dextrano.
2. Tratamiento de los episodios agudos de liberación de mediadores.
3. Tratamiento de los síntomas crónicos de liberación de mediadores.
4. Tratamiento de la infiltración de mastocitos en diversos órganos.

Tratamiento farmacológico:

El tratamiento será individualizado dependiendo de la gravedad y tipo de manifestaciones clínicas y la frecuencia de presentación instaurándose de forma escalonada; como tratamiento antimediador generalmente se emplean diferentes combinaciones de los siguientes fármacos: cromoglicato disódico como estabilizador mastocitario, antihistamínicos tipo 1 sedantes o no sedantes pautados o a demanda; antihistamínicos tipo 2; antagonistas de leucotrienos (montelukast), ácido acetil salicílico en los casos que lo toleren para disminuir los niveles de prostaglandina D2 y los síntomas relacionados, corticosteroides sistémicos en casos refractarios al tratamiento anterior, y adrenalina autoinyectable para tratar los episodios de anafilaxia.

Además se recomienda administrar inmunoterapia específica frente al veneno de himenópteros en los pacientes que hayan presentado una anafilaxia desencadenada por hipersensibilidad inmediata al veneno de uno de estos insectos; y suplementos con calcio, vitamina D, e incluso bifosfonatos, si se detecta un déficit de masa ósea.

Por último, la terapia antiIgE con omalizumab se ha utilizado con éxito en algunos pacientes con patología mastocitaria y se reserva para casos con síntomas graves refractarios al tratamiento antimedador convencional.

En las formas avanzadas de la enfermedad con elevada carga mastocitaria se emplea tratamiento citorreductor como hidroxiurea, interferón alfa 2b y cladribina (2-CDA).

Respecto a los inhibidores de tirosina quinasa, en el momento actual sólo el imatinib ha demostrado su utilidad en aquellos infrecuentes casos de mastocitosis en los que la mutación de KIT se produce fuera del dominio tirosina cinasa II, donde se encuentra la típica mutación D816V que confiere una ausencia de respuesta a este fármaco; y el midostaurin (PKC412) parece un fármaco inhibidor de tirosina quinasa en mastocitosis sistémicas avanzadas tanto con la mutación D816V de KIT o ausencia de la misma.

El pronóstico de la enfermedad generalmente se considera favorable en la edad pediátrica. Se supone que la mayoría de casos se resuelven alrededor de la pubertad, aunque la cifra de pacientes en los que la mastocitosis pediátrica persiste en la vida adulta parece estar subestimada, ya que la información disponible es limitada.

En los adultos, por el contrario, la enfermedad tiende a persistir y el patrón de mutaciones de KIT (restringida al mastocito vs. multilíneal con afectación de otras células hematopoyéticas) predice la probabilidad de progresión de las formas sistémicas indolentes (las más frecuentes) a una forma más agresiva de la enfermedad.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Piel: porcentaje de superficie corporal afectado, intensidad del prurito, afectación de las AVD
- Alteraciones analíticas que conlleven repercusiones clínicas.
- Frecuencia de los síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios (prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, febrícula, dolor abdominal, diarrea, palpitaciones, anafilaxia), restricción de actividad física durante los mismos y limitación para la realización de las AVD.
- Estado nutricional.
- Aparato locomotor: osteoporosis con fracturas patológicas, balance muscular y articular.
- Número de ingresos hospitalarios
- Grado de afectación psicológica: estado de ánimo, ansiedad, autoestima.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

INTRODUCCIÓN

Las **porfirias** son un grupo de enfermedades hereditarias o adquiridas, ocasionadas por alteraciones en la actividad de las diferentes enzimas que participan en la vía de síntesis del Hemo. Existen siete clases, cada una de ellas con un cuadro clínico particular y cuyo diagnóstico definitivo se obtiene de análisis bioquímicos y enzimáticos.

Porfiria aguda es un término que engloba cuatro enfermedades hereditarias parecidas: *porfiria aguda intermitente*, *porfiria variegata*, *coproporfiria hereditaria* y *la plumboporfiria*. Forman un solo grupo porque las cuatro pueden presentar ataques agudos de porfiria. Estos ataques son de frecuencia variable y a menudo tienen un diagnóstico difícil.

La porfiria aguda intermitente es el tipo más común. Esta enfermedad sólo presenta ataques agudos y nunca afecta a la piel. En cambio, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria pueden afectar a la piel y por ello han sido también denominadas porfirias mixtas. En ambas enfermedades es posible que los cambios cutáneos y los ataques de porfiria aguda no aparezcan simultáneamente.

CÓDIGO CIE 10:

E80.2

PREVALENCIA

La porfiria aguda intermitente es la forma más frecuente de las porfirias agudas. La verdadera incidencia de estas enfermedades es difícil de estimar, ya que la mayoría de los individuos portadores del gen mutado persisten asintomáticos toda su vida. No obstante, se estima en 1-2/15.000 su prevalencia general.

Existen algunos núcleos de población donde se da una alta frecuencia de esta porfiria, por ejemplo, en la Región de Murcia, en municipios de la Vega Alta del Segura, como Abarán o Blanca.

La porfiria aguda intermitente se asocia a un déficit de la enzima porfobilinógeno deaminasa, causado por una gran variedad de mutaciones en el gen que la codifica. Se presenta con herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta y localizado en el cromosoma 11.

La expresión de la enfermedad es más frecuente en mujeres (de 4 a 5 veces más que en hombres) entre 20 y 45 años. Son excepcionales los casos en la fase prepuberal. La crisis se presenta con cierta frecuencia durante el periodo premenstrual.

Menos del 10%-20% de los portadores del gen mutado presentan síntomas clínicos de la enfermedad. La mayoría de los portadores permanecen asintomáticos si no concurren factores desencadenantes. El conocimiento sobre estos es incompleto, pero entre los más significativos destacan ciertos fármacos, algunos de los cuales tienen un uso muy extendido, y el consumo de alcohol. No obstante, las crisis agudas aparecen en ocasiones en ausencia de cualquier factor desencadenante identificable.

TIPOS

Tradicionalmente las porfirias se han clasificado en hepáticas o eritropoyéticas, atendiendo al lugar primario de sobreproducción y acumulación de sus precursores, pero ahora han sido clasificadas en función de la deficiencia enzimática y del tejido implicado.

1. **Porfirias hepáticas:**

1.1 Porfirias agudas

1.1.1 Porfiria aguda intermitente

1.1.2 Plumboporfiria o porfiria de Doss

1.2 Porfiria cutánea tarda

1.3 Porfirias mixtas

1.3.1 Coproporfiria hereditaria

1.3.2 Porfiria variegata

2. **Porfirias eritropoyéticas:**

2.3.1 Porfiria eritropoyética congénita o porfiria de Günther

2.3.2 Protoporfiria eritropoyética

SINTOMATOLOGÍA

Síntomas abdominales: dolor abdominal (95%), vómitos (70%), estreñimiento (60%) y diarrea (10%).

Síntomas neurológicos: comienzan a los 2-3 días del dolor abdominal. La principal manifestación de la porfiria aguda intermitente es el deterioro del sistema nervioso autónomo. El más frecuente es una neuropatía periférica (60% de los casos) asimétrica, axonal y grave, de predominio proximal, que afecta más a los miembros superiores, en ocasiones con parálisis de pares craneales (3%), que puede producir parálisis respiratoria y tetraparesia. También son frecuentes las crisis epilépticas (15%).

Síntomas psiquiátricos: confusión y delirio (50%), psicosis (10%), alteraciones del estado de ánimo (25%).

La **clínica neurológica de otras porfirias**, como la coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata, es similar, aunque en ésta aparecen también alteraciones cutáneas.

Característicamente las crisis son en forma recurrente. Suele tratarse de una mujer de edad media o joven que comienza con dolor abdominal, vómitos y habitualmente estreñimiento, sin peritonismo, pero puede haber dilatación de asas. Acompañando a este cuadro suele haber manifestaciones psíquicas, que inicialmente son de irritabilidad pero que pueden llegar a psicosis o alucinaciones, y neurológicas, que, aunque pueden ser previas o simultáneas al comienzo del dolor, habitualmente aparecen después, del tipo de debilidad progresiva y simétrica (debida a una polineuropatía que en el estudio electromiográfico muestra carácter axonal) con parestesias pero con predominio del déficit motor sobre el sensitivo, que puede ocasionar disfonía e hipoventilación con necesidad de ventilación mecánica. En un 20% puede haber convulsiones.

Las crisis agudas pueden acompañarse de una hiponatremia secundaria a los vómitos, deshidratación, nefrotoxicidad, o al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Su curso es muy variable y pueden durar desde unos pocos días hasta varios meses.

El componente psiquiátrico es importante e incluso puede ser la única manifestación de la enfermedad. Incluye histeria, ansiedad, apatía o depresión, fobias, psicosis, agitación, delirium y alteración de la conciencia,

desde una simple somnolencia hasta el coma. Algunos pacientes desarrollan una psicosis similar a la esquizofrenia.

DIAGNÓSTICO

Dado que los síntomas neuroviscerales rara vez se presentan antes de la pubertad y suelen ser inespecíficos, se necesita un elevado índice de sospecha para llegar al diagnóstico exacto. Sólo un 10%-15% de los que transportan genes desarrollan el síndrome clínico. Una tercera parte de los pacientes no tienen una historia familiar previa, posiblemente debido a una enfermedad latente en ellos o a que no fue identificada en generaciones anteriores.

Para diagnosticar una porfiria e identificar su tipología deben analizarse cuidadosamente muestras de orina, sangre y heces en un laboratorio especializado en porfirias. Los análisis determinarán la concentración de porfirinas y sus precursores ALA y PBG, cuyos niveles serán muy elevados en un paciente con una crisis aguda de porfiria. Puede ser difícil establecer un diagnóstico exacto cuando el paciente ya se ha recuperado de la misma.

La porfiria aguda intermitente se sospecha por la elevación de la excreción urinaria de ácido delta-amino-levulínico (ALA) y de porfobilinógeno (PBG) durante las crisis. En los intervalos libres de estas existen alteraciones cualitativas del porfobilinógeno en orina.

El diagnóstico se confirma con la determinación de la actividad de PBG de aminasa en eritrocitos.

Es importante resaltar que durante la crisis la excreción aumentada de porfirinas por la orina le da una coloración pseudocolúrica, que se oscurece aún más cuando se acidifica ligeramente y se expone a la luz solar durante unas horas. Se presenta con leucocitosis y/o discreto ascenso de las transaminasas y de la bilirrubina indirecta. De las alteraciones bioquímicas hay que prestar especial atención a que en el 30% de las crisis de la porfiria aguda intermitente se produce un síndrome de secreción inadecuada de ADH que puede producir hiponatremia severa, que se puede ver agravada por una sueroterapia pobre en sodio (enfocada sólo al aporte de glucosa).

TRATAMIENTO

El tratamiento principal es la prevención, evitando desencadenantes como ciertos fármacos (barbitúricos, ergotamínicos, algunos antiepilépticos), alcohol, hormonas, infecciones, estrés y ayuno.

Durante las crisis se recomienda la administración de glucosa y una dieta muy rica en hidratos de carbono, Normosang para inhibir la síntesis de ALA sintetasa durante las crisis, clorpromacina y opiáceos para el dolor abdominal, y diazepam intravenoso o en infusión continua, loracepam intravenoso y gabapentina o carbamazepina como fármacos de mantenimiento.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Número, duración y frecuencia de las crisis agudas
- Ingresos hospitalarios
- Sistema nervioso:
 - Alteraciones sensitivas, balance muscular y articular
 - Alteración de pares craneales
- Aparato genito-urinario:
 - Aclaramiento de creatinina
- Valoración psicológica:
 - Alteraciones del estado de ánimo
 - Trastorno de ansiedad
 - Trastornos psicóticos, valorar si aparecen: agitación, delirium, alteraciones de la conciencia, alucinaciones
 - Alteraciones del ritmo sueño-vigilia
 - Adaptación personal y social
- Afectación de las Actividades de la Vida Diaria

RETINOSIS PIGMENTARIA

INTRODUCCIÓN

La retinosis pigmentaria no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades degenerativas oculares que afectan a los fotorreceptores y a la función del pigmento del epitelio pigmentario. Se caracteriza por la degeneración de conos y bastones, con acumulación de pigmento retiniano en las zonas afectadas; se suelen afectar primero los bastones y después los conos. Produce una pérdida lenta y progresiva de la visión que afecta, al menos en sus etapas iniciales, a la visión nocturna y periférica con reducción concéntrica y progresiva del campo visual, y que en algunos casos conduce a la ceguera.

Generalmente la afectación es bilateral. Aunque se nace con la enfermedad es raro que se manifieste antes de la adolescencia. Por tanto, la persona afectada no es consciente de su enfermedad hasta que ésta se encuentra en fases avanzadas, de ahí la importancia del diagnóstico precoz.

La retinosis pigmentaria es una enfermedad hereditaria que se transmite siguiendo distintos patrones de herencia. Los casos de retinosis pigmentaria aislada o no sindrómica, que representan del 10% al 40% de todas las retinosis, pueden heredarse de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o recesiva ligada al sexo. Excepcionalmente pueden tener un origen mitocondrial o digénico.

Hasta mayo 2015 se han identificado unos 75 genes/loci implicados en la retinosis pigmentaria no sindrómica.

CÓDIGO CIE 10

H35.5

PREVALENCIA

La retinosis pigmentaria suele ser no sindrómica, aunque hay numerosas formas sindrómicas, siendo el síndrome de Usher la más frecuente de todas ellas.

La prevalencia de la retinosis pigmentaria no sindrómica es de 1/4.000. Es más frecuente en los varones (60%) que en las mujeres (40%).

TIPOS

Clasificación en función del patrón de herencia:

- RETINOSIS PIGMENTARIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Representa entre un 15% y un 25% de todos los casos de retinosis pigmentaria. Esta es la forma menos grave, progresa muy lentamente y el enfermo suele conservar la visión central hasta los 60 ó 70 años.

- RETINOSIS PIGMENTARIA AUTOSÓMICA RECESIVA

Son formas más graves que las anteriores y pueden debutar con problemas de adaptación a la oscuridad en la adolescencia. Este es el modo de herencia del síndrome de Usher, desorden en el que la retinosis se asocia a un defecto de audición.

- RETINOSIS PIGMENTARIA RECESIVA LIGADA AL SEXO

Es la más severa de las tres y produce una gran invalidez en la 3.^a y 4.^a década de la vida. En este caso las mujeres transmiten la retinosis pigmentaria y los hombres la padecen.

- RETINOSIS PIGMENTARIA ESPORÁDICA

Casi la mitad de los casos de retinosis pigmentaria son esporádicos o únicos en la familia. En estas circunstancias es muy difícil determinar el riesgo específico de recurrencia de aparición de nuevos casos en la familia. Muchas de ellas corresponden al tipo autosómico recesivo, pero, en ocasiones, puede tratarse de mutaciones dominantes sin historia familiar de retinosis pigmentaria porque las manifestaciones clínicas en los padres sean poco severas o de inicio tardío, por lo que no se habrían diagnosticado. También puede tratarse de una nueva mutación desconocida hasta ahora.

Otras enfermedades degenerativas retinianas:

Se trata de variedades que manifiestan algunas diferencias en relación con la superficie de afectación o el aspecto del fondo de ojo.

ENFERMEDAD DE STARGARDT
RETINOSIS PIGMENTARIA SIN PIGMENTO
RETINITIS PUNCTATA ALBESCENS
RETINOSIS PIGMENTARIA INVERSA CENTRAL
RETINOSIS PIGMENTARIA PERICENTRAL
RETINOSIS PIGMENTARIA SECTORIAL
RETINOSIS PIGMENTARIA CON PRESERVACIÓN PARA ARTERIOLAR
COROIDEREMIA

Formas sindrómicas:

Suponen alrededor del 15% de todas las retinosis y en la mayoría de ellas el patrón de herencia es autosómico recesivo.

SÍNDROME DE USHER: Además de la retinopatía pigmentaria de carácter progresivo asocia hipoacusia neurosensorial bilateral y, en algunos casos, alteraciones de la función vestibular. Dependiendo de la gravedad de la hipoacusia y de la afectación del sistema vestibular se ha clasificado en tres tipos. Es la principal causa de sordera congénita y se hereda según un patrón autosómico recesivo.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL: retinosis pigmentaria, polidactilia, obesidad, problemas de aprendizaje, hipogonadismo en varones, anomalías renales, etc.

LIPOFUSCINOSIS NEURONALES: son afecciones degenerativas severas del sistema nervioso debidas a un acúmulo de lipoproteínas (ceroides y lipofuscina) en las neuronas y otras células viscerales y musculares. En el ojo causan anomalías en los fotorreceptores y en las células ganglionares de la retina.

ENFERMEDAD DE SENIOR-LOKEN: se caracteriza por presentar nefronoptisis familiar juvenil con insuficiencia renal asociada a retinosis pigmentaria de diferentes tipos: amaurosis congénita de Leber, retinitis punctata albescens, retinosis pigmentaria típica o en sector. Otras manifestaciones sistémicas son retraso mental, ataxia cerebelosa, fibrosis hepática o sordera neurosensorial.

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE (MIOPATÍA MITOCONDRIAL): es una enfermedad mitocondrial que se caracteriza por presentar oftalmoplejía externa progresiva, retinosis pigmentaria del tipo conos-bastones y trastornos en la conducción cardíaca. Con menos frecuencia desarrollan cataratas, ataxia cerebelosa, sordera neurosensorial, retraso mental y baja estatura.

ENFERMEDAD DE REFSUM: las manifestaciones sistémicas son retinosis pigmentaria, polineuropatía periférica, ataxia cerebelosa, sordera, ictiosis, arritmias cardíacas, displasia epifisaria, alteraciones pupilares y cataratas. El síntoma ocular inicial más frecuente es la ceguera nocturna, que se presenta antes de la tercera década. La agudeza visual se puede conservar durante años.

ENFERMEDAD DE ALSTROM: se define como retinosis pigmentaria atípica de inicio temprano asociada a sordera neurosensorial progresiva, diabetes mellitus, obesidad y nefropatía.

SÍNDROME DE BASSEN-KORNZWEIG: se caracteriza por una mala absorción de las grasas presente desde el nacimiento, con niveles séricos disminuidos de vitaminas liposolubles, lípidos y lipoproteínas. Otros hallazgos sistémicos son acantocitosis y alteraciones neuromusculares. Hacia el final de la primera década se presentan las manifestaciones clínicas de la retinosis pigmentaria, habiéndose descrito también cataratas y nistagmus.

SINTOMATOLOGÍA DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA

- **Ceguera nocturna**, que se manifiesta como una deficiente adaptación a la oscuridad y a lugares poco iluminados.
- **Reducción del campo de visión**, generalmente de la visión periférica, que obliga a los afectados a girar la cabeza para poder ver lo que hay a su alrededor. Es lo que se conoce como “visión en túnel”. Puede afectar de manera importante a la movilidad, aunque no suele ser percibido hasta que es muy severa. Implica dificultad al conducir y para diferentes trabajos.
- **Disminución de la agudeza visual**, que suele presentarse después de los dos síntomas anteriores.
- **Deslumbramientos y fotopsias.**
- **Alteración de la percepción de los colores** que, aunque es inespecífica, suele afectar más al eje azul-amarillo y aparece en estadios avanzados.

La sintomatología suele iniciarse en la infancia y la dificultad de adaptación a la oscuridad puede ser el único síntoma durante años. La evolución es lenta y progresiva. El curso evolutivo de la retinosis pigmentaria puede tender a estacionarse o progresar lentamente, pero no es posible la mejoría.

DIAGNÓSTICO

- Historia clínica completa, incluyendo antecedentes familiares.
- Exploración oftalmológica (agudeza visual corregida, fondo de ojo mediante oftalmoscopia y angiofluoresceinografía, examen con lámpara de hendidura, determinación de la presión intraocular).
- Pruebas complementarias: analítica sanguínea, agudeza visual, campimetría, sensibilidad al contraste y reconocimiento de colores, tomografía de coherencia óptica, pruebas de adaptación a la oscuridad, potenciales evocados visuales, electroretinograma, estudios genéticos.

El diagnóstico de retinosis pigmentaria es fundamentalmente clínico y se establece cuando coexiste afectación bilateral de la visión y pérdida de visión periférica con reducción concéntrica del campo visual así como mal funcionamiento de los fotorreceptores, y se refrenda por los estudios electrofisiológicos.

El diagnóstico genético es primordial, no sólo para concretar la mutación o mutaciones y clasificar al paciente, sino, y de forma más relevante, para evitar la transmisión de la enfermedad. Además en la actualidad se recomienda el exoma completo que va a incrementar de forma muy considerable la posibilidad de encontrar dichas mutaciones.

TRATAMIENTO

No existen en la actualidad tratamientos paliativos y/o curativos para esta enfermedad, sólo ensayos clínicos. Es muy importante la detección precoz y el seguimiento en una unidad específica y especializada que sea multidisciplinar y que incluya diagnóstico genético, seguimiento oftalmológico del curso de la enfermedad por especialistas que conozcan la enfermedad y los cuadros sindrómicos, ayuda psicológica y servicio de información y asesoramiento.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato visual:
 - Mejor agudeza visual corregida
 - Campo visual
 - Motilidad ocular
 - Alteración de la visión de los colores (discromatopsia)
 - Alteración de la visión nocturna (hemeralopia)

En el caso de las **formas sindrómicas de la retinosis pigmentaria** se tendrá también en cuenta para su valoración las posibles manifestaciones extraoculares:

- Pérdida de Audición. Alteraciones del equilibrio:
 - Audiometría
 - Patología vestibular
- Sistema Nervioso:
 - Alteraciones del estado mental y de la función integradora
 - Afasia o alteraciones en la comunicación
 - Alteraciones del nivel de conciencia y vigilia
 - Trastornos neurológicos episódicos
 - Anomalías motoras o sensoriales y trastornos del movimiento
- Sistema Músculo-Esquelético:
 - Restricción de movimiento, anquilosis, déficits sensoriales o motores, neuropatías/vasculopatías periféricas así como trastornos específicos de extremidades y columna (agenesias, displasias, etc.)
- Sistema Endocrino:
 - Bloque hipotálamo-hipofisario. Alteraciones analíticas. Medición de talla en hipocrecimientos. Existencia de complicaciones en diabetes mellitus o situaciones especiales.
- Aparato Genito-Urinario:
Hipogonadismos
 - Función renal (aclaramiento de creatinina)
- Aparato Cardiovascular:
 - Trastornos en la conducción cardíaca, arritmias, cardiomiopatía (número de episodios, necesidad de marcapasos o desfibrilador permanente, clasificación N.Y.H.A)
- Aparato Digestivo:
 - Detección de manifestaciones sistémicas de enfermedad (anemia, debilidad, pérdida de peso...)
 - Función hepática (alteraciones en bioquímica hepática, evidencia de lesiones cirrógicas)
- Afectación psicológica:
 - Alteraciones emocionales o conductuales
 - Desarrollo madurativo / capacidad intelectual
- Afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE ASPERGER

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Asperger es un trastorno del desarrollo, considerado como un trastorno neurobiológico, que forma parte del trastorno del espectro autista (TEA).

Sus principales características son la incapacidad grave y permanente para la interacción social y la presencia de pautas de conducta, intereses y actividades repetitivas y restringidas.

Hans Asperger, pediatra austriaco, fue el primero hacia los años 40 en describir con gran exactitud a un grupo de niños con estos rasgos clínicos. A esta afección la llamó "psicopatía autista" y la describió como un trastorno de la personalidad principalmente marcado por el aislamiento social.

A principios de los años 80, la psiquiatra británica Lorna Wing publicó una revisión del trabajo realizado por Hans Asperger y una serie de estudios de casos de niños que mostraban síntomas similares y lo llamó síndrome de Asperger.

En el año 1992 el síndrome de Asperger fue incorporado a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) y en 1994 fue agregado al Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV). En el año 2013 el síndrome de Asperger fue incluido como parte del trastorno del espectro autista (TEA).

CÓDIGO CIE 10

F84.5

PREVALENCIA

No se dispone de datos definitivos sobre la prevalencia del síndrome de Asperger, aunque estudios recientes sitúan la incidencia en 3 a 5 casos por cada 1.000 individuos. La proporción descrita de varones respecto a mujeres es de 4 a 1.

ETIOLOGÍA

La investigación actual señala a las anomalías cerebrales como la causa de este síndrome. Usando técnicas avanzadas de imágenes cerebrales los científicos han detectado diferencias estructurales y funcionales en regiones específicas del cerebro de niños normales comparados con niños diagnosticados de Asperger.

Los científicos han supuesto siempre que debía haber un componente genético, ya que el síndrome tiende a ser hereditario. Sin embargo, nunca se ha identificado un gen específico.

Investigaciones recientes indican que es probable que haya un grupo común de genes cuyas variaciones o supresiones hacen que una persona vulnerable desarrolle síndrome de Asperger, y esta combinación determinará la gravedad de los síntomas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

- Alteración cualitativa de la interacción social.
- Patrones de comportamiento, intereses y actividades restrictivas, repetitivas y estereotipadas.
- Deterioro clínicamente significativo de la actividad social, laboral y otras áreas importantes de las actividades de la vida diaria.
- No hay retraso general del lenguaje ni del desarrollo cognoscitivo clínicamente significativo.

Las principales características de las personas diagnosticadas de síndrome de Asperger son:

1. Cognitivas:

- La inteligencia racional suele estar intacta e incluso pueden tener un CI alto y/o destacar en alguna habilidad específica.
- Su estilo de pensamiento es rígido e inflexible. Son perfeccionistas, muestran preocupación excesiva por pequeños detalles.
- Escasa concentración y organización. Presentan dificultades para seleccionar información relevante y secuenciar tareas.
- Tienen problemas de adaptación ante los cambios. Sienten placer por lo estable y rutinario.
- Pueden realizar conductas ritualistas.
- Presentan gama restringida de intereses de forma obsesiva.

2. Sociales:

- Discapacidad para la interacción social, especialmente con su grupo de iguales.
- Escaso contacto ocular con sus interlocutores.
- No son empáticos ni reconocen estados de ánimo en otras personas.
- No ajustan adecuadamente sus conductas a los distintos contextos sociales.
- Posturas, gestos y comportamientos raros, extravagantes.

3. Lingüísticas:

- Dificultades en el nivel pragmático del lenguaje, pedantería y entonación monótona.
- No entienden dobles sentidos, bromas, ironías.
- Sólo les interesa hablar acerca de los temas de sus intereses personales.
- Les resulta difícil entender y utilizar las formas de comunicación no verbal.

4. Emocionales:

- Vulnerabilidad emocional y dificultad en controlar impulsos.
- Autoestima baja. Desmotivación.
- Baja tolerancia a la frustración.

5. Sensoriales:

- Sentidos muy agudizados y en algunos casos alterados (visión, dolor, calor-frío); no soportan ruidos intensos.

6. Motoras:

- Escasa coordinación motora.
- Expresión corporal extraña.

Podríamos decir que el diagnóstico del síndrome de Asperger tiene tres pasos:

1. Realizar una anamnesis o recogida de datos de la historia clínica del niño.
2. Evaluación cualitativa: se realiza mediante la observación directa, no requiere de ningún instrumento específico, sino que se lleva a cabo a través de todo el proceso de evaluación.

3. Evaluación cuantitativa: comprende la utilización de pruebas psicológicas estandarizadas para una aproximación diagnóstica objetiva.

Junto con la evaluación cualitativa, la valoración cuantitativa ha de permitirnos hacer una evaluación del desarrollo actual de la persona a diagnosticar y ha de aportarnos los siguientes datos:

- Desarrollo social.
- Desarrollo cognitivo.
- Desarrollo del lenguaje y la comunicación.
- Desarrollo emocional y conducta.
- Valores psicométricos.

En la actualidad el sistema de clasificación DSM-V considera al síndrome de Asperger dentro de un continuo autístico.

TRATAMIENTO

La intervención ideal coordina terapias que abordan los tres síntomas esenciales del síndrome: inadecuadas habilidades de comunicación, rutinas obsesivas o repetitivas y torpeza motora.

Las intervenciones deben combinar tres elementos fundamentales: dominio de las técnicas, actitud ética y una relación basada en la empatía. Los planes individuales de intervención son de más calidad cuando se diseñan con el máximo control por parte de las personas y su familia, respetando su dignidad, incorporando a la familia tanto en la planificación como en la práctica y dirigiéndose a lograr que la persona alcance la máxima autonomía e independencia.

El pronóstico del síndrome de Asperger está cambiando porque se puede detectar antes, tratar precozmente y abordar su problemática con técnicas y terapias más eficaces.

La atención temprana mejora el pronóstico cuando dirige acciones específicas tanto al niño, como a la familia y al entorno.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

Psicológica:

- Nivel de inteligencia o cognitivo, ya que podría tener limitaciones leves en su perfil cognitivo con áreas de mayor y menor desarrollo.
- Aprendizaje y rendimiento escolar (adaptación curricular).
- Lenguaje a nivel fonológico, semántico y pragmático. Nivel de comprensión (ironías, dobles sentidos).
- Motricidad fina y gruesa. Presencia de estereotipias motrices.
- Conducta: rutinas, rabiets, intereses y actividades restringidas.
- Personalidad: nivel de inflexibilidad mental, dificultades de adaptación, capacidad de empatía, rasgos obsesivos, perfeccionismo.
- Sociabilidad: interacciones, habilidades sociales, contacto ocular.
- Emocional: nivel de autoestima, expresión de emociones.
- Sensorial: sensibilidad al dolor, ruidos, olores.
- Alimentación selectiva o triturada.
- Conciencia de peligro.
- Nivel de autonomía.

SÍNDROME DE CACH

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ataxia infantil con hipomielinización central (CACH) es una leucodistrofia descrita recientemente. Las leucodistrofias son enfermedades raras que afectan a las células del sistema nervioso central, específicamente a la vaina de mielina, por lo que la neurotransmisión se endentece o bloquea. Se caracteriza por ataxia, espasticidad y atrofia óptica variable.

El diagnóstico se basa en un grupo de argumentos clínico-radiológicos, ya que no se ha identificado ningún marcador bioquímico. La enfermedad empieza durante la infancia, después de un intervalo de duración variable, con la aparición espontánea de un síndrome cerebelo-espástico. La progresión es rápida, con deterioro repentino y severo, frecuentemente con muerte durante la niñez.

El síndrome de CACH es causado por mutaciones de alguna de las 5 subunidades del factor de inicio de la traducción el F2B (mutación eucariótica relacionada con leucodistrofias). Las mutaciones en EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, y EIF2B5 se han encontrado en más del 95% de los pacientes. Se hereda en forma autosómica recesiva. El fenotipo más común aparece entre el año y los cinco años de edad.

CIE-10

E75.2

SINÓNIMOS

- Ataxia infantil con hipomielinización del sistema nervioso central.
- Leucoencefalopatía con desaparición de la sustancia blanca.
- Mielinosis central difusa.

PREVALENCIA

Es desconocida.

SINTOMATOLOGÍA

Los niños presentan un desarrollo inicial normal, apareciendo de manera progresiva, entre los 2 y los 5 años, alteración de la deambulación de tipo cerebelo-espástico, contrastando con una relativa conservación de las capacidades cognitivas. En un gran número de casos el comienzo de la enfermedad es aparentemente agudo, con un déficit neurológico, confusión y a veces convulsiones en un contexto de infección febril viral común, tomando una apariencia “pseudo-encefálica” o de secuelas de una lesión craneal mínima, lo que hace temer una emergencia neuroquirúrgica. En la resonancia magnética cerebral la sustancia blanca difusa evoca un diagnóstico de leucoencefalopatía.

Durante la evolución, se observa una recuperación parcial, a veces total, en algunas semanas o meses, seguida de nuevos episodios de deterioro más o menos rápido, lo que lleva a la muerte por la disfunción del tronco cerebral en un periodo de 5 a 10 años tras la aparición de la enfermedad.

FENOTIPOS:

- **Tipo subagudo infantil:**

Forma congénita. Se caracteriza por anomalías del desarrollo, insuficiencia hepática, insuficiencia pancreática y neuropatía periférica desmielinizante. Es rápidamente letal.

- **Tipo de inicio temprano infantil** (1 a 2 años):

Uno de los fenotipos descritos es el de la “leucoencefalopatía de Cree”, caracterizada por hipotonía seguida de convulsiones, espasticidad, disnea, vómitos, retraso en el desarrollo, ceguera y confusión mental. La tasa de supervivencia es corta, pudiendo sobrevivir en ocasiones durante más de 10 años.

- **Forma infantil tardía: síndrome de CACH clásico** (2 a 5 años):

Es el descrito anteriormente. Suele evolucionar con episodios de deterioro progresivo, que conllevan la muerte aunque en otros casos pueden vivir durante más de 20 años.

- **Tipo de inicio juvenil** (5 a 15 años):

Suelen progresar lentamente, aunque también se han descrito casos de progresión rápida. Los síntomas más relevantes suelen ser la ataxia y los trastornos cognitivos.

- **Tipo de inicio adulto:**

Se describen con frecuencia los problemas de conducta asociados al deterioro cognitivo durante la adolescencia. Se han descrito tanto formas paucisintomáticas como formas psiquiátricas puras. También pueden presentar síntomas transitorios neurológicos agudos (neuritis óptica, hemiparesia) o cefaleas. La ataxia y la paraparesia espástica son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Las deficiencias aparecen en el 20% a los 14 años, aumentando al 80% de los casos a los 16 años.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos son:

1. Desarrollo psicomotor previo normal o leve deficiencia intelectual.
2. Inicio en la infancia temprana con aparición de un síndrome cerebeloso y piramidal, seguido de atrofia óptica, epilepsia, signos de disfunción del tallo cerebral, con preservación relativa de las funciones cognitivas.
3. Curso crónico progresivo con agravaciones episódicas a menudo desencadenadas por traumatismos craneales leves o por cuadros febriles motivados por infecciones banales.
4. Resonancia magnética cerebral demostrando una afectación precoz, difusa y simétrica de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, con la presencia de cavidades en las que la intensidad de la señal es similar a la del líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias. El espectro protónico en estas zonas es también parecido al del líquido cefalorraquídeo, con disminución de los metabólicos normales.

El diagnóstico de alta sospecha puede hacerse en los pacientes con los resultados clínicos típicos, anomalías características en la Resonancia magnética cerebral y mutaciones identificables en uno de cinco genes (EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, y EIF2B5) que codifican las cinco subunidades de traducción de la iniciación del factor eucariótica, eIF2B.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico, por lo que es sintomático y está destinado a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La rehabilitación incluye terapia física y terapia ocupacional para el trastorno motor (principalmente la espasticidad y la ataxia).

Los calzados ortopédicos son útiles en algunos pacientes con hipotonía y debilidad de dorsiflexión de tobillo.

Es muy importante la prevención de la aparición de fiebre e infecciones. Deben evitar la exposición a altas temperaturas y los traumatismos craneoencefálicos. Se aconseja tomar coenzima q10 (decorenone) y para ello se debe consultar con el Neurólogo.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor:
 - Balance articular y muscular
- Sistema nervioso:
 - Alteraciones motoras (movimientos involuntarios, alteraciones del tono y postura, alteración de la marcha y destreza manual).
 - Convulsiones: frecuencia, duración, número de atenciones hospitalarias.
 - Cefaleas: frecuencia, duración e intensidad.
- Aparato digestivo:
 - Alteraciones persistentes de la bioquímica hepática, síntomas, tratamiento y evidencia anatomopatológica de lesiones cirróticas, clasificación de Child-Plugh
 - Estado nutricional y presencia de anemia.
- Aparato respiratorio:
 - Espirometría
- Aparato visual:
 - Agudeza visual corregida
 - Campo visual.
- Aspectos psicológicos: desarrollo psicomotor, lenguaje, capacidad intelectual y alteraciones de conducta.
- Frecuencia de ingresos hospitalarios.
- Limitaciones para la realización de Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE DRAVET

INTRODUCCIÓN

En 1978, la Dra. Charlotte Dravet señala la existencia de algunos casos de epilepsia muy grave, refractaria a la medicación que se inician de forma estereotipada, tempranamente, y presentan algunas similitudes con el síndrome de Lennox-Gastaut, del que se diferencian por su forma de comienzo y la ausencia de crisis tónicoaxiales. En 1981, Dravet et al presentan 42 casos de este tipo de epilepsia, a la que designan epilepsia mioclónica grave del lactante.

A pesar de que se ha discutido su identidad, la epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI) fue aceptada por la comisión de clasificación y terminología de la International League Against Epilepsy (ILAE) en 1985.

En el momento actual se recomienda el nombre de Síndrome de Dravet.

El síndrome de Dravet es un síndrome entre cuyas características están la de una historia familiar de epilepsia o convulsiones febriles en un 25% de los afectados, desarrollo normal hasta su inicio, crisis que comienzan durante el primer año de vida en forma de crisis clónicas febriles, generalizadas o unilaterales, aparición secundaria de sacudidas mioclónicas y, a menudo, de crisis parciales.

El desarrollo psicomotor se retrasa a partir del segundo año de vida y posteriormente aparecen ataxia, signos piramidales y mioclonías interictales.

CÓDIGO CIE 10

G40.3: Síndromes epilépticos idiopáticos generalizados.

SINÓNIMO

- Epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI).
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia

PREVALENCIA

Clásicamente se ha estimado una incidencia de 1:20.000-1:40.000 nacimientos (Suecia 1:33.000 Rosander C. et al 2015, Dinamarca 1:22.000 Bayat A. et al 2015), aunque los últimos estudios en USA (Yvonne W. et al 2015) estiman cifras de 1:15.700.

ETIOLOGÍA

En el 70-80% de los pacientes está causado por mutaciones en el gen del canal de sodio SCN1A. En la mayoría de ocasiones esta mutación aparece de novo, pero en un 5%-10% de ocasiones son heredadas.

De forma ocasional se encuentran otros genes afectados, como SNC2A, GABRG2 o SCN1B. Recientemente se han descrito pacientes con GABRA1, STXBP1 y CDH2.

Un gen frecuente entre las mujeres con diagnóstico clínico de síndrome de Dravet es la protocadherina 19 (PCDH19), que constituye en la actualidad una enfermedad diferencial (epilepsia PCDH19 antes denominada EFMR).

El 20% de pacientes no tienen un diagnóstico genético positivo, aunque los recientes avances en las técnicas genéticas están permitiendo capturar mutaciones en el gen SCN1A en pacientes previamente confirmados como negativos.

SINTOMATOLOGÍA

El síndrome de Dravet es una de las formas más severas de epilepsia en la infancia, con crisis típicamente resistentes a fármacos antiepilépticos.

Se inicia entre los 4 y los 12 meses en un niño sano. Hay historia familiar de epilepsia o convulsiones febriles en un 25% de las ocasiones. Aparecen crisis epilépticas frecuentes con convulsiones generalizadas y/o parciales recurrentes y prolongadas. Suelen estar desencadenadas por fiebre. El desarrollo psicomotor y el electroencefalograma durante el primer año suelen ser normales.

A partir del segundo año aparecen:

- Crisis mioclónicas.
- Retraso psicomotor: el deterioro cognitivo coincide con la aparición de las crisis mioclónicas. La conducta puede ser irritable, hiperactiva, con dificultades de atención y estancamiento del área del lenguaje.
Muchos de estos pacientes presentan trastorno de hiperactividad, con o sin déficit de atención, y algunos de ellos síntomas del espectro autista.
- En el ámbito motor se pueden observar caídas frecuentes, marcha inestable y motricidad fina deteriorada.
- Ataxia.
- Piramidalismo.
- Anomalías en el electroencefalograma, con polipunta multifocal y generalizada, puntas y ondas lentas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano del síndrome de Dravet es fundamental para evitar fármacos que agravan el cuadro e iniciar cuanto antes los tratamientos de fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, etc.

El test genético confirma el diagnóstico y se recomienda cuando el paciente reúne un mínimo de dos de los siguientes criterios:

- 2 convulsiones antes de los 6 meses de edad,
- Presencia de crisis parciales, hemiclonías o mioclonías en el primer año de vida
- Convulsiones asociadas a las vacunas, baños calientes o calor ambiental en el primer año de vida
- Convulsiones febriles persistiendo en edad mayor de 5 años,
- Convulsiones febriles frecuentes, severas, o de duración prolongada en el primer año de vida.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en la actualidad es la reducción de las convulsiones. En la mayoría de los casos los fármacos antiepilépticos no logran un control completo de las crisis por lo que se busca el mejor equilibrio entre el control de las convulsiones, los efectos secundarios de los medicamentos y la calidad de vida del paciente.

Hay tres principios fundamentales para el tratamiento:

1. Profilaxis frente a la infección y la fiebre.
2. Evitar aquellos fármacos que pueden empeorar las crisis, como la carbamazepina, la lamotrigina, la vigabatrina y la fenitoína entre otros.
3. Tratar la crisis cuanto antes.

En el tratamiento de base los fármacos más usados son el estiripentol, valproato, benzodiazepinas y topiramato entre otros. El cannabidiol (CBD) actualmente en ensayo clínico parece demostrar buenos resultados. En 2016 se ha iniciado un ensayo clínico con la fenfluramina.

Además del tratamiento farmacológico, es importante tomar medidas preventivas ante situaciones que puedan provocar la aparición de las crisis. Debemos evitar factores desencadenantes como la estimulación lumínica, los cambios bruscos de temperatura, los ejercicios estresantes, contaminación acústica...

La evolución de la enfermedad es distinta para cada persona. En muchos casos, la progresión del Síndrome de Dravet comienza a estabilizarse a partir de los cuatro años de edad. Los ataques parciales y mioclónicos pueden atenuarse y en algunos casos desaparecer. Los ataques convulsivos por lo general persisten, a pesar de que su frecuencia e intensidad se pueden moderar. La fiebre es todavía un desencadenante de crisis. Las funciones motriz, cognitiva y de comunicación se estabilizan pero los retrasos significativos permanecen en diversos grados.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema nervioso:
 - Frecuencia y tipo de las crisis epilépticas
 - Crisis mioclónicas, ataxia, piramidalismo y anomalías en electroencefalograma.
 - Número de atenciones y/o ingresos hospitalarios
- Valoración Psicológica:
 - Desarrollo psicomotor
 - Nivel cognitivo.
 - Aprendizaje: lectoescritura y cálculo numérico.
 - Hiperactividad con o sin dificultades de atención y concentración.
 - Adaptación socioafectiva. Estado emocional y conducta.
- Limitaciones para la realización de Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

INTRODUCCIÓN

Es una genodermatosis rara que afecta al metabolismo del colágeno. Es el nombre por el que se conoce a un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del tejido conectivo, caracterizadas por hiperlaxitud articular, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad de los tejidos.

El mecanismo patogénico subyacente es desconocido. Se ha encontrado que un pequeño número de pacientes tienen haploinsuficiencia de tenascina X, una glicoproteína que se expresa en los tejidos conectivos y que codifica para el gen TNXB (6p21.3).

Tiene herencia autosómica dominante, con penetrancia incompleta, expresión variable, e influenciada por el sexo. Debe sospecharse su aparición "de novo" si los padres de un paciente afectado no tienen signos de síndrome de Ehlers-Danlos (SED). Algunos casos pueden ser autosómicos recesivos.

CÓDIGO CIE-10

Q79.6

PREVALENCIA

Su prevalencia exacta y su incidencia anual son desconocidas pero se estima que su prevalencia varía entre 0,75-2% de la población general (*Hakim AJ, Sahota A. Clinics in Dermatology. 2006*). La mayoría de los pacientes afectados son mujeres.

TIPOS

En 1986 se dividió el síndrome en 11 entidades distintas (clasificación de Berlín). Más tarde, en 1997 se establecieron sólo 6 tipos principales (clasificación de Villefranche), que son los vigentes en la actualidad.

Clasificación de Villefranche:

1. SED clásica
2. SED tipo hipermovilidad
3. SED vascular
4. SED de tipo cifoescoliosis
5. SED de tipo artrocalasia
6. SED de tipo dermatoparaxis

De todas formas esta clasificación basada en criterios clínicos, genéticos y bioquímicos está siendo revisada de acuerdo a los resultados de las últimas investigaciones que han ido esclareciendo nuevos defectos moleculares presentes en el síndrome de Ehlers-Danlos. Así, en 2012, habiéndose identificado nuevas variantes del mismo que reclaman una nueva clasificación, las Dras. Malfait y De Paepe proponen una nueva clasificación:

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

Tipos	Clasificación de Berlín	Clasificación de Villefranche	Herencia	Defectos genes
SED I SED II	Gravis Mitis	Tipo Clásico	AD	COL5A1, COL5A2
SED III	Hiperlaxo	Tipo Hiperlaxitud	AD	TNXB; COL5A3?
SED IV	Arterial- Equimótico	Tipo Vascular	AD	COL3A1
SED V	SED ligado al cromosoma X	Otros	XL	-
SED VI	Ocular-Escoliosis	Tipo Cifoescoliosis	AR	Lisil hidroxilasa
SED VII	Artrocalasia Congénita Múltiple	Tipo Artrocalasia	AD	COL1A1, COL1A2
SED VII (C)	Dermatosparaxis Humana	Tipo Dermatosparaxis	AR	Procolágeno V peptidasa
SED VIII	Tipo Periodontal	Otros	AD	-
SED XI	Síndrome de Hiperlaxitud Articular Familiar	-	AD	-
-	SED Progeroide	Otros	-	-
-	Formas Inespecíficas	Otros	-	-

El síndrome de Ehlers-Danlos tipo III o hiper móvil es la forma más frecuente y se caracteriza por:

- Hiperlaxitud articular y sus complicaciones asociadas
- Hiperextensibilidad cutánea leve
- Fragilidad tisular
- Dolor músculo-esquelético generalizado
- Manifestaciones cutáneas

SINTOMATOLOGÍA

Puede aparecer a cualquier edad pero es difícil diagnosticarlo en niños debido a la mayor laxitud articular a esta edad.

Se ha encontrado una amplia variabilidad clínica.

La manifestación principal es la hiperlaxitud articular (movilidad articular excesiva) que puede afectar a cualquier articulación, lo que implica una mayor movilidad e inestabilidad articular. Ambas conducen a las manifestaciones sobre el aparato locomotor de la misma: tendencia a luxaciones o subluxaciones articulares, lesiones de partes blandas frecuentes, como bursitis, tendinitis, esguinces, tenosinovitis y fascitis, entre otras.

A. Características generales:

- Piel suave, laxa, pálida, transparenta las venas, que son prominentes, mala cicatrización (cicatrices papiráceas, queloides), telangetasias, lívido reticularis. La laxitud de la piel se estudia en el dorso de la mano
- Hematomas recurrentes
- Fibromialgia
- Algias en raquis, hiperlordosis lumbar, discopatías o hernia del núcleo pulposo a temprana edad
- Historia de tendinitis, bursitis o lesiones deportivas recurrentes
- Hiperlaxitud articular de una o más articulaciones
- Crujidos articulares importantes
- Posibilidad de extender el dedo meñique a 90° o más; capacidad de extender los dedos "mano en forma de ave volando" o hacer "el signo del pulgar horizontal" o el signo de "afirmarse la cabeza con la mano"
- Subluxaciones articulares, incluyendo problemas de la articulación temporomandibular
- Artrosis precoz en personas jóvenes, artrosis erosiva y artrosis de evolución rápida. Ocasionalmente asociada a condrocalcinosis
- Densidad medular ósea baja u osteoporosis en hombres y mujeres jóvenes, sin causa aparente
- Hallux valgus en jóvenes
- Hábito marfanoide
- En niños, retraso de la edad de inicio de la deambulación, "algias del crecimiento", torpeza en los movimientos, dislocaciones o subluxaciones recurrentes. Flexibilidad generalizada ("niño de goma") o "actos malabares" con las manos

B. Malformaciones congénitas asociadas:

Escoliosis en la infancia, displasia de cadera, genu recurvatum, deformidades de los pies (pie plano, laxo, cavo, pie egipcio, hallux valgus en jóvenes, sindactilia parcial), espina bífida oculta, espondilolistesis, pectus excavatum o carinatum y costillas prominentes.

C. Alteraciones debidas a tejidos débiles:

- Escleras celestes, miopía, estrabismo
- Acrocianosis, arritmias
- Hernias, venas varicosas en jóvenes, hemorroides, varicocele, prolapso vaginal o rectal, prolapso de la válvula mitral
- Abortos, infertilidad, ruptura prematura de membranas, desgarros vaginales y hemorragias en el parto
- Constipación severa, incluso megacolon, reflujo, colon irritable y diverticulosis
- Hipermovilidad de la lengua

D. Síntomas neurofisiológicos:

- Alteración del sistema nervioso autónomo :
 - Disautonomía
 - Xeroftalmia y xerostomía
 - Colon irritable
- Percepción exagerada del dolor, con mala respuesta a los analgésicos locales y frecuente existencia de dolor crónico, a veces invalidante
- Alteración de la propiocepción, con alteración del balance y coordinación

E. Síntomas neuropsicológicos:

- Depresión
- Ansiedad, crisis de pánico y fobias
- Cefalea
- Pérdida de memoria, falta de concentración, desorientación y falta de motivación

F. Cara típica:

- Cara triangular, con mentón aguzado
- Escleras celestes
- Orejas atípicas (orejas aladas, pequeñas, hélix chato, sin lóbulo, lóbulo pegado, puntiagudas, "orejas arriñonadas", orejas en forma de signo de interrogación, orejas blandas)

- Nariz atípica (asimétrica, leve prominencia de la unión del cartílago al hueso nasal, cartílago blando de la punta de la nariz)
- Párpados caídos u ojos de tipo antimongólico.

DIAGNÓSTICO

La mayor parte de los autores considera al síndrome de Ehlers-Danlos tipo hipermovilidad y al síndrome de hiperlaxitud articular como la misma condición clínica.

Actualmente, el diagnóstico se basa en los criterios de Brighton para el diagnóstico de síndrome de hiperlaxitud articular:

- Criterios mayores:
 - Score de Brighton mayor o igual a 4/9
 - Artralgias de más de 3 meses de duración en más de 4 articulaciones
- Criterios menores:
 - Score de Brighton entre 1 y 3
 - Artralgias entre 1 y 3 articulaciones
 - Historia de luxaciones articulares
 - Lesiones de partes blandas (por historia) más de 3
 - Hábito marfanoide
 - Estrías cutáneas, hiperextensibilidad cutánea, cicatrices prominentes
 - Signos oculares, laxitud palpebral
 - Historia de venas varicosas, hernias, prolapso visceral.

Para el diagnóstico se necesita la presencia de 2 criterios mayores, o la presencia de uno mayor y de 2 menores, o la presencia de 4 criterios menores.

Criterios de Brighton para hiperlaxitud articular:

- Hiperextensión de codos más de 10°
- Hiperextensión de rodillas más de 10°
- Aposición del pulgar hasta llegar a tocar el antebrazo
- Hiperextensión del 5.º dedo, más de 90°
- Tocar con las palmas de las manos el suelo desde posición de bipedestación.

Los cuatro primeros se puntúan con un punto por cada lado, derecho e izquierdo, y el último criterio con un único punto. Puntuación máxima: 9 puntos. Se considera a un paciente como hiperlaxo cuando alcanza 4 o más puntos.

El principal diagnóstico diferencial se debe realizar con el resto de tipos de síndrome de Ehlers-Danlos, especialmente con aquellos que se caracterizan por anomalías significativas en los tejidos conectivos.

La prueba prenatal no está disponible al no haberse identificado la mutación genética causal.

TRATAMIENTO

No hay un tratamiento específico. Los tratamientos individualizados de apoyo y sintomáticos incluyen fisioterapia, rehabilitación, dispositivos de ayuda, medicación para el dolor y terapia adecuada para las manifestaciones extraarticulares. Los procedimientos quirúrgicos deben considerarse con cautela.

El pronóstico de vida para los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV o vascular es de 44 años y el mayor riesgo lo presentan entre la segunda y tercera décadas.

La alta morbilidad por la hiperlaxitud articular, el dolor crónico y agudo, así como las manifestaciones extramusculoesqueléticas disminuye en gran medida la calidad de vida.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor:
 - Balance articular y muscular
 - Patología degenerativa de raquis y extremidades
 - Escoliosis
 - Frecuencia de luxaciones
 - Algias músculo-esqueléticas
- Sistema endocrino-metabólico:
 - Osteoporosis con fracturas patológicas
- Aparato cardiovascular:
 - Frecuencia de arritmias
 - Clase funcional de la NYHA

- Patología venosa no susceptible de tratamiento con dermatitis de estasis
- Aparato respiratorio:
 - Espirometría
- Aparato visual:
 - Agudeza y campo visuales
- Aparato digestivo:
 - Estado nutricional
 - Anemia
 - Restricción de actividad física en brotes
- Frecuencia de atenciones o ingresos hospitalarios
- Valoración psicológica:
 - Desarrollo psicomotor (psicomotricidad, coordinación, equilibrio)
 - Dificultades de adaptación
 - Alteraciones del estado de ánimo
 - Trastornos de ansiedad
 - Capacidades cognitivas (memoria, atención, concentración)
- Grado de afectación de las AVD.

SÍNDROME DE FREEMAN-SHELDON

INTRODUCCIÓN

La palabra artrogriposis es de origen griego y proviene de artros (articulación) y griposis (forma de gancho o curva). La primera vez que se usó el término fue en 1905 por Rosenkranz, para denominar articulación curvada, pero en 1923 Stern amplió el término a artrogriposis múltiple congénita.

Se hereda como un rasgo genético autosómico dominante, aunque existe una forma de herencia autosómica recesiva. Un importante número de casos se presentan de forma esporádica, sin historial familiar de la enfermedad. La etiología aún es desconocida.

La artrogriposis distal es un grupo de enfermedades en las que se producen múltiples contracturas en las extremidades. Se caracteriza por ser no progresiva, presentar contracturas congénitas de dos o más partes del cuerpo sin enfermedad muscular o neurológica principal que afecta a la función de las extremidades.

Las artrogriposis distales incluyen un consistente patrón de afectación distal, un limitado patrón proximal, un patrón de herencia dominante y una amplia expresión fenotípica.

El síndrome de Freeman-Sheldon es una forma rara de artrogriposis distal caracterizado por un estado dismórfico que combina anomalías óseas y articulaciones contracturadas con unos rasgos faciales típicos.

CÓDIGO CIE 10

Q87.0

SINÓNIMO

- Artrogriposis distal tipo 2A
- Displasia cráneo carpo tarsal
- Distrofia cráneo carpo tarsal
- Síndrome de la cara de silbido

PREVALENCIA

Es menor de 1/1000.000. Afecta en igual medida a ambos sexos.

TIPOS DE ARTROGRIPOSIS

Se estima que pueden existir alrededor de 400 tipos de artrogriposis:

1. Artrogriposis generalizada (afecta a los 4 miembros):

a) Frecuentes:

- artrogriposis múltiple congénita clásica
- síndrome de Larsen
- aracnodactilia contracturada congénita
- síndrome Nail-Patella
- síndrome de Schwartz;

b) Raros y/o letales:

- síndrome de Potter
- síndrome de Pena-Shokeir
- síndrome de Kink-Denborough

2. Artrogriposis distal (manos, pies):

- síndrome de artrogriposis distal
- síndrome de Trismus-seudocampodactilia
- síndrome de Freeman-Sheldom
- síndrome de Moebius

3. Síndrome de membranas (Pterygia):

- síndrome de pterigium múltiple
- síndrome de pterigium poplíteo
- síndrome de membranas localizadas y únicas.

4. Síndrome de sinostosis:

- húmero radial
- periféricas

Se han descrito 10 tipos distintos de artrogriposis distal de acuerdo a las características que comparten unos y otros. El prototipo es la artrogriposis distal tipo 1 que cursa con camptodactilia, deformidades en los pies, aunque los hombros y cadera pueden estar también afectados.

Las tres anomalías básicas en el síndrome de Freeman-Sheldon son:

- Microstomía con labios fruncidos (aparición de cara de silbido)
- Deformidades de la mano, que incluyen camptodactilia (flexión permanente de uno o más dedos), desviación cubital de los dedos 2.º al 5.º, pulgar aducto e hipoplásico, por lo que las manos adquieren la posición típica de aspas de molino de viento
- Pie equino varo aducto

El fenotipo incluye también la escoliosis, hoyuelo en forma de H en la barbilla, pliegues nasolabiales profundos y blefarofimosis. Se acompaña de braquicefalia, cuello ancho y corto, estrabismo, cifosis, atrofia de los músculos del antebrazo y las piernas, contractura de la cadera e hipotonía. Además puede acompañarse de piel gruesa, especialmente en dorso de manos, criptorquidia, espina bífida oculta, costillas anchas, contractura de codos, luxación de la cabeza del radio y retraso mental. Son frecuentes la disfagia, problemas de desarrollo, déficit de crecimiento y complicaciones respiratorias con riesgo de muerte debidas a las anomalías estructurales de la orofaringe y las vías respiratorias superiores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico. La ecografía, a las 20 semanas de gestación, resulta útil para realizar el diagnóstico prenatal, sobre todo en familias con historia previa; pueden detectarse las deformidades de las extremidades y con menos frecuencia las de la cara.

El diagnóstico diferencial debe excluir la posibilidad de artrogriposis múltiple congénita.

TRATAMIENTO

Debido a la variabilidad clínica y a su poca frecuencia no se ha establecido un protocolo estandarizado para el tratamiento.

La corrección quirúrgica de la microstomía es importante tanto desde el punto de vista estético como funcional. A menudo es necesaria la cirugía múltiple, con ortopedia extensiva y reconstrucción plástica.

Es obligado proporcionar consejo genético.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema músculo-esquelético: balance muscular y articular, escoliosis, deformidad de los pies, destreza manual
- Sistema endocrino: talla en cm o número de desviaciones estándar de la talla media en periodo de crecimiento
- Aparato visual: agudeza y campo visuales
- Aparato respiratorio: espirometría
- Aspectos psicológicos: desarrollo psicomotor, capacidad intelectual y dificultades de adaptación
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE KLINEFELTER

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Klinefelter ocurre sólo en varones y se debe a la presencia en su cariotipo de un cromosoma X extra. La mayoría de los afectados (80%) presentan un cariotipo 47 XXY, mientras que otros pueden presentar mosaicismo 47 XXY/ 46 XY u otros cariotipos. El cariotipo 47 XXY se identifica en el 11% de los hombres azospérmicos y en el 3% de los infértiles, y es la causa más frecuente de infertilidad masculina.

CÓDIGO CIE 10

Q98.0, Q98.1, Q98.2 y Q98.4.

PREVALENCIA

Es el trastorno más frecuente de los cromosomas sexuales en varones, afectando aproximadamente a 1/660 recién nacidos varones. Diversos estudios muestran que sólo se diagnostican el 25% de los pacientes esperados y de ellos el 10% antes de la pubertad.

Un 75-80% de individuos con síndrome de Klinefelter tienen un cariotipo 47 XXY. Aproximadamente un 20% son mosaicos cromosómicos, siendo el más frecuente el 46 XY/47 XXY. También existen variantes incluyendo 48 XXYY, 48 XXXY, y 49 XXXXY en un 5% de casos. En aproximadamente la mitad de las ocasiones se debe a errores en la meiosis I paterna y el resto a errores en la meiosis I ó II materna. Las alteraciones de los cromosomas sexuales suelen aparecer como fenómenos aislados, aparentemente sin factores predisponentes, a excepción de la edad materna avanzada que parece jugar un papel en los casos debidos a errores en la meiosis I materna.

SINTOMATOLOGÍA

Se debe tener en cuenta que no todos los varones con síndrome de Klinefelter manifestarán todas las características completas del síndrome.

- **SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO:**

Fenotípicamente son individuos altos y delgados, con piernas relativamente largas. La masa muscular está poco desarrollada, por lo que se cansan con facilidad.

Pueden presentar una displasia leve a nivel de la articulación del codo y clinodactilia del 5.º dedo de las manos.

La osteoporosis aparece principalmente en los pacientes que no reciben testosterona.

Los adolescentes presentan escoliosis con más frecuencia que la población general.

Puede aparecer dismorfia facial discreta y alteraciones dentarias.

- **DESARROLLO SEXUAL:**

La pubertad aparece a una edad normal, pero los testículos no se desarrollan y permanecen pequeños. Los caracteres sexuales secundarios se desarrollan poco. El vello corporal es escaso y la distribución puede ser ginecoide.

El tejido celular subcutáneo puede adoptar una distribución femenina, sobre todo a nivel de las caderas, y pueden presentar ginecomastia uni o bilateral.

La actividad sexual generalmente es normal o levemente deprimida. Pueden tener disminución de la libido.

Debido al exceso de gonadotropina se produce de forma progresiva una hialinización y fibrosis de los túbulos seminíferos, con una inadecuada producción de testosterona y azoospermia en la mayoría de casos, requiriendo por ello tratamiento con testosterona a largo plazo. La mayoría de ellos son infértiles.

Ocasionalmente pueden presentar micropene, criptorquidia e hipospadias.

- **CAPACIDAD INTELECTUAL:**

El coeficiente intelectual de estos individuos es ligeramente inferior que el de los varones con cromosomas normales.

Dos tercios tienen problemas de aprendizaje, especialmente dislexia. El lenguaje expresivo, la capacidad de procesamiento auditivo y la memoria auditiva son deficientes.

- **ASPECTOS PSICOLÓGICOS:**

Los trastornos del comportamiento son frecuentes.

Puede aparecer inmadurez, inseguridad, timidez y falta de autoestima. Les cuesta relacionarse con individuos de su grupo de edad y pueden tener problemas de adaptación social.

La depresión es frecuente en estos individuos.

- **SISTEMA NERVIOSO:**

Puede aparecer ataxia. Entre un 20% y un 50% pueden tener temblor intencional.

- **SISTEMA VENOSO:**

La enfermedad varicosa y las úlceras de extremidades inferiores pueden ser los primeros síntomas de los varones 47 XXY.

- **ENFERMEDADES AUTOINMUNES:**

Existe un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como diabetes, artritis reumatoide, tiroiditis y lupus eritematoso.

- **NEOPLASIAS:**

Los varones XXY con ginecomastia tienen mayor riesgo de cáncer de mama. Se ha descrito una mayor incidencia de tumores germinales extragonadales con afectación principalmente mediastínica.

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar el diagnóstico en los siguientes casos:

- Adolescente con testículos pequeños y de menor consistencia.
- Adulto con hábito eunucoide, ginecomastia y escaso desarrollo muscular.
- Adulto con infertilidad.
- En los últimos años muchos casos se diagnostican prenatalmente mediante la realización de una amniocentesis o el análisis del vello coriónico para el análisis del ADN del feto.
- Hay dos análisis básicos que sigue un médico en el momento de detectar el síndrome:
 - Prueba hormonal: permite detectar anomalías en las concentraciones hormonales (testosterona principalmente) compatibles con la composición cromosómica XXY.
 - El diagnóstico definitivo lo dará el estudio de los cromosomas (cariotipo).

TRATAMIENTO

El síndrome de Klinefelter debe manejarse mediante un abordaje pluridisciplinar.

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Inducir la aparición de los caracteres sexuales secundarios.
- Optimizar el crecimiento y proporciones corporales.
- Alcanzar una adecuada masa ósea.
- Reducir el riesgo cardiovascular.
- Inducir una maduración psicosocial normal.

El tratamiento sustitutivo con testosterona debe empezarse cuando se inicia la pubertad, alrededor de los 12 años. Actúa incrementando las concentraciones de testosterona del afectado hasta que estén dentro de la normalidad. Se aconseja su uso durante toda la vida para la prevención de osteoporosis, obesidad, síndrome metabólico y diabetes.

La ginecomastia puede corregirse mediante cirugía.

Por otra parte, recientemente se ha conseguido que los hombres XXY puedan engendrar mediante técnicas de fecundación in vitro.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema musculoesquelético:
 - Balance articular y muscular
 - Destreza manual
 - Fracturas patológicas
 - Escoliosis
- Sistema nervioso:
 - Ataxia y temblor intencional
- Sistema circulatorio:
 - Varices en MMII, edema de tobillos con dermatitis de éxtasis, con o sin ulceración.
- Sistema endocrino-metabólico:
 - Control metabólico de diabetes, microangiopatía asociada, atenciones hospitalarias.
- Neoplasias:
 - Secuelas de cáncer de mama y de tumores germinales extragonadales.
- Sistema génito-urinario:
 - Incontinencia urinaria
- Aspectos psicológicos:
 - Capacidad intelectual
 - Dificultades de aprendizaje, dislexia.
 - Problemas de comportamiento, dificultades de integración, nivel de autoestima
 - En algunos casos es necesario explorar la personalidad
 - Estado emocional: depresión, dificultad en las relaciones sexuales.
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE NOONAN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan es una enfermedad genética perteneciente a las rasopatías, que se caracteriza por talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas.

El síndrome de Noonan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable. La alteración genética puede ser heredada o "de novo". En los casos familiares predomina la transmisión materna (3:1) y en los casos de novo, el alelo mutado suele ser de origen paterno. El gen alterado es PTPN11 en el 50% de los casos, otros genes relacionados son SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2, KRAS, MAP2K1, NRAS, SPRED, RIT1.

CÓDIGO CIE 10

Q87.1

SINÓNIMOS

- Síndrome de Ullrich Noonan.
- Síndrome de Ullrich.
- Síndrome de Pseudo Turner.
- Fenotipo Turner con Cariotipo Normal.
- Síndrome de Turner del varón.
- Síndrome del Pterigium Colli.

INCIDENCIA

Se estima una incidencia entre 1/1.000- 1/2.500 recién nacidos vivos.

SINTOMATOLOGÍA

Las manifestaciones clínicas son:

- Talla baja: el peso y la talla al nacimiento suelen ser normales. La ganancia ponderal suele ser escasa en el periodo de lactante debido a dificultades en la alimentación (63% de los casos), pero suele resolverse antes de los 18 meses. La talla en la infancia se sitúa en percentiles bajos de la normalidad, haciéndose más evidente en la adolescencia. La talla adulta suele establecerse en los percentiles inferiores de la normalidad.
- Cardiopatía: El porcentaje con cardiopatía es superior al 85-90% en las series actuales. Burjt en Orphanet J Rare Dis 2007 recoge un 50-62% de estenosis valvular pulmonar, 20% de miocardiopatía hipertrófica, 6-10% de defectos septales atriales, 5% de ventriculares y 3% de ductus arterioso persistente. Hasta un 58% de los pacientes presentan alteraciones electrocardiográficas, independientemente de la presencia o no de cardiopatía estructural.
- Dismorfia facial: los rasgos faciales cambian con la edad, haciéndose menos evidentes en la edad adulta. Los rasgos más característicos son hipertelorismo, desviación ocular antimongoloide, ptosis, epicantus y orejas bajas, rotadas y con hélix grueso. El cuello es corto y ancho con implantación posterior baja del cabello.
- Alteraciones esqueléticas: las anomalías torácicas más características son pectum carinatum superior/excavatum inferior con aumento de la distancia intermamilar (75-95%). Un 15% desarrollan escoliosis. Otras anomalías esqueléticas son cubitus valgus, clinobraquidactilia, sinostosis radiocubital e hiperlaxitud articular

Otras anomalías asociadas son:

- Diátesis linfática o hemorrágica (55%).
- Retraso psicomotor o cognitivo: suelen adquirir la deambulación alrededor de los 21 meses. Un 25% presentan dificultades en el aprendizaje y un 15-35% déficit cognitivo, que suele ser leve. Suelen tener mayor dificultad en el ámbito verbal, presentando hasta en un 72% de casos problemas en la articulación del lenguaje.
- Displasia linfática: en menos del 20% de los pacientes.
- Alteraciones oculares (95%): estrabismo, alteraciones de refracción y ambliopía son los más frecuentes.
- Criptorquidia en varones (77%).
- Anomalías auditivas.
- Alteraciones cutáneas y de la pigmentación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en aspectos clínicos, apoyados en unos criterios.

Criterios de diagnóstico clínico (Van der Burgt 1994):

Criterios mayores

- Cara típica
- Estenosis pulmonar
- Talla <P3
- Pectum carinatum/excavatum
- Pariente de primer grado afectado
- Tener todos los siguientes:
 - Retraso mental
 - Criptorquidia
 - Displasia linfática

Criterios menores

- Cara sugestiva
- Otros defectos cardiacos
- Talla menor del percentil 10
- Tórax ancho
- Pariente primer grado sugestivo
- Tener uno de ellos:
 - Déficit cognitivo
 - Criptorquidia
 - Displasia linfática

El diagnóstico genético permite la confirmación de la enfermedad (70-75% de los casos), aunque no permite descartarla si el resultado es negativo.

Diagnóstico definitivo si cumple dos criterios mayores, o un criterio mayor más dos criterios menores, o tres criterios menores.

TRATAMIENTO

Desde el punto de vista médico no existe un tratamiento de curación específico. El tratamiento se realiza de forma personalizada y de acuerdo a la severidad de las anomalías que se presentan en cada paciente. Es fundamental diagnosticar pronto la enfermedad para poder comenzar las distintas terapias aplicables (psicomotricidad, logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional,

etc.). El seguimiento de la enfermedad deber ser multidisciplinar (cardiología, neurología, endocrinología, pediatría, hematología, oftalmología, etc.)

En algún momento evolutivo de la enfermedad puede requerirse el tratamiento quirúrgico de la estenosis pulmonar, CIA, etc. Previo a las intervenciones es importante la valoración anestésica dadas las complicaciones relacionadas con este procedimiento descritas en algunos casos.

La hipermetropía ha de ser tratada y el estrabismo debe ser evaluado por un Oftalmólogo.

Se deben realizar pruebas encaminadas a descartar problemas auditivos.

Los problemas dentarios como la maloclusión requieren tratamiento especializado y es importante la atención dental rutinaria.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema cardiovascular:
 - Ecocardiografía y electrocardiograma (afectación de cavidades).
 - Necesidad de corrección quirúrgica.
 - Clasificación de la NYHA.
- Aparato visual:
 - Agudeza visual corregida y campo visual.
- Aparato locomotor:
 - Escoliosis, dismetrías, balance articular.
- Sistema endocrino-metabólico:
 - Valoración de hipocrecimiento (percentil talla/peso).
- Sangre y sistema hematopoyético:
 - Determinaciones analíticas: anemia, alteración coagulación, recuento linfocitos.
- Sistema respiratorio:
 - Espirometría
- Valoración psicológica:
 - Desarrollo psicomotor
 - Desarrollo/trastorno del lenguaje
 - Dificultades de aprendizaje
 - Capacidad intelectual
 - Dificultades de adaptación
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE PETERS PLUS

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se caracteriza por anomalías en la cámara anterior del ojo, baja estatura desproporcionada, retraso variable en el desarrollo, discapacidad intelectual, rasgos faciales característicos y labio leporino o paladar hendido.

Desde el punto de vista molecular se conoce que este síndrome está causado por mutaciones bialélicas en el gen B3GALTL (beta 1,3 galactosil transferasa like) localizado en el cromosoma 13q12.3, que codifica una enzima cuya función está implicada en la glicosilación. La mayoría de las personas afectadas hasta la fecha son homocigotos para una mutación en el sitio de splicing del intrón 8 (c.660 +1 G> A).

CÓDIGO CIE 10

Q13.4

SINÓNIMOS

- Anomalía de Peter con enanismo de miembros cortos
- Síndrome de Krause-Kivlin
- Síndrome de Krause-van Schooneveld-Kivlin

PREVALENCIA

Menor de 1 / 1.000.000.

CLÍNICA

Se caracteriza, teniendo en cuenta la gran heterogeneidad y variabilidad en la expresión de los síndromes genéticos, por:

- Anomalías en la cámara anterior del ojo: El defecto más común es la anomalía de Peters, que consiste en una opacidad corneal central,

- adelgazamiento de la córnea posterior y adherencia iridocorneal, variando estos hallazgos de leves a graves. Las cataratas y el glaucoma son frecuentes
- Baja estatura desproporcionada, evidente desde el nacimiento. La altura de los hombres adultos varía de 141 cm a 155 cm, mientras que la altura en las mujeres va de 128 cm a 151 cm
 - Retraso del crecimiento con acortamiento rizomélico de extremidades (característica siempre presente) y braquidactilia
 - Labio leporino (45% de los casos) con o sin paladar hendido
 - Rasgos faciales característicos: frente prominente, orejas pequeñas y malformadas, ojos estrechos, surco nasolabial y arco de Cupido (doble curva pronunciada en el labio superior)
 - Retraso variable en el desarrollo: en aproximadamente el 80% de los niños
 - Discapacidad intelectual, que puede variar desde leve a grave, aunque en algunos casos la inteligencia es normal
 - Hipospadias en los varones
 - El hipotiroidismo congénito y la deficiencia de la hormona de crecimiento son alteraciones endocrinas que también pueden verse asociadas
 - Otras alteraciones son defectos congénitos del corazón (incluyendo defecto septal interauricular, comunicación interventricular, estenosis aórtica subvalvular, estenosis pulmonar y la válvula pulmonar bicúspide), anomalías genitourinarias (incluyendo la hidronefrosis, renal y ureteral, duplicación, hipoplasia renal), anomalías estructurales del cerebro (agenesia del cuerpo calloso, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa con microcefalia), pérdida auditiva conductiva, etc.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y pruebas de genética molecular de B3GALTL, el único gen en el que se conocen las mutaciones que causan este síndrome.

No se han propuesto criterios diagnósticos formales pero el diagnóstico de esta afección se realiza teniendo en cuenta los criterios clínicos antes mencionados.

Para establecer las necesidades de un paciente con el diagnóstico de síndrome de Peters plus se recomienda:

- Se debe realizar una evaluación oftalmológica inmediata para un adecuado manejo de la anomalía de Peters, incluyendo la ecografía ocular.
- Pruebas de estimulación de la hormona de crecimiento para abordar la posibilidad de una causa tratable de retraso en el crecimiento
- Ecografía para evaluar las malformaciones congénitas cardíacas.
- Ecografía abdominal para detectar anomalías renales.
- Pruebas diagnósticas de hidrocefalia y/o anomalías estructurales cerebrales.
- Estudio de la función tiroidea
- Evaluación de la audición en niños con paladar hendido o retraso en el habla.

El diagnóstico diferencial incluye:

- Síndrome de Cornelia de Lange
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome Robinow autosómica dominante
- ROR2 -relacionado síndrome Robinow
- Síndrome de alcoholismo fetal (SAF).

TRATAMIENTO

Será siempre multidisciplinar atendiendo a la clínica.

Se considerará el trasplante de córnea (queratoplastia penetrante) para casos de opacificación corneal bilateral grave antes de los tres a seis meses de edad para prevenir la ambliopía. En los casos leves se realizará una separación de adherencias iridocorneales. La ambliopía, el glaucoma y las cataratas son susceptibles de tratamiento.

Es de relevante importancia conocer las principales manifestaciones clínicas de este síndrome para realizar el diagnóstico precoz con fines preventivos. Esto permite su rehabilitación, mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de sus discapacidades, así como asesorar a la familia sobre este síndrome.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato visual: agudeza y campo visuales
- Sistema endocrino: talla en cm o número desviaciones estándar durante el periodo de crecimiento, alteraciones hormonales discapacitantes persistentes a pesar del tratamiento
- Aparato locomotor: balance articular y muscular
- Sistema nervioso: alteraciones del tono y la postura, deficiencia de movimientos asociados sinérgicos, alteraciones de la marcha compleja y de la destreza manual
- Aparato génito-urinario: incontinencia urinaria completa o parcial, aclaramiento de creatinina, frecuencia de infecciones urinarias
- Aparato cardiovascular: cardiopatía no susceptible de cirugía, clasificación de la NYHA
- Aparato auditivo: audiometría
- Valoración psicológica: desarrollo psicomotor y del lenguaje, capacidad intelectual
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria..

SÍNDROME DE PHELAN-McDERMID

INTRODUCCIÓN

Se caracteriza por hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo, ausencia o grave retraso en la adquisición del lenguaje, autismo y dismorfias menores.

Es un trastorno causado por la pérdida de material genético en el extremo terminal del brazo largo de un cromosoma del par 22, a nivel de la banda 22q13.3. Esta pérdida puede deberse a una deleción simple, una translocación desbalanceada, a la formación de un cromosoma en anillo o, con menor frecuencia, a anomalías estructurales en el brazo largo del cromosoma 22, en concreto de la región que contiene el gen SHANK3. El 80% de las deleciones se producen "de novo", aunque un 10% resultan de una translocación parental y encierran un mayor riesgo de recurrencia.

Actualmente se considera que este síndrome es pobremente diagnosticado y que puede ser una de las principales causas de discapacidad intelectual idiopática.

CÓDIGO CIE 10

Q93.5

SINÓNIMOS

- Deleción 22q13.3
- Monosomía 22q13.3

INCIDENCIA

Se desconoce con certeza su incidencia.

SINTOMATOLOGÍA

Las características más comunes incluyen:

- Hipotonía: esta es una característica distintiva y es usualmente la primera en presentarse, percibida en el nacimiento. La disminución del tono en los músculos esqueléticos está caracterizada por debilidad/flacidez. A menudo se asocia con dificultad para alimentarse y tragar, llanto débil, y bajo control cefálico
- Trastornos del desarrollo
- Ausencia o retraso del habla
- Autismo
- Discapacidad intelectual

También pueden presentar:

- Crecimiento normal o acelerado
- Manos grandes y carnosas
- Uñas de los pies displásicas,
- Pestañas largas
- Percepción del dolor reducida
- Movimientos bucales frecuentes
- Dolicocefalia
- Orejas grandes o de elfo
- Mejillas y párpados hinchados
- Ojos hundidos
- Aplanamiento de la parte media facial
- Puente nasal amplio, nariz bulbosa
- Barbilla afilada
- Hoyuelo sacro
- Sudoración reducida con tendencia al acaloramiento

Otros problemas menos frecuentes son estrabismo, maloclusión dental, paladar ojival, reflujo gastroesofágico, problemas renales y convulsiones.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse el diagnóstico en pacientes que reúnen las características del síndrome: hipotonía neonatal, retraso madurativo, ausencia o grave compromiso del lenguaje, autismo y dismorfias menores.

Es importante tener en cuenta que no toda la sintomatología estará siempre presente ni afectará con la misma intensidad a todos los sujetos, máxime cuando cada uno ha perdido diferentes cantidades y/o partes del código genético. Esto hace muy difícil saber cómo va a afectar al niño de forma particular y su gravedad, aunque existan algunas características comunes.

El método más común para su diagnóstico es el microarray o la hibridación genómica comparada (array CGH). El análisis de los cromosomas (cariotipo) o la hibridación in situ fluorescente (FISH) pueden detectar grandes deleciones. Las deleciones, anillos, translocaciones y mutaciones se pueden detectar en muestras de sangre, así como a partir de células de la piel o de las células utilizadas para las pruebas prenatales.

Se recomienda proponer consejo genético, así como el análisis de los progenitores para identificar reordenamientos cromosómicos crípticos o mosaicismo parental. El diagnóstico prenatal debe proponerse a aquellas familias que presentan reordenamientos cromosómicos hereditarios.

TRATAMIENTO

- Uno de los principales problemas que presenta el síndrome es la hipotonía (tono muscular débil, con poca fuerza). La terapia física puede ayudar a fortalecer la musculatura y les ayudará a deambular y mantener el equilibrio.
- El área del lenguaje es la más afectada. No existe una terapia universal, ya que ésta debe adaptarse a las posibilidades de cada niño para facilitar su comunicación, pero los tratamientos más idóneos son logopedia, aprendizaje del lenguaje de signos y sistema PECS.
- Programa educativo adaptado y dirigido a las discapacidades específicamente identificadas en el paciente.
- El reflujo gastroesofágico se puede mejorar mediante espesamiento del alimento, ingestión de pequeñas cantidades y en posición incorporada, aunque en ocasiones puede ser precisa medicación para su control.
- Prevenir la deshidratación en pacientes con vómitos recurrentes. En estos casos, debe realizarse evaluación neurológica, particularmente para valorar un posible incremento de la presión intracraneal.
- Terapia motora oral para mejorar la masticación y problemas de deglución.
- Consulta con ortodoncista pediátrico en relación con posible maloclusión dental y necesidad de tratamiento ortodóncico.

- En casos con infecciones recurrentes de oído, puede estar indicada la timpanostomía. Si la audición está disminuida, debería considerarse la utilización de audífonos.
- Resolución quirúrgica de las uñas encarnadas para prevenir infecciones.
- Uso de medias de compresión y elevación de los pies en la cama para prevenir el linfedema.
- Resolución de los problemas cardíacos, renales, respiratorios, inmunológicos, tiroideos y de otro tipo de acuerdo con protocolos habituales.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato locomotor: balance muscular y articular
- Valoración psicológica:
 - Desarrollo psicomotor
 - Desarrollo del lenguaje
 - Alteración de la comunicación
 - Dificultades de aprendizaje
 - Capacidad intelectual
 - Conducta adaptativa
 - Habilidades sociales
- Aparato digestivo: estado nutricional, restricción de actividad
- Aparato cardiovascular: presencia de linfedema, alteraciones tróficas de la piel
- Aparato visual: agudeza y campo visuales
- Aparato auditivo: audiometría
- Aparato génito-urinario: aclaramiento de creatinina
- Sistema nervioso: frecuencia e intensidad de crisis convulsivas
- Atenciones hospitalarias
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE SILVER RUSSELL

INTRODUCCIÓN

Es una entidad con unas manifestaciones clínicas y alteraciones genéticas muy heterogéneas donde no suele faltar un importante retraso en el crecimiento pre y postnatal, asimetría corporal con un fenotipo facial típico (cara triangular) y relativa macrocefalia.

Los niños con este síndrome tienen bajo peso al nacer y con frecuencia crecen muy lentamente. La cabeza puede aparecer grande en comparación con el resto del cuerpo. Pueden presentar hipoglucemia como consecuencia de dificultades en la alimentación. Suelen presentar una cara pequeña y triangular con rasgos faciales distintivos como frente prominente, un mentón pequeño, una mandíbula pequeña, y las comisuras de la boca hacia abajo. Otras características de este síndrome pueden ser clinodactilia del quinto dedo, crecimiento asimétrico y desigual de algunas partes del cuerpo y anomalías del sistema digestivo. También se asocia con un mayor riesgo de retraso en el desarrollo y dificultades de aprendizaje.

Los adultos con este síndrome presentan talla baja, siendo la altura media de los varones de 151 centímetros y la de las mujeres de 140 centímetros.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito casos familiares. Existen una gran cantidad de mutaciones y alteraciones en las bases genéticas que justifican la aparición de este síndrome. El trastorno resulta de la regulación anormal de varios genes que controlan el crecimiento. Se calcula que del 44-60% de las personas que lo padecen presentan defectos de impronta 11p15. El cromosoma 11 banda de p15 está implicado en cuatro diferentes mecanismos de este síndrome:

- Hipometilación de la región de control del imprinting paterno 1 (ICR1) debido a un error de impresión en hasta el 40-55% de los casos;
- La duplicación de ICR1 y ICR2 en aproximadamente 2-3% de los casos;
- La duplicación de ICR2 en aproximadamente 1% de los casos;
- Mutación del gen CDKN1C en aproximadamente 1% de los casos.

La disomía uniparental materna del cromosoma 7 (UPD7) es la causa en el 10% de los casos.

El 30-40% de casos del síndrome de Silver Russell en este momento son idiopáticos.

CÓDIGO CIE 10

Q87.1

SINÓNIMOS

- Síndrome de Russell
- Síndrome de Silver Russell
- Síndrome Russell Silver
- Enanismo de Russell Silver
- Enanismo de Silver Russell
- Síndrome de Silver

INCIDENCIA

Es muy variable, desde 1:3.000 a 1:100.000 personas.

SINTOMATOLOGÍA

En 1953 Silver aportó 2 casos de niños con bajo peso al nacer, talla baja, asimetría corporal y alteraciones en el desarrollo gonadal. Un año después Russel describió los casos de cinco pacientes de los que sólo dos presentaban asimetría. Posteriormente añadió la presencia de rasgos craneofaciales característicos no descritos con anterioridad: frente amplia con cara pequeña, ojos muy abiertos con pestañas largas, boca pequeña con labios finos, comisuras labiales desviadas hacia abajo, hipoplasia mandibular y clinodactilia del quinto dedo de ambas manos.

Las características clínicas del síndrome son muy heterogéneas. Aparte de las ya descritas en la introducción y las que definen al síndrome que veremos en el diagnóstico enumeraremos algunas características que diferencian a niños con síndrome de Silver Russell con otros niños de talla baja para la edad gestacional:

- Asimetría corporal
- Recuperación del crecimiento inadecuado durante los dos primeros años de vida
- Pequeño peso para el tamaño persistente
- Falta de apetito
- Déficit de masa y/o tono muscular
- Frente amplia
- Macrocefalia relativa
- Hipoplasia de la barbilla y la parte media de la cara
- Comisuras de los labios hacia abajo y labio superior delgado
- Paladar de arco alto
- Dientes pequeños
- Orejas de implantación baja y rotadas y/o prominentes
- Voz alta inusual durante los primeros años
- Clinodactilia del 5º dedo y sindactilia del 2.º y 3.º dedos
- Hipospadias
- Criptorquidia
- Manchas café con leche
- Pie plano y estrecho
- Escoliosis

Otras alteraciones que pueden aparecer en los niños con el síndrome de Russell-Silver son:

- Hipoglucemia en ayunas y acidosis metabólica leve
- Reflujo gastroesofágico
- Vómitos frecuentes
- Estreñimiento/diarrea
- Cierre tardío de la fontanela anterior
- Infecciones de oído frecuentes
- Ausencia congénita de los segundos premolares
- Retraso del desarrollo motor grueso y fino
- Retardo del desarrollo del habla
- Anomalías renales
- Esclerótica azul
- Retraso de la maduración ósea con un rápido avance posterior
- Adrenarquia
- Problemas de aprendizaje y déficit de atención

DIAGNÓSTICO

A pesar de que en términos clínicos el síndrome de Silver Russell se reconoce con facilidad, sus criterios diagnósticos siguen siendo inconsistentes dada la variabilidad de las alteraciones que aparecen en los distintos pacientes. Se trata de un síndrome con un amplio espectro de afectados, desde casos muy graves e inconfundibles a casos leves, difíciles de diferenciar de la normalidad.

El sistema de puntuación clínica Netchine-Harbison RSS (Azzi et al, 2015) encontró que las siguientes seis características clínicas están estadísticamente correlacionadas, ya sea con un resultado positivo molecular o un diagnóstico clínico de síndrome de Silver Russell por un especialista con experiencia:

- Pequeños para la edad gestacional en el nacimiento para el peso y/o longitud
- Un perímetro craneal desproporcionadamente grande en relación con el peso (macrocefalia relativa)
- Retraso del crecimiento postnatal
- Dificultades en la alimentación y / o bajo índice de masa corporal
- Frente prominente (edad 1-3 años)
- Asimetría corporal

Actualmente la genética molecular permite el diagnóstico de certeza del 60 al 70% de los casos.

El diagnóstico diferencial debe dirigirse a descartar tumores primarios renales (tumor de Wilms), hepáticos, tumor de células adrenales, síndrome de Beckwith-Wiedemann, Klippel-Trenaunay-Weber y McCune-Albright.

Debemos realizarlo también con los siguientes síndromes: Fanconi, de alcoholismo fetal, de Bloom y de Nijmegen.

El pronóstico por lo general es bueno. Los niños mayores y los adultos no muestran rasgos típicos tan claramente como los bebés o los niños pequeños. La inteligencia puede ser normal, aunque el paciente puede tener una dificultad de aprendizaje.

TRATAMIENTO

Es importante establecer el diagnóstico lo más precozmente posible para instaurar medidas terapéuticas en la que participen diversos especialistas así como la realización de consejo genético en aquellos casos en los que se sospeche un patrón hereditario. Se tendrá en cuenta:

- El reemplazo de la hormona del crecimiento si existe déficit de la misma
- Ingesta calórica adecuada para evitar hipoglucemias y estimular el crecimiento. Se debe realizar orientación nutricional
- Fisioterapia para mejorar el tono muscular
- Calzado ortopédico en aquellos casos que lo requieran
- Intervención educativa para abordar los problemas de aprendizaje y posibles problemas de atención.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Sistema endocrino: talla en cm o número de desviaciones estándar de la talla media durante el periodo de crecimiento, frecuencia de crisis hipoglucémicas, atenciones hospitalarias
- Aparato digestivo: estado nutricional, anemia
- Aparato locomotor: balance muscular y articular, escoliosis, deformidad de los pies, destreza manual
- Sistema génito-urinario: aclaramiento de creatinina, incontinencia urinaria
- Aparato auditivo: audiometría
- Valoración psicológica: desarrollo motor, desarrollo del lenguaje, dificultad de aprendizaje, grado de adaptación psicosocial y nivel de autoestima
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME DE SJÖGREN

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad autoinmune multisistémica que consiste en una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas del organismo que causa una disminución de sus secreciones debido a una atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos. Se caracteriza fundamentalmente por la sequedad ocular (xeroftalmia) y bucal (xerostomía). Es una enfermedad de curso crónico, que predomina en las mujeres (9:1) y que se manifiesta entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, aunque es posible su comienzo a cualquier edad.

CÓDIGO CIE 10

M35.0

PREVALENCIA

Prevalencia del 1–3%. Está considerada una enfermedad rara no por el criterio de la prevalencia (5 casos/10.000) sino por ser una enfermedad con elevada morbilidad sin tratamiento curativo, afectar de forma significativa a la calidad de vida de los enfermos y por no emplear suficientes recursos para su investigación.

TIPOS

- Síndrome de Sjögren primario: se define por la asociación de queratoconjuntivitis seca y xerostomía.
- Síndrome de Sjögren secundario: cuando se asocia a otra enfermedad autoinmune.

SINTOMATOLOGÍA

Los síntomas pueden dividirse en tres grandes grupos:

1. Afectación glandular:

Los pacientes con queratoconjuntivitis seca pueden experimentar dolor ocular, quemazón, disminución de la secreción lagrimal y sensación de "arenilla" en los ojos.

Los pacientes que presentan xerostomía refieren sequedad bucal y necesitan beber con frecuencia. En la exploración de la boca se observa lengua depapilada, caries, queilitis y rágades.

La hipertrofia parotídea no siempre está presente.

La tos seca es un síntoma característico de la afectación glandular de las vías respiratorias superiores.

La sequedad vaginal provoca dispareunia y prurito.

Los síntomas digestivos, cuando existen, son secundarios a gastritis crónica atrófica o insuficiencia pancreática exocrina.

2. Afectación extraglandular:

Es la más grave. Afecta al 10-15% de los pacientes. La afectación puede ocurrir en cualquier órgano, siendo las más frecuentes la artritis, las lesiones en la piel, el fenómeno de Raynaud, y las más graves la afectación del riñón, de los pulmones, del páncreas o del sistema nervioso. Estas manifestaciones internas a veces dan pocos síntomas.

3. Síntomas generales:

Cansancio, artralgias, dolor muscular y fiebre. Pueden presentarse distintos tipos de manifestaciones psiquiátricas, fundamentalmente de tipo depresivo.

El síndrome de Sjögren es normalmente una enfermedad benigna.

La evolución clínica de los pacientes con síndrome de Sjögren no es predecible y su pronóstico dependerá de las enfermedades asociadas.

Un porcentaje variable de los pacientes siempre experimentan síntomas localizados en los ojos y la boca; otro grupo, sobre todo aquellos con evolución prolongada, puede presentar compromiso pulmonar, renal, del aparato digestivo o del sistema nervioso. La afectación extraglandular puede determinar neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, acidosis tubular, vasculitis en forma de púrpura cutánea palpable o, con menor frecuencia, vasculitis sistémica en el contexto de una crioglobulinemia, tiroiditis de Hashimoto, polineuritis sensitiva o mononeuritis múltiple, crisis comiciales, trastornos de conducta y depresión.

Los pacientes con síndrome de Sjögren pueden desarrollar linfomas no hodgkinianos de tipo B, ya que el riesgo relativo de presentar un linfoma es de 43, frente al esperado de 0,16 en la población general; este riesgo aumenta si existe hipertrofia parotídea o tratamiento inmunodepresor o irradiación previos.

DIAGNÓSTICO

Las exploraciones complementarias se dirigen al diagnóstico de la queratoconjuntivitis seca (prueba de Schirmer y la tinción con rosa de Bengala) y de la xerostomía (la sialografía es un buen método diagnóstico aunque puede ser sustituida por la gammagrafía de las glándulas salivales).

El diagnóstico definitivo se establece con la biopsia de las glándulas salivales menores, que demuestra la típica infiltración linfoide y la atrofia acinar.

No existe un consenso mundial acerca de los criterios diagnósticos que definen al síndrome de Sjögren, como ocurre en otras enfermedades sistémicas.

Criterios de síndrome de Sjögren del Grupo de Consenso Americano-Europeo

Diagnóstico de síndrome de Sjögren con 4 o más de los siguientes criterios:

1. Síntomas oculares, al menos una respuesta positiva de estas preguntas:

- a) ¿Ha presentado ojo seco a diario durante más de 3 meses?
- b) ¿Tiene sensación de arenilla ocular de forma repetida?
- c) ¿Utiliza lágrimas artificiales 3 o más veces al día?

2. Síntomas orales, al menos una respuesta positiva de estas preguntas:

- a) ¿Ha sentido la boca seca a diario durante más de 3 meses?
- b) ¿Se le han hinchado las parótidas siendo adulto?
- c) ¿Necesita beber agua para tragar los alimentos secos?

3. Signos oculares, positividad de al menos uno de los siguientes tests:

- a) Prueba de Schirmer: 5 mm de humedad en 5 minutos.
- b) Prueba Rosa de Bengala con 4 o más puntos en la escala de Van Bijsterveld.

4. Hallazgos histopatológicos: en la biopsia de glándula salival menor la presencia de 1 o más focos (más de 50 linfocitos)/4 mm² de tejido glandular.

5. Afección objetiva de glándulas salivales con uno de los siguientes tests:

- a) Flujo salival sin estimulación: 1,5 ml en 15 minutos.
- b) Sialografía parotídea con alteraciones difusas (puntuales, cavitarias o patrón destructivo) sin evidencia de destrucción de los ductos mayores.
- c) Gammagrafía parotídea con retraso en la captación, concentración reducida o excreción del trazador.

6. Autoanticuerpos: positividad de anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB) o ambos.

TRATAMIENTO

Debe ser multidisciplinar. El tratamiento es sintomático.

Para la queratoconjuntivitis seca son útiles las lágrimas artificiales de metilcelulosa administradas en forma de colirios, para la xerostomía, una higiene bucal adecuada y para la sequedad vaginal y dispareunia, óvulos lubricantes.

El tratamiento con glucocorticoides u otros inmunodepresores sólo está indicado en los casos de afectación visceral grave y, concretamente, cuando existe implicación del sistema nervioso, neumonitis intersticial difusa y vasculitis sistémica.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato visual: agudeza visual corregida y campo visual. En caso de existencia de úlceras corneales se valorará la frecuencia de presentación.
- Aparato digestivo: estado nutricional, anemia, infecciones de la cavidad oral.
- Aparato locomotor: balance articular, artritis, manipulación, marcha.
- Aparato genitourinario: aclaramiento de creatinina.
- Aparato respiratorio: espirometría.
- Aparato dermatológico: porcentaje de superficie corporal afectada.
- Aparato cardiovascular: valorar magnitud de lesiones vasculares producidas por fenómeno de Raynaud.
- Valoración psicológica: alteración del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, dificultades de adaptación.
- Grado de afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

SÍNDROME X FRÁGIL

INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil es el síndrome genético más frecuente causante de deficiencia intelectual hereditaria. Afecta fundamentalmente a varones (aunque un tercio de las portadoras presentan una leve deficiencia intelectual).

Su origen es la ausencia de una proteína causada por la mutación de un gen. En la mayoría de los casos se produce una expansión anómala del trinucleótido compuesto por citosina-guanina-guanina (CGG) en el gen FMR1 en una zona no codificante situada al principio del gen (extremo 5').

La población normal tiene un número de repeticiones que oscilan entre 6 y 54.

- Entre 55 y 200 presentan la premutación, luego transmiten el síndrome aunque no lo padecen, el gen FMR1 no está lo suficientemente afectado (no metilado) como para producir un fenotipo típico y la cantidad de proteína FMRP es menor pero suficiente para que haya un desarrollo normal de las neuronas.
- Por encima de 200 repeticiones ya están afectados y portan la mutación completa y el gen se encuentra completamente metilado (inactivo). Esta inactivación del gen provoca la ausencia de proteína FMRP, especialmente abundante en las neuronas. El déficit de esta proteína es la base del fenotipo típico del síndrome X frágil. El paso de premutación a mutación siempre se da a través de una mujer portadora a su descendencia y el riesgo de expansión aumenta con el número de tripletes presentes en la madre.
- Entre un 20-40% de los individuos con síndrome X frágil son mosaicos y producen una cierta cantidad de FMRP (gen FMR1 no metilado).
- Aunque es poco frecuente, también se han descrito casos de síndrome X frágil en los que los pacientes presentaban mutaciones puntuales o deleciones completas o parciales del gen FMR1, que también producían un déficit de la proteína.

CÓDIGO CIE 10

Q99.2

SINÓNIMOS

- Síndrome del retraso mental ligado al cromosoma X y macroorquidia,
- Síndrome de Martin Bell, síndrome del marcador X.

PREVALENCIA

Se calcula una prevalencia entre 1:4.000 y 1:6.000 varones afectados en la población general. La cifra para el sexo femenino es aproximadamente la mitad (1:8.000 a 1:12.000). La prevalencia de portadoras en la población está alrededor de 1:250 mujeres y la relación con respecto a los varones portadores es de 3:1.

SINTOMATOLOGÍA

En varones:

Físicas:

- Cara alargada con frente amplia y mentón prominente
- Pabellones auriculares grandes y salientes
- Hiperlaxitud de articulaciones
- Testículos grandes (macroorquidismo) tras la pubertad
- Estrabismo
- Pies planos
- Soplo cardíaco (prolapso mitral)
- Piel fina

Psíquicas:

- Discapacidad intelectual (leve, moderada o severa)
- Retraso en la aparición del lenguaje
- Hiperactividad con déficit de atención
- Comportamiento de tipo autista

Los hallazgos clínicos pueden variar con la edad, como la laxitud articular que disminuye, o el tamaño de los testículos que suele ser normal hasta la pubertad (aunque se han descrito casos de niños prepuberales con macroorquidismo).

En los primeros años de vida se manifiesta un retraso en la adquisición de funciones psicomotoras, especialmente en el área del lenguaje.

En la edad preescolar pueden no aparecer rasgos físicos característicos, con el transcurso de los años se hacen más evidentes las alteraciones oftalmológicas, ortopédicas, cardíacas y cutáneas.

En mujeres (mutación completa):

Físicas:

Como regla general, el aspecto físico de las mujeres con manifestaciones clínicas es menos evidente que el de los varones afectados con el mismo tipo de mutación, aunque hay casos de mujeres que presentan el fenotipo clásico del síndrome. Las mujeres con premutación suelen tener un aspecto físico normal.

Psíquicas:

Entre un 30 y un 50% de las mujeres con la mutación completa del síndrome X frágil presenta algún grado de deficiencia intelectual, con retraso situado entre los niveles leve y límite. Existe un tercio de mujeres con la mutación completa y con inteligencia normal, aunque alguna de ellas puede presentar alteraciones del aprendizaje (especialmente en el área matemática) y problemas emocionales y de relación social.

Recientemente se han descrito **dos subfenotipos** de aparición tardía relacionados con el síndrome X frágil:

- Síndrome temblor-ataxia asociado al síndrome X frágil:

Es un desorden neurológico multisistémico con temblor intencional y ataxia. Aparece sobre todo en varones con premutación (PM) entre los 50 y 60 años. También se han descrito casos en mujeres pero no suelen ser tan frecuentes. Estos individuos, además, pueden presentar parkinsonismo, déficit cognitivo (demencia), atrofia cerebelosa generalizada e impotencia.

- Fallo ovárico prematuro:

Afecta a mujeres premutadas y tiene como consecuencia una menopausia precoz, generalmente antes de los 40 años, con deficiencia de hormonas sexuales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha se realiza en un varón con el fenotipo descrito y en mujeres con leve discapacidad intelectual e historia familiar de discapacidad intelectual en varones principalmente.

El diagnóstico molecular se realiza mediante el estudio del gen FMR1, en concreto se basa en el estudio del número de repeticiones CGG y del estado de metilación. Actualmente este estudio se realiza mediante las técnicas PCR y Southern Blot.

PCR: nos permite identificar individuos que presentan repeticiones del triplete CGG por debajo de 100-120, es decir, confirmar si está dentro del grupo de normalidad. Al ser más rápida y barata permite realizar un cribado de los individuos con deficiencia intelectual y descartar el síndrome X frágil.

Técnica de Southern Blot: permite cuantificar el número exacto de repetición presentes en un paciente y el estado de metilación. Con esta técnica podemos identificar individuos sanos (6-55 repeticiones), premutados (portadores, 55-200 repeticiones), con mutación completa (>200 repeticiones) y mosaicos.

Siempre que se confirma molecularmente en un niño el diagnóstico de síndrome X frágil, la madre es una portadora obligada, uno de los abuelos maternos es igualmente portador, y los hermanos de la madre y los hermanos del afectado tienen un 50% de riesgo de serlo. De ello se deduce que toda la rama materna debe ser estudiada, incluyendo los varones sanos.

TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento es sintomático.

- Las otitis medias son frecuentes y serán tratadas con antibióticos y drenajes mediante tubos de polietileno.
- Los pies planos originados por la laxitud articular se corregirán mediante ortopedia y/o fisioterapia.
- El estrabismo se tratará ejercitando los músculos motores oculares mediante parches y si existiera mala evolución, con cirugía.
- El prolapso de la válvula mitral podrá ser intervenido quirúrgicamente.
- El tratamiento educativo y cognitivo debe empezar desde el momento del nacimiento del niño. Suelen necesitar apoyo en

las siguientes áreas: aprendizaje, lenguaje, habilidades motoras, atención, procesamiento de la información, conducta.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato auditivo: audiometría
- Sistema músculo-esquelético: marcha, deformidades en los pies
- Aparato visual: agudeza visual con su mejor corrección y campo visual
- Sistema cardiovascular: clasificación de la NYHA
- Sistema nervioso: movimientos involuntarios como temblor, alteraciones del tono y postura, parkinsonismo con o sin bradicinesia, destreza manual, ataxia, demencia.
- Aspectos psicológicos: capacidad intelectual, lenguaje, aprendizaje, conducta.

TIROSINEMIA HEREDITARIA TIPO I

INTRODUCCIÓN

La tirosina, aminoácido semiesencial en humanos, se obtiene de la hidrólisis de las proteínas de la dieta o de la hidroxilación de la fenilalanina. La tirosina puede ser utilizada en la síntesis de proteínas, anabolizada para la producción de neurotransmisores y melanina o bien ser degradada a fumarato y acetoacetato en el citoplasma de los hepatocitos.

La tirosinemia hereditaria tipo I o tirosinemia hepato-renal es una enfermedad causada por la deficiencia del enzima fumarilacetoacetato hidrosilasa, último enzima en vía de degradación de la tirosina, que tiene lugar en el citosol de las células hepáticas. Bioquímicamente se caracteriza por hipertirosinemia, tirosiluria (concentraciones aumentadas en orina de tirosina y ácidos 4-hidroxifenilderivados) y niveles elevados de succinilacetona en plasma y orina, metabolito éste último patognomónico de la enfermedad. Los síntomas clínicos son variables e incluyen fallo hepático agudo, cirrosis, carcinoma hepatocelular, síndrome renal de Fanconi y neuropatía periférica.

CÓDIGO CIE 10

E70.2

PREVALENCIA

Su prevalencia es menor de 1/100.000 recién nacidos vivos.

SINTOMATOLOGÍA

Afecta fundamentalmente al:

- Hígado :
 - Forma aguda: crisis hepática aguda, cuya mortalidad es alta sin el tratamiento adecuado. Suele debutar entre los 15 días y los dos meses de vida en forma de fracaso hepático agudo o antes de los 6 meses con datos de insuficiencia hepatocelular con coagulopatía, ictericia, ascitis, sangrado gastrointestinal y hepatomegalia.

- o Forma crónica: el comienzo es más tardío; se produce una lesión hepática progresiva que evoluciona hacia la cirrosis.

Ambas formas pueden complicarse con un hepatocarcinoma en la segunda década de la vida.

- Riñón:
Suele presentarse como afectación tubular proximal que da lugar a un síndrome de Fanconi. Debido a la fosfaturia desarrollan raquitismo hipofosfatémico. También puede presentarse como insuficiencia renal aguda, siendo frecuente la nefrocalcinosis secundaria a hipercalciuria.
- Otros síntomas son la hipoglucemia, la neuropatía periférica (episodios agudos de 1 a 7 días de duración caracterizados por crisis dolorosas que se manifiestan con irritabilidad, dolor en extremidades inferiores, hiperextensión de tronco y cuello, que pueden acompañarse de hipertensión arterial, taquicardia y parálisis muscular) y la miocardiopatía hipertrófica.

Con respecto a la edad de presentación, los pacientes se clasifican como:

- a) Presentación muy temprana (<2 meses)
- b) Presentación temprana (2-6 meses)
- c) Presentación tardía (>6 meses).

DIAGNÓSTICO

Se basa en la sintomatología clínica (vómitos, hepatomegalia, fallo en el crecimiento, ictericia, irritabilidad, ascitis, letargia, tendencia al sangrado, nefromegalia, etc.) y se confirma por la detección del incremento de ácido delta-aminolevulínico en la orina y los característicos perfiles de cromatografía de gases en orina, que muestran un incremento de los niveles de succinil-acetona. Los ensayos de la actividad enzimática de FAH en fibroblastos, también son posibles y pueden ser útiles para el diagnóstico.

En familias de alto riesgo puede llevarse a cabo el diagnóstico prenatal mediante diferentes técnicas:

1. Cuantificación de succinilacetona en líquido amniótico.
2. Medida de la FAH en vellosidad corial.
3. Análisis de mutaciones en vellosidad corial o amniocitos, en el caso en que las mutaciones de los padres estén caracterizadas.

Cribado neonatal precoz: se utiliza en muchos centros la determinación de tirosina, pero es poco sensible y específica. Se aconseja la cuantificación de succinilacetona en sangre u orina.

TRATAMIENTO

- Nitisinona es el pilar fundamental del tratamiento. Es muy importante el inicio del tratamiento precoz para una evolución satisfactoria con mínimo riesgo de desarrollo de un hepatocarcinoma.
- Dieta restringida en fenilalanina y tirosina, restringiendo el aporte de proteínas naturales de la dieta a 0.5-1 g/kg/día. Precisan suplementos dietéticos exentos de fenilalanina y tirosina para asegurar el aporte proteico necesario para el crecimiento y productos manufacturados bajos en proteínas que aseguren el aporte energético.
- Trasplante hepático está indicado sólo en aquellos pacientes críticamente enfermos que no mejoran con Nitisinona y para los pacientes con carcinoma hepatocelular.

El tratamiento con Nitisinona mejora considerablemente el pronóstico de esta enfermedad. Sólo un 10% de los pacientes no responden a este tratamiento y pueden desarrollar enfermedad hepática progresiva. El riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma es menor si se diagnostican por cribado y se instaura un tratamiento precoz.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA VALORACIÓN

- Aparato digestivo: analítica general, con bioquímica hepática y de coagulación, biopsia hepática, clasificación de Child-Plugh, efectos secundarios de la medicación con inmunosupresores.
- Aparato génito-urinario: aclaramiento de creatinina.
- Sistema endocrino: talla en cm o número de desviaciones estándar de la talla media en periodo de crecimiento, frecuencia de crisis hipoglucémicas.
- Sistema músculo-esquelético: balance muscular y articular.
- Sistema nervioso: EMG.
- Sistema cardiovascular: síntomas cardiológicos, clase funcional NYHA, ecografía, ergometría.
- Número de atenciones o ingresos hospitalarios.
- Valoración psicológica: dificultades de adaptación.
- Afectación de las Actividades de la Vida Diaria.

AGRADECIMIENTOS GUÍA DISCAPACIDAD

CENTROS DE VALORACIÓN Y ORIENTACIÓN DE LA REGIÓN DE MURCIA.

Profesionales Médicos, Psicólogos, Trabajadores Sociales y Personal de Administración que desempeñan su labor inestimable en dichos Centros.

Carmen Gabarrón
Carmen Gumiel
Dolores Rita Galindo
Rafael Rodríguez
Rafaela Lorente
Antonio Murillo
M.^a Angeles Ruiz
M.^a Isabel Semitiel
Margarita Gisbert
Pablo Soto
Juana M.^a Romero
Jesús Ramirez
Virginia Belda
Fernando Carreño
Julia García
M.^a Isabel Parra
María Abenza
María Ruiz
Marcos Portero

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER).

Antonio Bañón
Juan Carrión
David Sánchez
Alba Ancochea
Estrella Mayoral
Isabel Fernández
Magdalena Belando
Ana Meroño
Miriam Torregrosa

Profesionales

Isabel Sánchez

José Guzmán

Francisco Reina

David Araujo

Carmen María Gómez

María Elena Rodríguez

María José Delgado

Gema Chicano

Norma Alhambra

Juan Ramón Rodríguez

Manuela Vivancos

Inmaculada González

Juan Sahuquillo

Marta Fernández

Guenda Cabezas

Almudena Matito

Inmaculada Burguera

Helena Cayetano

Jesús Estévez

Pilar Fernández

Mercedes Martín

M.^a José Miranda

María Muñoz

Eugenia Ribada

Luis Miguel Aras

Grupo de trabajo de HSC de la SEEP (Sociedad Española de Endocrinología
Pediátrica).

Begoña Ezquieta

Amaia Rodríguez

Josep Blanch

Jaime Bravo

Asociaciones que han colaborado:

Asociación Apoyo Dravet

Asociación Síndrome Phelan-McDermid

RETIMUR (Asociación de Afectados de Retina de la Región de Murcia)

AELIP (Asociación de Familiares y Afectados por Lipodistrofias).

Federación Española de X Frágil

AEDM (Asociación Española de Mastocitosis y Enfermedades Relacionadas)

SOLDADOS DE AINARA

D´Genes Asociación de Enfermedades Raras

ANAC. (Asociación Nacional Amigos de Arnold Chiari)

Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria y Federación Española Síndrome de Noonan y otras Rasopatías.

AADE. (Asociación de Afectados por Displasia Ectodérmica)

ANSEDH. (Asociación Nacional de Síndrome de Ehlers Danlos e Hiperlaxitud)

HSC. (Asociación Española de Hiperplasia Suprarrenal Congénita)

ACHE. (Asociación española de Corea de Huntington)

Asociación Española de las Mucopolisacaridosis

ASEM. (Asociación de Enfermos Neuromusculares)

Asociación de Fenilcetonúricos y OTM de Galicia

ELA Andalucía (Asociación Andaluza de Esclerosis Lateral Amiotrófica)

DEBRA (Asociación Epidermolisis Bullosa de España)

AMLEA Murcia (Asociación Murciana de Lupus y otras Enfermedades Afines)

ADIBI (Asociación de Discapacitados y Enfermedades Raras de Ibi)

ASAFEX (Asociación de personas afectadas y familiares por el complejo Extrofia-Epispadias)

AESDE (Asociación Española de Disfonía Espasmódica)

FEDAES (Federación de Ataxias de España)

Asociación Asperger España

CRECER (Asociación para problemas de crecimiento)

Asociación de Síndrome de Klinefelter.



Región de Murcia
Consejería de Familia
e Igualdad de Oportunidades

IMaS instituto murciano
de acción social