

Trastornos Neurocognitivos en los Errores Congénitos del Metabolismo

Unidad de Enfermedades Raras. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Unidad de Neuropsicología: Zamora Crespo, B.

Unidad de Neurología: Camacho Salas, A.; Nuñez Enamorado, N.; Simón de las Heras, S.

Unidad de Enfermedades Metabólicas: Martín Hernández, E.; García-Silva M.; Quijada Fraile, P.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son enfermedades poco frecuentes debidas a un defecto genético que ocasiona una alteración en la estructura o función de una proteína, habitualmente un enzima, que va a dar lugar a la interrupción de una vía metabólica. En función de cuál sea la vía interrumpida se producirán diversas alteraciones bioquímicas que determinarán las manifestaciones clínicas.

El cerebro al ser una gran fuente de consumo energético se considera un órgano diana para los ECM. Por esta razón, gran parte de estas enfermedades presentan manifestaciones neurológicas con una edad de debut variable que puede ir desde el periodo neonatal hasta la edad adulta. La aparición o la gravedad de los síntomas depende de varios factores entre ellos la severidad de la afectación cerebral y/o la edad de inicio de los síntomas. A rasgos generales las manifestaciones neurológicas más comunes son las siguientes: Retraso psicomotor, regresión psicomotora, epilepsia, trastornos motores, trastornos neurosensoriales y trastornos neuropsicológicos y de aprendizaje.

TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS EN LOS ECM

El avance en el diagnóstico precoz ha modificado la historia natural de muchos ECM, convirtiéndolas en enfermedades crónicas, cobrando importancia otros aspectos, como las alteraciones neuropsicológicas. La evaluación de los trastornos cognitivos y del rendimiento escolar en la edad pediátrica tiene gran importancia, sobre todo, en lo que respecta a un diagnóstico precoz, que permitiría la instauración de medidas terapéuticas que favorezcan el adecuado desarrollo del niño.

La evaluación neuropsicológica implica el diagnóstico de problemas del desarrollo, la detección de alteraciones cognitivas y conductuales, así como déficits específicos de atención, memoria, lenguaje, percepción y habilidades visoespaciales.

Los problemas de aprendizaje como dislexias (dificultad para la lectura), disgrafias (dificultad para escribir) y discalculias (dificultad para identificar u operar con números), al igual que los problemas en el desarrollo del lenguaje constituyen un capítulo amplio dentro de los trastornos del neurodesarrollo.

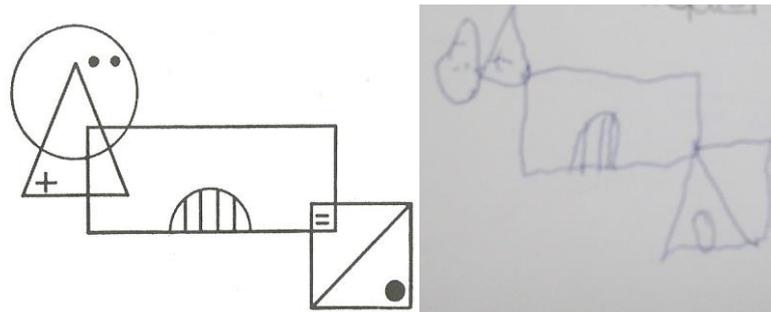
A continuación vamos a mencionar las secuelas cognitivas halladas, según nuestra experiencia, en pacientes afectos de ECM.

1. El retraso intelectual (RI). Es el trastorno más común dentro de los ECM. La severidad dependerá de la enfermedad en sí, del momento del diagnóstico y de la adherencia al tratamiento. Se observa principalmente en las enfermedades que se señalan a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. ECM con mayor riesgo de desarrollar un Retraso Intelectual
ECM de aminoácidos (fenilcetonuria, homocistinurias)
Acidemias orgánicas (aciduria glutárica tipo I, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica)
Trastornos del ciclo de la urea
Algunos ECM de los carbohidratos (Galactosemia)
Enfermedades mitocondriales y del metabolismo del pirúvico
Enfermedades peroxisomales
Enfermedades lisosomales
Trastornos del metabolismo de los esteroides (Smith-Lemli-Opitz(SLO))
Defectos congénito de la glicosilación
Síndrome de deficiencia de creatina
Otros: alteraciones de las purinas-pirimidinas etc

2. Los trastornos disejecutivos. Dependen de áreas prefrontales y cursan con una inteligencia normal, pero con dificultades en memoria de trabajo, atención, impulsividad, inhibición y en flexibilidad cognitiva. Estos trastornos impiden un correcto aprendizaje, y una dependencia de padres y/o profesores para lograr los objetivos académicos. Los niños con este tipo de déficits precisan rehabilitación atencional y cognitiva.

3. Los déficits visuoespaciales, visuomotrices y constructivos. Dependen de las zonas asociativas occipito-parietales, occipito-frontales y parieto-occipito-temporales (zona PTO). Estas alteraciones impiden el reconocimiento e identificación de objetos en el espacio, realizar copias de dibujos y/o identificar imágenes tridimensionales. Estos déficits están relacionados con discalculias, disgrafías y/o dislexias debido a la confusión en la orientación y reconocimiento de letras, mal posicionamiento de los números y/o escribir al revés. Estas alteraciones precisan una rehabilitación psicomotora, cognitiva y apoyo escolar.



Dibujo de la Figura del Rey, realizada por un niño de 6 años y 11 meses, diagnosticado de Aciduria Argininosuccinica (Trastorno del Ciclo de la Urea) donde se puede observar un dificultad perceptivo-motriz y espacial.

4. Trastornos de la coordinación. Son causados por daños en el cerebelo y ganglios basales. Esta alteración puede relacionarse en primer lugar con una torpeza generalizada, lo que afectaría al rendimiento deportivo o simplemente, del manejo de triciclos y bicicletas. En segundo lugar, puede afectar a la articulación de palabras, que se expresaría en un habla disartrica. En tercer lugar, una torpeza fina, que podría interferir en la escritura pudiendo ocasionar una disgrafía. Este tipo de trastornos requiere tratamientos de fisioterapia, psicomotricidad, logopedia, apoyos escolares e incluso adaptación metodológica, como por ejemplo hacer uso de lápices y/o bolígrafos especiales.

5. Disfasias. Son definidas como un problema grave del lenguaje. Dentro de la clasificación de las disfasias, con más frecuencia se diagnostican disfasias dinámicas (pérdida de fluidez verbal), disnomias (dificultad para recuperar la palabra) y disfasias semánticas (alteración para las combinaciones de palabras que expresen relaciones). Estos trastornos suelen ir asociados a alteraciones en los procesos lectoescritores, por lo que además de logopedia deberían recibir pedagogía terapéutica (PT).

6. Funciones de memoria. La más alterada por este tipo de enfermedades es la memoria de trabajo dependiente de áreas frontales. Implica una dificultad para retener y trabajar con la información. Estos niños pueden desarrollar dificultades en cálculo matemático y en resolución de problemas. Los tratamientos deberían ir dirigidos al trabajo específico de esta alteración.

7. Trastornos atencionales/TDAH. Nuestras funciones atencionales son varias y dependientes de diferentes zonas cerebrales. El déficit atencional de tipo inatento es el más detectado en estos pacientes. El tratamiento puede ser mixto, es decir farmacológico y psicoterapéutico, siempre indicado por los profesionales adecuados.

8. Trastornos conductuales. Definidos como conductas disruptivas, que alteran e interfieren en la dinámica familiar y escolar. El tratamiento dependerá de la gravedad de los síntomas.

9. Trastornos de Espectro Autista (TEA). Las manifestaciones clínicas del TEA pueden ser: ausencia de intención comunicativa, retrasos en el lenguaje, dificultad para comprender el lenguaje no verbal, pobre empatía y graves dificultades en las relaciones sociales. Precisan tratamiento por profesionales especialistas en este tipo de trastornos que incluyen al círculo familiar y escolar.

CONCLUSIÓN

Los ECM son un grupo de enfermedades muy heterogéneas con gran variabilidad en las manifestaciones clínicas. En este artículo hemos hecho hincapié en las alteraciones neurocognitivas.

Los ECM son enfermedades crónicas que precisan un tratamiento multidisciplinar, que incluya la valoración neurocognitiva orientada hacia una actividad terapéutica que mejore las alteraciones y la calidad de vida del niño y la familia.

La variabilidad del fenotipo de una misma enfermedad metabólica también se observa en las manifestaciones neuropsicológicas. No hay un perfil único para cada una de las enfermedades y no todas cursan con este tipo de alteraciones. No obstante, en cada paciente diagnosticado de ECM, respetando el desarrollo madurativo cerebral, se debe hacer una valoración de todas las áreas funcionales, con el fin de detectar tempranamente cualquier secuela cognitiva que pueda repercutir en sus aprendizajes y autonomía personal.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Brady J, Trehan A, Landis D, Toro C. Mucopolysaccharidosis type IIIB (MPS IIIB) masquerading as a behavioural disorder. *BMJ Case Rep.* 2013 May 8;2013.
2. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics.* 1998 Dec;102(6):E69.
3. Campistol J. Enfermedades neurometabólicas de presentación neonatal como causantes de trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2007 May 21;44 Suppl 3:S19-25.
4. Diaz-Stransky A, Tierney E. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. 2012 Nov 15;160C(4):295-300.
5. García Cazorla, A. Mental Retardation and Inborn Errors of Metabolism. *J. Inherit Metab Dis* (2009) 32:597-608
6. Hoffman F. Georg., Zschacke Johannes, L. Nyhan W. (eds). *Inherited Metabolic Diseases. A Clinical Approach.*
7. Pohorecka M, Biernacka M, Jakubowska-Winecka A, Biernacki M, Kuśmierska K, Kowalik A, Sykut-Cegielska . Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *J. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;18(3):96-100.
8. Schicks J, Müller Vom Hagen J, Bauer P, Beck-Wödl S, Biskup S, Krägeloh-Mann I, Schöls L, Synofzik M. Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy. *Neurology.* 2013 Mar 19;80(12):1169-70. Epub 2013
9. Sedel F, Barnerias C, Dubourg O, Desguerres I, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Peripheral neuropathy and inborn errors of metabolism in adults. *J Inherit MetabDis.* 2007 Oct;30(5):642-53.
10. Sedel F, Gourfinkel-An I, Lyon-Caen O, Baulac M, Saudubray JM, Navarro V. Epilepsy and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit. Metab Dis.* 2007 Nov;30(6):846-54.
11. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Jun;31(3):308-18.
12. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):631-41.

13. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. Arch Neurol. 2010 Feb;67(2):148-53.
14. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. Arch Neurol. 2010 Jan;67(1):19-24