



ORIGINAL

Epidemiología del deterioro intelectual y neurológico progresivo en la infancia. Estudio multicéntrico en la Comunidad Valenciana

M. Tomás Vila*, I. Vitoria Miñana, F. Gomez Gosalvez, J. Pantoja Martinez, M. Revert Gomar y M.D. Teva Galan

Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido el 19 de mayo de 2012; aceptado el 30 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 11 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Deterioro intelectual y neurológico progresivo; Encefalopatía progresiva; Enfermedad metabólica; Síndrome de Rett

Resumen

Introducción: El deterioro intelectual y neurológico progresivo (DINP) en la infancia tiene una incidencia de 0,5 por mil nacimientos. Su impacto en lo que a morbimortalidad se refiere es importante. Los objetivos de este trabajo son conocer datos demográficos del DINP, su mortalidad y las principales causas que lo originan.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico llevado a cabo en diferentes hospitales de la Comunidad Valenciana (España). Definición de caso: edad inferior a 18 años con pérdida de habilidades intelectuales o del desarrollo previamente adquiridas de al menos 3 meses de duración.

Resultados: Participaron 9 hospitales y se reclutaron un total de 85 casos. La edad media al inicio de los síntomas fue de 1,8 años y al diagnóstico de 3,6. En el 68% de los casos existía un retraso previo al inicio de los síntomas. La mortalidad fue del 16,4%. Se llegó a un diagnóstico en el 74% de los casos. La causa más frecuentemente encontrada fue el síndrome de Rett. El 68% de los casos diagnosticados eran debidos a una metabolopatía.

Discusión: La existencia de un retraso del desarrollo previo, así como el inicio tan precoz del proceso, puede dificultar la identificación de un DINP. Al igual que el resto de series, el mayor número de casos diagnosticados corresponde a metabolopatías.

Conclusiones: El DINP en la infancia tiene un inicio precoz, con un amplio porcentaje de casos que permanecen sin diagnóstico etiológico y una mortalidad elevada.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tomas_mig@gva.es (M. Tomás Vila).

KEYWORDS

Progressive intellectual and neurological deterioration;
Progressive encephalopathy;
Metabolic disease;
Rett syndrome

Epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. A multicentre study in the Community of Valencia

Abstract

Background: Progressive intellectual and neurological deterioration (PIND) in childhood has an incidence of 0.5 per thousand live births. Its impact on morbimortality is important. The aim of this work is to study the epidemiology of PIND and the most important causes of this process.

Methods: A retrospective and multicentre study was carried out in different hospitals of the Valencian Community (Spain). Case definition: age less than 18 years with a progressive loss of intellectual or development abilities, previously acquired for at least 3 months.

Results: Nine hospitals participated in the study and a total of 85 cases were included. The mean age at the onset of symptoms was 1.8 years, and the mean age at diagnosis was 3.6 years. In 68% of cases there was an intellectual or developmental delay before the onset of symptoms. The mortality rate was 16.4%. A diagnosis was achieved in 74% of the cases. The most frequently found cause was Rett syndrome. More than two-thirds (68%) of diagnosed cases were due to a metabolic disease.

Discussion: The existence of a previous development delay and the early onset of the PIND can make it difficult to identify. Like the rest of the series, the largest number of diagnosed cases involved a metabolic disease.

Conclusions: PIND has an early onset, and in a large percentage of cases the origin remains unknown and with a high mortality rate.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades progresivas neurológicas en la infancia tienen un importante impacto en los pacientes que las padecen, sus familiares y por supuesto, también a nivel comunitario. Suponen además un auténtico reto para los profesionales y para el sistema sanitario en lo que a diagnóstico y manejo se refiere. En la literatura se utilizan diferentes términos, aunque el más usado en la bibliografía anglosajona es el de *progressive intellectual and neurological deterioration*¹, que puede traducirse al castellano como *deterioro intelectual y neurológico progresivo* (DINP). La expresión *encefalopatía progresiva* es otro de los términos utilizados² para referirse a estos procesos.

Aunque las diferentes entidades que pueden ocasionar DINP en la infancia tienen en general una baja incidencia y pueden considerarse enfermedades raras, el conjunto de DINP en la población infantil tiene una incidencia de 0,5 por mil nacimientos³, que es la misma que presentan los defectos del tubo neural o la hidrocefalia y la mitad que la de la parálisis cerebral infantil. En concreto en la Comunidad Valenciana (CV), la incidencia esperada sería de 26 nuevos casos anuales.

El proceso diagnóstico de la mayoría de los casos es complejo y costoso en lo que a recursos y tiempo se refiere. Aun así, en un porcentaje que oscila entre un 5 y un 20% según las series^{1,2} no se logra llegar a ningún diagnóstico concreto. Si consideramos el conjunto de enfermedades neurológicas sin diagnóstico, un tercio de estas se podrían clasificar como DINP⁴.

Existe un amplio abanico de enfermedades que pueden desencadenar DINP en la infancia. El grueso lo constituyen, sin duda alguna, los errores congénitos del metabolismo. Leucoencefalopatías, ceroidlipofuscinosis, enfermedades mitocondriales, mucopolisacaridosis,

gangliosidosis y enfermedades peroxisomales son los principales errores congénitos del metabolismo causantes de enfermedades neurodegenerativas en la infancia. Pero además de las metabolopatías, existe un buen número de procesos de origen genético, infeccioso o autoinmune causantes de DINP que no debemos olvidar^{1,2}.

La mortalidad de estos procesos es elevada, como cabe suponer. En el registro noruego de encefalopatías progresivas⁵ la mortalidad fue de un 36,9% en el conjunto de niños con DINP, variando esta en función de la etiología y de la edad de inicio, siendo más elevada en los cuadros de origen metabólico y de inicio más precoz.

No existen en nuestro medio estudios multicéntricos que aglutinen un determinado número de casos con el fin de mejorar el conocimiento que tenemos sobre estos procesos. El objetivo de este trabajo es conocer cuáles son las principales enfermedades causantes de DINP en nuestro medio, el número de casos que permanecen sin diagnóstico, la mortalidad y datos demográficos como la distribución por sexo y la edad al inicio de los síntomas y al diagnóstico.

Material y métodos

Se contactó con cada una de las unidades de Neuropediatría de los diferentes hospitales de la red pública asistencial de la CV solicitando su participación en un estudio retrospectivo sobre enfermedades neurodegenerativas en la infancia.

Hemos utilizado una definición de caso clínico, descrita previamente en la literatura¹. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) edad al diagnóstico menor de 18 años; 2) deterioro progresivo de más de 3 meses; 3) pérdida de habilidades intelectuales o del desarrollo previamente adquiridas, y 4) aparición de signos neurológicos

anormales. Fueron criterios de exclusión los siguientes: 1) inicio neonatal; 2) deterioro intelectual de tipo estático, como los casos de parálisis cerebral infantil, por ejemplo, y 3) se excluyeron también las encefalopatías epilépticas propiamente dichas, aunque no otros cuadros que en el conjunto de su sintomatología asociaran epilepsia.

Se recogió en cada caso la siguiente información: edad en la que aparecieron los primeros síntomas, sexo, origen (español o procedente de otros países), existencia de un retraso psicomotor o mental previo al inicio del proceso degenerativo, diagnóstico efectuado - en caso de que lo hubiera -, edad al diagnóstico, y si había constancia del fallecimiento del paciente.

El periodo de tiempo sobre el que se centró el estudio fue del 1 de enero de 1987 al 31 de diciembre de 2011.

Resultados

En total colaboraron 9 hospitales de la CV: Hospital General de Alicante, Hospital General de Castellón, Hospital de La Plana, Hospital General de Elda, Hospital Francesc de Borja de Gandía, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital de La Ribera y Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva. El porcentaje de casos aportados por cada hospital fue muy variable, con un rango que oscilaba entre un 41% provenientes del Hospital La Fe y un 2,3% del Hospital de La Ribera.

Se registraron 85 casos, de los que un 53% fueron mujeres y un 47% hombres. El 83,5% procedían de nuestro país, y el resto -16,5% -, de otros países: Marruecos, Rumanía y diferentes países de Sudamérica.

Respecto a la edad, la media del inicio de la sintomatología fue de 1,8 años y la media del diagnóstico fue de 3,6 años. El inicio de la sintomatología fue más precoz en aquellos casos en los que se diagnosticó un error congénito del metabolismo -1,6 años de media- frente a aquellos cuyo origen era una causa no metabólica -2,2 años de media-. Casi la mitad de los casos -un 46% - comenzó antes del primer año de vida. En la [tabla 1](#) se muestra la distribución por edades del inicio y del diagnóstico.

En 51 -68% de los casos en los que se pudo registrar este dato - existía un retraso previo al inicio del cuadro degenerativo; en 9 casos no se registró este dato.

Fallecieron 14 casos, que corresponden al 16,4% del total de la muestra. De ellos, en 8 - 57% - se había diagnosticado un error congénito del metabolismo, 2 eran debidos a otras causas -una panencefalitis esclerosante subaguda y

Tabla 2 Casos debidos a procesos que no son errores congénitos del metabolismo

Diagnóstico	N (%)
Síndrome de Rett	15 (17,6)
Ataxia-telangiectasia	1 (1,2)
Corea de Huntington	1 (1,2)
Enfermedad de Lafora	1 (1,2)
Panencefalitis esclerosante subaguda	1 (1,2)
Síndrome de Aicardi-Goutières	1 (1,2)
Total	20 (23,5)

una enfermedad de Lafora, y en los 4 restantes no se había llegado a ningún diagnóstico, aunque en 2 de los 4 casos había una leucoencefalopatía de base. Dentro del grupo con etiología metabólica la mortalidad fue de 18,6%, frente a un 10% en aquellos casos que obedecían a otras causas.

Respecto a la etiología, se llegó a un diagnóstico concreto en 63 pacientes - el 74% de los casos -. De estos, 43 - 68% de los casos con diagnóstico conocido - fueron debidos a errores congénitos del metabolismo y 20 - 32% - correspondían a otras causas. El diagnóstico realizado con mayor frecuencia fue el de síndrome de Rett - 15 casos -, seguido del de aciduria glutárica tipo I - 8 casos- y de la adrenoleucodistrofia ligada al x -6 casos -. Hay que decir que 4 niños presentaron leucodistrofias no filiadas, y se han considerado casos sin diagnóstico etiológico definido.

Si nos ceñimos al grupo de errores congénitos del metabolismo, por grupos diagnósticos, el más frecuente fue el de enfermedades lisosomales (13 casos), seguido de acidurias orgánicas (11 casos) y de enfermedades peroxisomales y enfermedades mitocondriales, con 6 casos en cada grupo diagnóstico.

En las [tablas 2 y 3](#) se muestran los diagnósticos encontrados en la serie.

Discusión

Desde que en 1996 Will et al.⁶ describen 10 nuevos casos de una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se acrecienta el interés por mejorar el conocimiento de las enfermedades neurodegenerativas en la infancia. El método más idóneo para ello es la creación de registros que de forma periódica solicitan información a diferentes profesionales - pediatras generales, neuropediatras, genetistas, etc.- acerca de nuevos casos de DINP. Es la metodología más idónea para conocer datos epidemiológicos y etiológicos de estos procesos. Existen en la actualidad registros de esta naturaleza en el Reino Unido¹ y Canadá⁷.

Desafortunadamente no ha sido posible seguir esta metodología en el presente trabajo ya que carecemos de registros de enfermedades neurodegenerativas en la infancia en nuestro país. No obstante pensamos que puede ser un buen punto de partida la realización de este estudio retrospectivo multicéntrico entre diferentes hospitales de la CV basándose en los casos diagnosticados de DINP. La definición de caso con sus criterios de inclusión y exclusión fue uniforme para todos los centros, pero no así las fuentes a partir de las cuales se obtuvo la información. Unos centros contaban con bases de datos muy completas y otros sencillamente carecían de

Tabla 1 Distribución por edades al inicio y al diagnóstico

Edad, años	Al inicio de los síntomas, N (%)	Al diagnóstico, N (%)
< 1	32 (53,3)	9 (15)
1-3	22 (31,8)	22 (36,6)
3-5	7 (10,1)	13 (21,6)
5-9	5 (7,2)	8 (13,3)
> 9	3 (4,3)	8 (13,3)
No consta la edad	16 (18,82)	3 (4,7)
Total	85	63

Tabla 3 Casos debidos a errores congénitos del metabolismo

Diagnóstico	N (%)
<i>Acidurias orgánicas</i>	11 (12,9)
Aciduria glutárica tipo I	8
Aciduria metilmalónica	1
Aciduria 4-hidroxiisovalérica	1
Déficit 2-metil-3-hidroxiisovaleril-CoA deshidrogenasa	1
<i>Trastornos del ciclo de la urea</i>	1 (1,2)
Aciduria arginosuccínica	1
<i>Enfermedades peroxisomales</i>	6 (7)
Adrenoleucodistrofia ligada al x	6
<i>Enfermedades mitocondriales</i>	6 (7)
Síndrome de Leigh	2
Déficit de complejo IV de la cadena respiratoria	1
Síndrome de depleción mitocondrial	1
Déficit de piruvato deshidrogenasa	1
Enfermedad de Alpers por déficit de complejo II, III y IV	1
<i>Trastornos del metabolismo del ácido úrico/enfermedad de Lesch Nyhan</i>	3 (3,5)
<i>Enfermedades lisosomales</i>	13 (15,2)
Leucodistrofia metacromática	3
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	3
Gangliosidosis GM2-enfermedad de Tay-Sachs	2
Gangliosidosis GM1	1
Ceroidlipofuscinosis	1
Mucopolisacaridosis (1 tipo I, 1 tipo II, 1 tipo III)	3
<i>Enfermedad de Canavan</i>	1 (1,2)
<i>Trastorno de la creatina cerebral: déficit del transportador de la creatina cerebral</i>	2 (2,4)
Total	43 (50,5)

ellas y la recogida de la muestra, por tanto, dependía de la memoria del investigador. Otro aspecto que consideramos de interés es el de que el diagnóstico de DIMP como tal no suele recogerse en las bases de datos, por lo que los casos sin diagnóstico probablemente estén infrarrepresentados. Por tanto, es esperable que haya un sesgo de incorporación a tener en cuenta en la interpretación de los resultados.

Volviendo a la definición de caso, hemos añadido un criterio de exclusión, que no constaba en la bibliografía que hemos utilizado, que es el inicio en el periodo neonatal, ya que consideramos que es muy difícil caracterizar como neurodegenerativo un cuadro de inicio tan precoz.

La edad media de inicio de la sintomatología es baja, siendo más precoz en aquellos casos en los que se pudo detectar un origen metabólico. Un 53,3% comenzó antes del año de edad. Datos similares encontramos en la serie de Strømme et al.² en la que más del la mitad de los casos inician la sintomatología antes del primer año de vida.

En un 67% de los casos existía un retraso previo. No hemos encontrado referido este dato en la bibliografía consultada, ya que este hecho, junto con el inicio tan precoz, pensamos que tiene un especial interés, dado que puede dificultar la

identificación de cuadros degenerativos y conducir a filiarlos como encefalopatías estáticas cuando en realidad no lo son. Establece además una diferencia clara con los procesos neurodegenerativos en la edad adulta, en los que la línea divisoria entre el antes y el después del inicio del cuadro es mucho más evidente.

Los DIMP tienen una mortalidad elevada. En nuestra serie es del 14%, no obstante pensamos que hay un sesgo a tener en cuenta, ya que no en todos los niños se pudo realizar el seguimiento en el mismo centro. Strømme et al.⁵, en un estudio realizado en la región de Oslo, encuentran una mortalidad más elevada que la nuestra, del 36,9%. Probablemente la diferencia se explique porque son pacientes controlados en un solo centro y se pudo realizar el seguimiento de todos ellos en el mismo hospital. Estos autores encuentran un mayor mortalidad en aquellos casos de origen metabólico (43,6% en el grupo de errores congénitos del metabolismo frente al 18,5% en el grupo debido a otras etiologías). Nosotros hemos encontrado también una mayor mortalidad en los pacientes con causa metabólica - 18,62% - que en los de causa no metabólica - 10% -.

Respecto a la etiología, el primer dato a destacar es que en el 26% de los casos no se llegó a ningún diagnóstico. El porcentaje de casos no diagnosticados oscila entre el 10% en el registro del Reino Unido¹ y el 28% en el registro de Oslo². Son porcentajes importantes, si tenemos en cuenta el mal pronóstico y la mortalidad tan elevada que presentan estos procesos.

Es muy difícil llegar a conclusiones en lo que respecta al análisis comparativo de las diferentes series, debido a que estas utilizan distintas clasificaciones para agrupar la patología. El porcentaje de casos cuya etiología se puede atribuir a un error congénito del metabolismo es del 68% en nuestra serie y del 65% en la del grupo de Oslo, porcentajes similares por tanto. Agrupando los errores congénitos del metabolismo, son las enfermedades lisosomales, seguidas de las acidurias orgánicas, las que acumulan más casos (15,3 y 12,9%, respectivamente) en nuestra casuística. Ocorre también en el registro de Oslo, en que estos 2 grupos diagnósticos acumulan la mayor parte de errores congénitos del metabolismo (29,7 y 13%, respectivamente). No debemos olvidar tampoco el papel de las enfermedades mitocondriales. Se ha demostrado que un 60% de estas presentan deterioro neurológico e intelectual^{8,9}. En nuestra serie, un 7% de los casos se puede atribuir a una enfermedad mitocondrial. Por lo tanto deben de tenerse siempre presente en todo DIMP, máxime teniendo en cuenta las manifestaciones tan polimorfas que pueden tener estos cuadros. En la [tabla 4](#) se muestra el análisis comparativo de las diferentes series publicadas.

El síndrome de Rett constituye uno de los diagnósticos más frecuentes, en concreto para nosotros es el primer diagnóstico en frecuencia, en la serie del Reino Unido es el tercero, y en la del Canadá es el quinto en frecuencia.

Es llamativo el caso de las ceroidlipofuscinosis, de las que en nuestra serie hay únicamente un caso diagnosticado y sin embargo en la serie del Reino Unido constituye el primer diagnóstico y en la del Canadá el tercero. Es cierto que existen diferencias geográficas importantes en lo que a incidencia de esta enfermedad se refiere¹⁰, pero aun así constituye uno de los trastornos neurogenéticos más frecuentes en la infancia¹¹, por lo que pensamos que la baja

Tabla 4 Análisis comparativo de las series publicadas de deterioro intelectual y neurológico progresivo

	Comunidad Valenciana	Reino Unido ¹	Canadá ⁷	Oslo ²
Nº de casos	85	1.425	60	84
Porcentaje de casos sin diagnóstico	26,00%	10,10%	13,30%	28,00%
Porcentaje de metabopatías	68,00%			65,00%
Primer diagnóstico en frecuencia	Síndrome de Rett (18,8%)	CLN - infantil tardía y juvenil - (11,1%)	Mitocondriales (26,6%)	
Segundo diagnóstico en frecuencia	Aciduria glutárica (9,41%)	Mucopolisacaridosis IIIA (Sanfilippo) (5,4%)	CLN (13,3%)	
Tercer diagnóstico en frecuencia	ADL-X (7%)	Síndrome de Rett (3,9%)	Mucopolisacaridosis (11,6%)	
Cuarto diagnóstico en frecuencia	Mitocondriales (7%)	Leucodistrofia metacromática (4,6%)	Enfermedad de Krabbe (8,3%)	
Quinto diagnóstico en frecuencia	Leucodistrofia metacromática y Lesh-Nyhan(ambos con 3,5%)	ADL-X (4,6%)	Síndrome de Rett y leucoencefalopatía evanescente (8,6% cada uno)	
Porcentaje de errores congénitos del metabolismo	68,00%			65,00%
Lisosomales	13/85 (15,3%)			25/84 (29,7%)
Acidurias orgánicas	11/85 (12,9%)			11/84 (13%)
Peroxisomales	6/85 (7%)			2/84 (2,3%)
Mitocondriales	6/85 (7%)	122/1.425 (8,5%)	16/60 (26,6%)	3/84 (3,5%)
Trastornos del metabolismo del ácido úrico	3/85 (3,5%)			

ADL-X: adrenoleucodistrofia ligada al x; CLN: ceroidlipofuscinosis.

frecuencia encontrada por nosotros esté indicando probablemente un fallo en el diagnóstico de esta enfermedad.

Para finalizar queremos resaltar la importancia de los procesos neurodegenerativos en cuanto a morbimortalidad se refiere. Es obvio que dada la baja incidencia y prevalencia de cada uno de los procesos que pueden conducir a un cuadro degenerativo en la infancia, debemos hacer un intento de obtener la mayor información posible agrupando el mayor número de casos. A pesar de las limitaciones metodológicas ya comentadas, queremos destacar algunos resultados que nos parecen de especial interés, como el inicio tan precoz, el amplio porcentaje de casos que permanecen sin diagnóstico etiológico, la importancia de los errores congénitos del metabolismo en la génesis de estos trastornos, y su elevada mortalidad. La creación de registros nacionales o regionales que agruparan un número importante de casos con carácter prospectivo sería la metodología adecuada que nos permitiría avanzar y mejorar en el conocimiento de la epidemiología y etiología de estas enfermedades.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Verita V, Winstone AM, Stellitano L, Hill R, Nicoll A. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. *Arch Dis Child*. 2010;95:361-4.
- Stromme P, Kanavin OJ, Abdelnoor M, Woldseth B, Rootwelt T, Diderichsen J, et al. Incidence rates of progressive childhood encephalopathy in Oslo, Norway: a population based study. *BMC Pediatr*. 2007;7:25.
- Suetess R. Understanding neurodegeneratives disorders. *Curr Paediatr*. 2002;12:191-8.
- Hagberg B. 'Anonymous'-an organization for families of children with undiagnosed brain diseases. *Eur J Paediatr Neurol*. 1998;2:285-6.
- Strømme P, Magnus P, Kanavin ØJ, Rootwelt T, Woldseth B, Abdelnoor M. Mortality in childhood progressive encephalopathy from 1985 to 2004 in Oslo, Norway: a population-based study. *Acta Paediatr*. 2008;97:35-40.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996;347:921-5.
- Keene DL, Sutcliffe T, Harman P, Grenier D, Canadian Paediatric Surveillance Program. Surveillance for progressive intellectual and neurological deterioration in the Canadian paediatric population. *Can J Neurol Sci*. 2004;31:220-4.
- Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004;114:925-31.
- Kartsounis LD, Troung DD, Morgan-Hughes JA, Harding AE. The neuropsychological features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Arch Neurol*. 1992;49:158-60.
- Peña JA, Cardozo J, González S, Luna D. Aspectos neurológicos de la ceroidlipofuscinosis. *Rev Neurol*. 2000;31:283-7.
- Boustany RM, Alroy J, Kolodny EH. Clinical classification of neuronal ceroid-lipofuscinoses subtypes. *Am J Med Genet Suppl*. 1988;5:47-58.