

letal autosómica que sobrevive por mosaicismo, ya que los cariotipos publicados en los pacientes con SNE han sido normales.

Rasgos cutáneos

Los nevus epidérmicos son lesiones ligeramente elevadas, lineales o parcheadas, que clásicamente se presentan en el nacimiento, aunque puedan aparecer por primera vez al principio de la infancia. La localización más frecuente de estos nevus es en la cabeza o en el cuello. Solamente el 16% de los nevus congénitos se agrandan posteriormente, en comparación con el 65% de los nevus que aparecen después del nacimiento. Solamente el 4% de los nevus de la cabeza y el cuello se agrandan con el tiempo, mientras que más de la mitad de las lesiones de otras localizaciones se extienden más allá de sus límites originales.

La mayoría de los nevus contienen más de un tipo de tejido, lo cual puede complicar la clasificación dermatológica, pero clásicamente, el nevus se denomina de acuerdo con el tejido predominante. El tipo más habitual es el nevus verrugoso. Los nevus sebáceos pueden ser pequeños o bastante grandes, y al examen histológico pueden presentar hiperplasia de las glándulas sebáceas. Muchas otras lesiones cutáneas se han observado en pacientes con SNE, incluyendo manchas café con leche, acantosis nigricans localizada, hemangiomas, máculas congénitas hipopigmentadas y dermatitis atópica, pero éstas son lesiones cutáneas comunes en la población general, por lo que su asociación con el SNE probablemente sea coincidente.

Rasgos neurológicos

La afectación neurológica es variable, y es más probable cuando existe enfermedad extracutánea. La localización del nevus parece relacionarse con la probabilidad de síntomas neurológicos. En una revisión de las complicaciones neurológicas del SNE se encontró que 31 de 33 pacientes tenían nevus epidérmico en la cara o el cuero cabelludo. Son frecuentes las deficiencias cognitivas, y muchos pacientes presentan retraso mental. En más de la mitad de los pacientes se observan crisis epilépticas. Las descargas epileptiformes focales y el registro focal lento son las alteraciones más frecuentes en el EEG, y esta anomalía habitualmente es ipsilateral al nevus. Pueden haber espasmos del lactante con un EEG hipsoarrítmico. Otros síntomas neurológicos asociados con el SNE incluyen paresia de los nervios craneales, hemiparesia, especialmente en los pacientes con hemimegalencefalia, microcefalia y problemas de la conducta. Los pares craneales VI, VII y VIII son los que se afectan con mayor probabilidad, pero se desconoce la razón. Un niño con un nevus sebáceo facial tenía hemimegalencefalia, agenesia del cuerpo calloso y malformación de Dandy-Walker (Dodge y Dobyns, 1995). Raramente se observa espina bífida y encefalocele.

Aproximadamente en el 10% de los enfermos con SNE se encuentran alteraciones cerebrovasculares. Los vasos sanguíneos intracraneales pueden estar displásicos, dilatados u ocluidos. Por ejemplo, en un paciente con nevus epidérmico facial se observó un hemangioma leptomeningeo que se extendía al lóbulo temporal derecho. En unos pocos pacientes se han referido MAV y aneurismas. La isquemia o hemorragia por alteraciones de los vasos sanguíneos intracraneales puede dar lugar a porencefalia, infartos y calcificación distrófica.

Otros rasgos

Se han referido tumores, con una frecuencia moderada, asociados con el SNE. El nevus puede malignizar, con frecuencia a un carci-

noma basocelular. Entre los tumores extracutáneos se incluyen astrocitomas, tumores de Wilms, rabdomyosarcomas y carcinomas gastrointestinales.

Las alteraciones esqueléticas son bastante frecuentes, pero muchas de ellas probablemente sean secundarias a la disfunción neurológica que altera el desarrollo esquelético. Por ejemplo, una hemiparesia congénita puede dar lugar a cifoescoliosis, y un movimiento lingual escaso intraútero puede dar lugar a un paladar estrecho, ojival. Con todo, ciertas alteraciones esqueléticas pueden ser parte primaria del SNE. Las anomalías de las extremidades incluyen clinodactilia, defecto de reducción de las extremidades, sindactilia, polidactilia, dedos pulgares bífidos y pie equino varo. Pueden producirse anomalías vertebrales.

Se observan alteraciones oculares aproximadamente en la mitad de los pacientes con SNE. La más frecuente es la existencia de colobomas. Los trastornos del crecimiento del globo incluyen la microftalmia o la macroftalmia. Puede haber lesiones de la retina, como cicatrices, degeneración y desprendimiento. Los hallazgos más frecuentes, pero menos importantes, son el estrabismo y las lesiones lipo-dermoides de la conjuntiva.

Se encuentran malformaciones cardiovasculares y genitourinarias aproximadamente en el 10% de los pacientes con SNE. Se han referido corazón izquierdo hipoplásico, defecto del tabique ventricular, coartación de la aorta, estenosis pulmonar, conducto arterial persistente y arteria pulmonar dilatada, la mayoría de las veces todos ellos en un solo paciente. Se han descrito riñón en herradura, riñones quísticos, sistema colector duplicado y obstrucción de la unión ureteropélvica. Un recién nacido mostró raquitismo hipofosfatemico resistente a la vitamina D y pubertad precoz (Ivker et al, 1997). Es interesante destacar que la hipofosfatemia se resolvió cuando el nevus se extirpó quirúrgicamente, implicando un agente hormonal producido por el nevus.

Imágenes radiológicas

En el nevus epidérmico, el hallazgo más frecuente en las imágenes radiológicas es la megalencefalia ipsilateral; los hemisferios izquierdo y derecho a menudo están igualmente implicados. En algunos pacientes la megalencefalia es el resultado del crecimiento asimétrico del cráneo, siendo el cerebro de tamaño normal. La RM del cráneo puede mostrar un diploe ensanchado. A menudo, el agrandamiento de la bóveda craneal y del hemisferio lateral ipsilateral se presentan juntos. Además, varios tipos de displasia cerebral se asocian con el SNE; lo mismo que con la megalencefalia, éstos se producen principalmente ipsilateralmente al nevus epidérmico. El tipo más frecuente de displasia cortical en el SNE es la paquigiria focal. La superficie del hemisferio afectado puede ser lisa, la capa cortical puede estar engrosada y la sustancia blanca adyacente puede ser anormal.

HIPOMELANOSIS DE ITO

La hipomelanosis de Ito (HI) es un trastorno neurocutáneo heterogéneo y complejo que afecta a la piel, cerebro, ojo, esqueleto y otros órganos. Ito denominó *incontinentia pigmenti achromians* al trastorno, pero el nombre actual es *HI* para no confundirlo con la incontinencia pigmentaria. Es la tercera enfermedad neurocutánea más frecuente después de la neurofibromatosis de tipo 1 y del complejo esclerosis tuberosa. No se dispone de cálculos fiables de frecuencia de HI en la población. Sin embargo, en 1992, Ruiz-Maldonado et al, en el Instituto

Nacional de Pediatría en Ciudad de México, hallaron una incidencia de 1/7.805 pacientes de pediatría general. El proceso afecta por igual a los hombres y a las mujeres y, habitualmente, es un trastorno esporádico con riesgo mínimo de recidivas.

Rasgos cutáneos

Los hallazgos cutáneos son distintivos y, de hecho, son la única característica constante de la HI. En el nacimiento están presentes remolinos, rayas y manchas hipopigmentadas que tienden a seguir las líneas de Blaschko. Las líneas de Blaschko forman un patrón en forma de V en la espalda, un patrón en forma de S en el tronco anterior y surcos lineales en las extremidades (Fig. 69.23). Habitualmente, en la HI, las lesiones cutáneas hipopigmentadas son múltiples y afectan a varios segmentos corporales, y pueden ser bilaterales o unilaterales. Son observables al nacer, pero habitualmente se desarrollan en la lactancia, dependiendo del grado de pigmentación cutánea. El examen con lámpara de Wood puede permitir la detección de lesiones hipopigmentadas en los individuos con piel clara. No parece que el grado de distribución de la despigmentación cutánea se relacione ni con la gravedad de los síntomas neurológicos ni con la patología asociada en los órganos. Las lesiones hipopigmentadas siguen las líneas de Blaschko solamente en dos tercios aproximadamente de los pacientes. En otros, las lesiones son parcheadas sin un patrón específico de distribución. Otros hallazgos cutáneos en los pacientes con HI incluyen manchas café con leche, cutis marmorata, aplasia de cutis, nevus de Ota, tricuriosis, hipertricosis focal y distrofia de las uñas. La microscopía electrónica de las lesiones hipopigmentadas muestra siempre una reducción marcada de melanocitos en las áreas hipopigmentadas (Cavallari et al, 1996). En la proximidad de los melanocitos

conservados se detecta un contenido casi normal de melanosomas en los queratinocitos basales. Se observa un número aumentado de células de Langerhans en las áreas despigmentadas.

Se han notificado muchas anomalías citogenéticas diferentes en la HI. El patrón más frecuente en el cariotipo es el mosaicismo autosómico, pero con frecuencia está implicado el cromosoma X. La mayoría de los pacientes tiene mosaicos de translocaciones aneuploides o desequilibradas, con dos o más líneas celulares cromosómicamente distintas, ya sea en el mismo tejido o entre los tejidos. Las alteraciones genéticas en la HI son diversas, e incluyen un cromosoma 22 en anillo, trisomía 18 en mosaico, translocación 18/X y otras. También se produce mosaicismo en el cromosoma sexual aneuploide. Se han publicado cariotipos linfocitarios normales en muchos individuos con HI, pero es importante reconocer que el mosaicismo puede ser específico de un tejido, de modo que, por ejemplo, las alteraciones del cariotipo pueden ser demostrables en los fibroblastos pero no en los linfocitos.

La falta de correlación entre las anomalías citogenéticas y las manifestaciones no cutáneas de los trastornos de pigmentación, así como la amplia diversidad de los hallazgos neurológicos y sistémicos, hacen dudoso que la HI esté causada por una anomalía genética específica. Más bien, la HI y trastornos similares de la pigmentación pueden estar producidos por un defecto general de mosaicismo en la determinación de la distribución de pigmento cutáneo. Se ha descrito la disomía uniparental en varios pacientes con HI (Crowe et al, 1997), lo que es indicativo de que el análisis citogenético molecular debe tomarse en consideración en todos los pacientes con HI.

Rasgos neurológicos

La frecuencia de alteraciones neurológicas en los pacientes con lesiones cutáneas características de HI no está establecida, y las estimaciones oscilan entre el 50 y el 80% (Nehal et al, 1996). Un sesgo en la determinación también puede contribuir a la variabilidad en las estimaciones de incidencia, dado que los pacientes con desarrollo neurológico normal pueden presentar una RM craneal anormal. La mayoría de las series de casos no han incluido la RM en las evaluaciones de los pacientes.

Las alteraciones neurológicas más habituales son las crisis epilépticas y el retraso mental. En una serie que incluía pruebas neuropsicológicas sistemáticas, las puntuaciones del CI eran inferiores a 70 en más de la mitad de los pacientes con HI, aunque aproximadamente el 20% alcanzaba puntuaciones de CI superiores a 90. Aproximadamente la mitad de los pacientes con HI presenta crisis, que comienzan habitualmente en el primer año de vida. Las crisis focales son las más frecuentes. No se han identificado patrones específicos de EEG ni de respuestas evocadas.

No está claro cómo (o si) la HI se halla en relación con trastornos de hiperpigmentación nevoide lineal o en remolino y con el nevus despigmentado. Aproximadamente el 10% de los pacientes remitidos para análisis de pigmentación arremolinada o en parche tienen áreas de hipopigmentación e hiperpigmentación. Las alteraciones neurológicas sistémicas son claramente menos frecuentes en la hiperpigmentación nevoide lineal y en remolino y en el nevus despigmentado que en la HI, por lo que estos trastornos no se clasifican habitualmente como trastornos neurocutáneos.

La macrocefalia es más frecuente que la microcefalia. Los estudios de neuroimagen, utilizando principalmente TC, han revelado hallazgos dispares. La alteración más frecuente es la hipoplasia cerebral o cerebelosa generalizada. También se observan anomalías graves



FIGURA 69.23 Pigmentación característica en remolino en el tronco de un lactante de 4 meses con hipomeianosis de Ito. Este paciente también presentaba convulsiones y cataratas.

de la migración neuronal cortical, hemimeganencefalia y lisecefalia. La hemimeganencefalia puede ser ipsolateral o contralateral respecto a la hipopigmentación cutánea. Como se podía esperar, los estudios de RM han mostrado alteraciones más sutiles de la arquitectura cerebral, que parecen ser estables a lo largo del tiempo. Otro hallazgo habitual son las lesiones extensas en la sustancia blanca periventricular. También se han observado pequeños quistes periventriculares y heterotopias en la sustancia gris. En un caso autopsiado se ha visto polimicrogiria y braquicefalia. Aproximadamente un tercio de los pacientes con HI presentan estudios normales de RM craneal.

Rasgos sistémicos

Del 50 al 70% de los pacientes con HI tienen defectos no cutáneos. Los hallazgos oculares incluyen microftalmia, heterocromía del iris, dacriostenosis, pannus corneal, opacidades corneales, cataratas, atrofia óptica, desprendimiento de retina y alteraciones de la pigmentación en la retina. La anomalía musculoesquelética más frecuente es la hemihipertrofia, pero también se han descrito paladar ojival, vértebras en mariposa, escoliosis, clinodactilia y polisindactilia. Son frecuentes las alteraciones dentarias, incluyendo dientes cónicos o hipoplásicos, esmalte dental hipoplásico y labio y paladar leporinos. Los defectos cardíacos incluyen tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar y defectos septales. Los trastornos del desarrollo endocrinológico y renal son infrecuentes, y se ha notificado un paciente con HI y neuroblastoma.

MELANOSIS NEUROCUTÁNEA

La melanosis neurocutánea (MNC) es un trastorno congénito del desarrollo de la célula melanocítica que afecta al SNC, especialmente a las leptomeninges. Puede haber nevus melanocíticos congénitos sin afectación del SNC y, a la inversa, se encuentra melanina habitualmente en el SNC en ausencia de nevus congénitos. Aparentemente, la

MNC no es hereditaria, y afecta a individuos masculinos y femeninos con igual frecuencia. La incidencia de la MNC se desconoce, pero es muy poco frecuente.

Rasgos cutáneos

Las lesiones características son nevus pilosos de color marrón claro a oscuro, presentes en el nacimiento (Fig. 69.24). Habitualmente, existen nevus múltiples pequeños (nevus satélites) alrededor de un nevus gigante que, con mayor frecuencia, aparece en la parte inferior del tronco y en el área perineal (nevus del tronco de la zona del nadador). En el 34% de los pacientes con MNC no hay un nevus gigante. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta un gran nevus en la parte superior de la espalda (nevus en capota). Los nevus gigantes pueden desaparecer con el tiempo, pero continúan apareciendo nevus satélites durante los primeros años de la vida.

Se han sugerido criterios diagnósticos para la MNC: 1) nevus congénitos grandes o múltiples (tres o más) en los que *grande* se define como igual o superior a 20 cm en el adulto, 9 cm en el cuero cabelludo del lactante o 6 cm en el cuerpo de un lactante; 2) sin evidencia de melanoma cutáneo, excepto en los pacientes en los que las porciones examinadas de las lesiones meníngicas son benignas, y 3) sin evidencia de melanoma meníngeo, excepto en los pacientes en los que las áreas exploradas de las lesiones cutáneas son benignas. Algunos autores argumentan que un diagnóstico definitivo de MNC requiere la confirmación histológica de las lesiones del SNC. Sin embargo, en el contexto de los nevus cutáneos melanocíticos típicos y de los hallazgos característicos de neuroimagen, es dudoso que sea necesaria una biopsia leptomeníngea o cerebral.

La biopsia de un nevus congénito revela la extensión de las células névicas en la dermis profunda o incluso en el tejido subcutáneo entre los haces de colágeno y los nervios circundantes, folículos pilosos y vasos sanguíneos. Las células del nevus tienden a formar cordones o nidos. Además, las láminas de nevomelanocitos en la dermis pueden mostrar unas pocas mitosis y células grandes atípicas posi-



FIGURA 69.24 Nevus piloso grande, oscuro, que cubre la mayor parte de la espalda de un lactante con melanosis neurocutánea.

vas para los anticuerpos S-100 y HMB-45, y fluorescencia verde específica inducida por formaldehído. La existencia de mitosis atípicas en la dermis puede constituir un estadio precoz de melanoma maligno (Sasaki et al, 1996). Los mayores riesgos de la MNC son la alta incidencia de transformación de las células melanóticas en melanoma maligno y la patología de la médula espinal e intracraneal.

Rasgos neurológicos

Los síntomas neurológicos pueden ser el resultado de la melanosis leptomeningea, la hemorragia intracerebral o subaracnoidea y la malformación de la columna vertebral, médula espinal y cerebro. La media de edad de aparición de complicaciones neurológicas es de 2 años, pero los lactantes con tan sólo un mes pueden estar afectados (DeDavid et al, 1996). La melanosis leptomeningea es, probablemente, la causa más frecuente de síntomas neurológicos, especialmente en los niños. La melanosis tiende a producirse en la base del cerebro, a lo largo de la fosa interpeduncular, de la cara ventral del tronco cerebral, del tracto cervical superior y la superficie central del tracto lumbosacro. En una serie, se observó melanosis leptomeningea marcada en el 97% de los pacientes con MNC. Se asocia con interrupción del flujo del líquido cefalorraquídeo, lo que da lugar a hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal. Las características iniciales de este aumento de presión son irritabilidad, vómitos, crisis epilépticas y papiledema. En los lactantes, la circunferencia de la cabeza puede aumentar rápidamente, y la fontanela anterior puede hacerse tensa. Los déficits de los nervios craneales, como la limitación para levantar la vista y la debilidad del nervio motor ocular externo, son habituales. Se han descrito malformaciones de Dandy-Walker junto con hidrocefalia obstructiva. Se observa una mielopatía cuando la proliferación leptomeningea afecta a la médula espinal o a los nervios raquídeos.

La probabilidad de afectación neurológica sintomática se relaciona con la localización de los grandes nevus. Los nevus melanocíticos congénitos grandes se producen en la espalda en casi el 80% de los pacientes. En una serie, 33 pacientes con síntomas neurológicos tenían un nevus en la espalda, mientras que ninguno de los 26 pacientes con nevus restringidos a las extremidades presentaban hallazgos neurológicos. Se han notificado pacientes con melanosis leptomeningea confirmada por biopsia y afectación del SNC, pero sin lesiones cutáneas.

La patogenia de la MNC es poco conocida, aunque está claro que se trata de un trastorno de la embriogénesis del melanocito. El predominio de la afectación de leptomeninges y la piel en relación con la médula espinal apoya la sugerencia de que el defecto primario es una migración anormal de los precursores de las células névicas, aunque el origen embrionario de esas células no se ha determinado. Alternativamente, las células productoras de melanina pueden producirse en un número excesivo. Se ha especulado también que los nevus localizados sobre la columna vertebral resultan de un error precoz en la migración de la célula névica o en su diferenciación, mientras que los nevus se restringen a las extremidades cuando el error se produce más tarde en el desarrollo.

Diagnóstico de laboratorio

El análisis del líquido cefalorraquídeo de pacientes con síntomas neurológicos puede mostrar una pleocitosis leve y una presión y proteínas elevadas. La citopatología del líquido cefalorraquídeo muestra numerosas células redondas, con citoplasma abundante y núcleo ovoides, y pueden observarse gránulos citoplasmáticos de color marrón claro (probablemente, melanina). La principal característica histológica es la

presencia de numerosos dedos irregulares que se proyectan desde el cuerpo de la célula, lo que puede ayudar al diagnóstico de MNC.

Son importantes los estudios de neuroimagen. Aproximadamente la mitad de los niños sin síntomas neurológicos con MNC presentan resultados anormales en el estudio craneal con neuroimagen. La RM craneal muestra lesiones con acortamiento en T1 en el cerebelo, en el lóbulo temporal anterior (especialmente, en la amígdala) y a lo largo de las meninges basales (Fig. 69.25). Algunas de estas lesiones muestran también acortamiento en T2. Habitualmente, la protuberancia, el bulbo, el tálamo y la base del lóbulo frontal también están afectados. La RM con gadolinio puede mostrar raramente intensificación de la piamadre-aracnoides (Byrd et al, 1997). En un estudio, los cinco niños con síntomas neurológicos de aumento de presión intracraneal mostraron engrosamiento e intensificación leptomeningeos. A la inversa, no se observó engrosamiento leptomeningeo en ningún niño asintomático. Por lo general, el estudio de RM de la médula espinal es normal.

Debe tenerse cuidado para distinguir la evidencia radiológica de melanoma del SNC de los depósitos benignos de melanina. Esto puede ser difícil; los estudios seriados con técnicas de imagen son la mejor manera de seguir las lesiones de RM clínicamente sospechosas. Ciertos hallazgos de neuroimagen ayudan a distinguir la melanosis intracraneal benigna del melanoma: necrosis, edema perilesional, intensificación con contraste o hemorragia son, todos ellos, característicos del melanoma. Por desgracia, el melanoma puede no mostrar ninguno de esos hallazgos hasta más tarde en su curso, cuando es probable que la metástasis ya se haya producido.

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno hereditario, autosómico dominante, caracterizado por hemangioblastomas en la re-

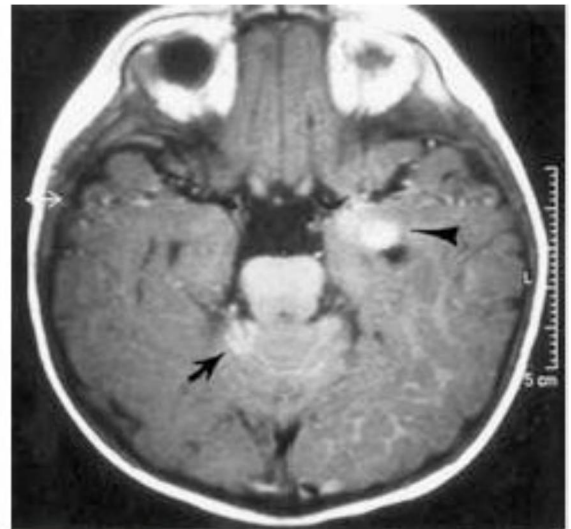


FIGURA 69.25 Imagen de RM craneal potenciada en T1 que muestra melanosis leptomeningea en el cerebelo (flecha) y melanosis focal o melanoma en el lóbulo temporal (punta de flecha).

tina y en el SNC, y quistes y tumores viscerales. Puede haber hemangioblastomas esporádicamente, pero, habitualmente, son múltiples y se observan con mayor probabilidad en las personas jóvenes. Las estimaciones actuales de la prevalencia de este trastorno son aproximadamente de 1/40.000-100.000 personas (Maher y Kaelin, 1997).

Rasgos clínicos

Los síntomas iniciales del síndrome de VHL surgen habitualmente de los efectos de las alteraciones vasculares en el SNC, pero algunos pacientes pueden presentar feocromocitoma o tumores renales, pancreáticos, hepáticos o epididimarios. Una clasificación sistémica clasifica a los pacientes de acuerdo con la presencia de feocromocitoma (Tabla 69.6). El patrón más frecuente de hallazgos en el VHL incluye hemangioblastomas de la retina y del SNC, y quistes pancreáticos. No es habitual el comienzo de los síntomas en la infancia, pero el hemangioblastoma de la retina puede aparecer en niños de tan sólo un año. Los hemangioblastomas cerebelosos pueden iniciarse en la segunda década de vida.

Los hemangioblastomas son tumores vasculares benignos, de crecimiento lento, que causan síntomas por hemorragia o por efecto local de masa. Histológicamente, están compuestos de canales vasculares revestidos de endotelio, rodeados de células de la estroma y de pericitos. Existen mastocitos, y pueden producir eritropoyetina.

Los hemangioblastomas de la retina pueden ser asintomáticos, especialmente cuando se hallan en la periferia de la retina. La pérdida de la visión se produce cuando las lesiones son grandes y localizadas centralmente, incluso en ausencia de hemorragia. Los cortocircuitos arteriovenosos dan lugar a extravasación de líquido. La hemorragia puede conducir a lesión y desprendimiento de la retina, glaucoma, uveitis, edema macular y oftalmitis simpática. En el SNC, la localización más frecuente de los hemangioblastomas es el cerebelo, aproximadamente en la mitad de los pacientes, seguida de localizaciones en la médula espinal y en el bulbo raquídeo (Fig. 69.26). Los hemangioblastomas cerebrales se hallan presentes en menos del 5% de los pacientes con VHL. Los hemisferios cerebelosos están afectados bastante más a menudo que el vermis cerebeloso.

Los síntomas precoces de los hemangioblastomas cerebelosos y del tronco cerebral incluyen cefalea (el síntoma más habitual) seguido de ataxia, náuseas, vómitos y nistagmo. A menudo, los síntomas son intermitentes o lentamente progresivos, pero hasta el 20% de los pacientes tiene un comienzo agudo de síntomas a continuación de un traumatismo leve en la cabeza. Los hemangioblastomas de la médula espinal se presentan, clásicamente, con dolor focal en la espalda o en el cuello y pérdida sensitiva o debilidad. Dada su localización característica intramedular, los hemangioblastomas de la médula espinal con frecuencia producen siringomielia (Choyke et al, 1995). El cono



FIGURA 69.26 Imagen de RM que muestra hemangioblastomas cerebelosos múltiples.

medular y la unión cervicobulbar son las localizaciones más habituales. Puede haber afectación extensa de la médula espinal. Los hemangioblastomas del tronco cerebral tienden a surgir en el área postrema del bulbo raquídeo, donde pueden asociarse con siringobulbia. Ocasionalmente, los hemangioblastomas se observan en localizaciones cerca del tercer ventrículo, como la glándula pituitaria o su tallo, el hipotálamo, el nervio óptico, la pared del tercer ventrículo y en los hemisferios cerebrales. La incidencia de hemangioblastomas cerebelosos aumenta con la edad, de modo que el 84% de los pacientes con VHL tienen por lo menos uno de estos tumores a los 60 años.

Los hemangioblastomas cerebelosos se detectan mejor con RM realizada con contraste. Las pruebas de detección rutinarias del cerebro y la médula espinal deben incluir imágenes potenciadas en T1, antes y después del contraste, con cortes finos a lo largo de la fosa posterior y de la médula espinal, e imágenes superficiales helicoidales de toda la médula espinal. No es necesaria la arteriografía para el diagnóstico, pero es valiosa para demostrar los vasos nutricios cuando se plantea una resección quirúrgica.

Rasgos sistémicos

En más de la mitad de los individuos con VHL existen quistes renales, aunque, lo mismo que con los hemangioblastomas del SNC y la retina, los pacientes pueden permanecer asintomáticos. Los quistes renales extensos raramente dan lugar a insuficiencia renal. De mayor preocupación es el carcinoma renal, que se desarrolla en más del 70% de los pacientes y es la principal causa de muerte. Por lo general, estos tumores son múltiples y tienden a aparecer a una edad más

TABLA 69.6		
Categorías de riesgo de los grupos Von Hippel-Lindau		
FEOCROMOCITOMA	RIESGO DE HEMANGIOBLASTOMA	RIESGO DE CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES
No	Elevado	Elevado
Sí	Elevado	Bajo
Sí	Elevado	Elevado
Sí	Bajo	Bajo

temprana que el carcinoma renal esporádico. Los quistes renales simples surgen del epitelio tubular distal, mientras que el carcinoma renal procede del epitelio tubular proximal.

Los feocromocitomas se producen en el 7-19% de los pacientes, y pueden ser la única manifestación clínica del trastorno, incluso en individuos cuidadosamente examinados (Ritter et al, 1996). En un estudio, el 20% de los pacientes con feocromocitoma, aparentemente esporádico, tenía realmente VHL. Los tumores pueden ser bilaterales, y se producen fuera de las glándulas suprarrenales. Raramente se malignizan. Los síntomas de feocromocitoma incluyen hipertensión episódica o mantenida, cefalea intensa y rubores con sudoración profusa. En los estadios avanzados, los feocromocitomas pueden originar crisis hipertensivas, ictus, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Asimismo, los feocromocitomas constituyen una característica distintiva de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 y de la NF. El diagnóstico se realiza demostrando concentraciones excesivas de catecolaminas en el suero y en la orina. La noradrenalina y la adrenalina están elevadas en el suero y en la orina, y en la orina está elevado el ácido vanililmandélico.

También son característicos del VHL los quistes y los tumores del páncreas y del epidídimo. Los tumores pancreáticos incluyen tumores no secretores de células de los islotes, quistes simples, adenomas microquisticos serosos y adenocarcinomas. Afortunadamente, los quistes pancreáticos son los más frecuentes en estas lesiones. Permanecen asintomáticos, salvo que obstruyan el conducto biliar o sean tan numerosos que lleguen a producir una insuficiencia pancreática. Los tumores de las células del islote son frecuentes en los pacientes con feocromocitomas, posiblemente porque los dos tumores derivan de células de la cresta neural. Los cistadenomas del epidídimo también pueden permanecer asintomáticos, aunque pueden palparse y causar molestias.

Genética molecular

El gen del VHL es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 3. Se conocen centenares de mutaciones. A pesar de las complejas relaciones genotipo-fenotipo, algunas correlaciones clínicas son posibles. Las mutaciones con cambio de aminoácido en este gen se asocian con feocromocitoma, mientras que en las familias sin feocromocitoma predominan las mutaciones sin sentido, las mutaciones con cambio de marco, las mutaciones del lugar de escisión y las deleciones (v. Tabla 69.6). En el 56% de las familias con VHL de tipo 1 se han encontrado microdeleciones y microinserciones, mutaciones sin sentido o deleciones, mientras que las mutaciones de sentido erróneo eran responsables del 96% del VHL de tipo 2 (Chen et al, 1995). Las mutaciones específicas en el codón 238 representan el 43% de las mutaciones que producen VHL de tipo 2, y un grupo de pacientes (de tipo 2 C) parece tener un bajo riesgo de cualquier característica de VHL excepto para el feocromocitoma. La función de la proteína VHL parece estar relacionada con la regulación tumoral. La inactivación o pérdida del alelo normal da lugar al desarrollo tumoral. La propensión a los hemangioblastomas probablemente se halla en relación con la observación de que el gen supresor del tumor VHL regula la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular. Los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular en el líquido ocular de los pacientes son significativamente superiores a los de individuos no afectados.

Las propiedades tumorigénicas de las mutaciones VHL se han ligado a una característica de las células cancerosas, que es su incapacidad para salir del ciclo celular bajo condiciones de contacto célula-

célula o de retirada de suero. Las células del carcinoma renal sin el gen *VHL* no salen del ciclo celular al extraer el suero; la reintroducción del gen *VHL* nativo restablece esta capacidad. Esto sugiere que la pérdida del gen *VHL* nativo da lugar a un defecto celular específico en el control de crecimiento dependiente del suero, que puede iniciar la formación del tumor.

Tratamiento

El aspecto más importante del tratamiento de los pacientes con VHL es una detección selectiva cuidadosa. Se han publicado varios protocolos para pacientes asintomáticos con riesgo, como un pariente de primer grado de un paciente con VHL (Tabla 69.7). Todos los parientes de primer grado deben ser examinados en una familia con VHL o feocromocitoma. Otras indicaciones de búsqueda clínica incluyen quistes pancreáticos, tumores de células renales múltiples o bilaterales, hemangiomas retinianos múltiples (y quizá los aislados) y los hemangioblastomas cerebelosos. La disponibilidad clínica de análisis molecular del gen *VHL* reduce actualmente el número de parientes asintomáticos que requieren investigación; solamente los parientes que han heredado la mutación VHL requieren una exploración anual.

SÍNDROME DE WYBURN-MASON

El síndrome de Wyburn-Mason (o síndrome de Bonnet-Deschaume-Blanc) es un síndrome neurocutáneo infrecuente que se caracteriza por MAV de la retina, faciales e intracraneales. En contraste con el VHL, en el que también sobresalen las malformaciones vasculares intracraneales, que se sepa, el síndrome Wyburn-Mason no es genético.

TABLA 69.7

Protocolo de Cambridge de detección selectiva en la enfermedad de Von Hippel-Lindau

PACIENTE AFECTADO

Exploración física y análisis de orina, anualmente
Oftalmoscopia directa e Indirecta con angioscopia o angiografía con fluoresceína, anualmente
Resonancia magnética craneal o TC cada 3 años hasta los 50 años, y después cada 5 años
Ecografía renal anual, con TC abdominal cada 3 años (con mayor frecuencia si se descubren quistes renales múltiples)
Recogida de orina de 24 horas anualmente para ácido vanililmandélico

PACIENTE CON RIESGO

Exploración física y análisis de orina, anualmente
Oftalmoscopia directa e Indirecta anualmente desde los 5 años
Angioscopia o angiografía con fluoresceína anualmente desde los 10 hasta los 60 años
Resonancia magnética craneal o TC cada 3 años desde la edad de 15 a 40 años, y cada 5 años hasta los 60 años
Ecografía renal anual con TC abdominal cada 3 años entre los 20 y los 65 años
Recogida de orina de 24 horas anualmente para ácido vanililmandélico

Rasgos clínicos

Las malformaciones vasculares de la retina y de los vasos sanguíneos intracraneales pueden aparecer independientemente. Se reconocen tres grupos de pacientes con MAV de la retina, de acuerdo con el patrón de la malformación vascular. En un grupo, la malformación vascular es habitualmente focal, y se interpone un lecho capilar arteriolar entre las arterias y las venas de la retina. La visión puede no estar afectada, y no son frecuentes las malformaciones vasculares intracraneales. En el grupo segundo, la comunicación arteriovenosa directa da lugar a un flujo sanguíneo y una presión intravascular más altos, lo que produce hemorragias y exudados de la retina que pueden empeorar la visión. El grupo tercero se caracteriza por MAV grandes y contorsionadas en la retina, con un gran flujo sanguíneo y degeneración retiniana significativa. La visión puede estar afectada de forma importante por la implicación de la retina, y la incidencia de alteraciones vasculares intracraneales es máxima en este grupo.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con lesiones de la retina también presenta malformaciones vasculares intracraneales. Las lesiones de la retina oscilan en magnitud desde lesiones pequeñas asintomáticas hasta anomalías vasculares masivas que afectan a la mayor parte de la retina. Las lesiones cutáneas en este trastorno se producen en una minoría de casos y, habitualmente, adoptan la forma de angiomas faciales con la distribución del nervio trigémino. Los angiomas faciales habitualmente son unilaterales, pero también pueden ser bilaterales. Las MAV también pueden producirse en la mandíbula y en el maxilar, y la hemorragia de estos vasos puede ser la primera clave para diagnosticar el síndrome. No se ha establecido la incidencia de asociación entre las MAV de los tejidos faciales subcutáneos y las alteraciones vasculares intracraneales. Las malformaciones vasculares retinianas e intracraneales tienden a producirse ipsolateralmente.

Los síntomas neurológicos y visuales pueden iniciarse en el nacimiento, pero habitualmente no se desarrollan hasta la vida adulta. Los síntomas de presentación de la MAV de la retina son la proptosis y la pérdida visual catastrófica o lentamente progresiva. Estos síntomas pueden estar producidos por edema retiniano, exudado o hemorragia. Los defectos del campo visual pueden estar originados por isquemia o compresión directa de los tractos de las vías visuales por una malformación vascular. Otras manifestaciones oculares del síndrome de Wyburn-Mason incluyen glaucoma, atrofia óptica y agrandamiento del agujero óptico. Alternativamente, los síntomas neurológicos, como crisis epilépticas, cefalea y hemorragia subaracnoidea, pueden ser las manifestaciones iniciales de esta afección. En un recién nacido con alteraciones vasculares faciales y de la retina se observó una malformación de Dandy-Walker asociada con hidrocefalia obstructiva, pero la asociación podría ser casual.

Las malformaciones vasculares en la retina se muestran bien con angiografía fluorescente. Las malformaciones vasculares de la cara y del cerebro pueden observarse con arteriografía convencional o con angiografía con RM. Los vasos carotídeos internos se hallan implicados más a menudo que los externos o que la circulación cerebral posterior.

Tratamiento

El tratamiento de las MAV en el síndrome de Wyburn-Mason es el mismo que el de las malformaciones vasculares que aparecen esporádicamente. Es posible la fotocoagulación de la MAV de la retina, pero los resultados no son alentadores. Las opciones de tratamiento

de los vasos intracraneales incluyen la resección quirúrgica, la embolización endovascular y la radiocirugía; algunos pacientes pueden requerir una combinación de estos tratamientos. La resección quirúrgica ofrece la eliminación definitiva e inmediata de la MAV, pero comporta riesgos significativos. El riesgo en un determinado paciente depende de la edad, salud general y localización de la MAV. Las lesiones localizadas profundamente dentro del cerebro, como en el tálamo o el tronco cerebral o en el córtex elocuente, comportan un alto riesgo de incapacidad significativa postoperatoria, y las grandes MAV y aquellas cuyo drenaje venoso discurre profundamente en el sistema venoso cerebral son difíciles de eliminar quirúrgicamente.

Los tratamientos endovasculares utilizan técnicas radiológicas intervencionistas para embolizar una MAV con material favorecedor de coágulo, como pegamento o muelles. Las técnicas endovasculares se utilizan con frecuencia para preparar una MAV para resección quirúrgica subsiguiente. La embolización de uno o más vasos que alimentan la MAV puede conseguir que la resección sea más fácil y más segura. La embolización puede hacer también que la MAV sea más manejable con radiocirugía. La radiocirugía implica enfocar radiación gamma a la lesión diana, más que someter a una gran área a los efectos lesivos de la radiación. Cuando se aplica radiación gamma a una MAV, la lesión cicatriza gradualmente y, finalmente, puede obliterarse. Esta obliteración se produce lentamente, y puede llegar a tardar hasta 2 años; durante este tiempo puede haber hemorragia. Asimismo, la radiocirugía es menos eficaz en las MAV de más de 2 cm, aproximadamente, de diámetro, que en las MAV más pequeñas.

XERODERMA PIGMENTOSO

El xeroderma pigmentoso (XP) constituye un grupo de trastornos neurocutáneos infrecuentes, caracterizados por su susceptibilidad a las lesiones cutáneas inducidas por el sol y al deterioro neurológico variable, pero clásicamente progresivo. El XP se hereda con carácter autosómico recesivo, y se produce en 1/30.000 hasta 1/250.000 personas o incluso más. Se observa con mayor frecuencia en Japón y Egipto que en Estados Unidos y países de Europa. Se han asociado varias mutaciones génicas que afectan a la reparación de escisión de nucleótidos y a la transcripción del ADN con el XP y síndromes relacionados, como el síndrome de Cockayne, la tricotiodistrofia y el síndrome de DeSanctis-Cacchione.

Grupos de complementación

El análisis de complementación ha sido importante para conocer las bases genéticas del XP. Si se funden dos tipos celulares concretos con diferentes alteraciones metabólicas, la célula producida puede funcionar normalmente. Se dice que estos dos tipos celulares están en diferentes grupos de complementación y, presumiblemente, tienen una base genética diferente. En el XP se han identificado ocho grupos de complementación (XP-A hasta XP-G y un grupo variante). Aunque pueden hacerse algunas correlaciones generales genotipo-fenotipo entre esos grupos de complementación, existe bastante superposición clínica entre los grupos (Copeland et al, 1997). Los grupos de complementación XP-A, XP-C y XP-D son los más frecuentes en la bibliografía publicada; el XP-A predomina en Japón, pero no es frecuente en Estados Unidos. El gen ligado a este grupo se denomina *XPAC* y se ha localizado en el cromosoma 9q34. La función de la proteína *XPAC* no se ha aclarado completamente, pero se halla implicada en la reparación del nucleótido escindido. Se han descrito solamente unos pocos

pacientes con XP-B, pero se ha clonado el gen responsable (*XPBC*). El gen *XPBC* se localiza en el cromosoma 2q21 y codifica para una proteína que es un componente del factor de transcripción basal TFIIF/BTF2. Esta proteína ayuda a regular la iniciación de la transcripción del ADN y la reparación de la escisión del nucleótido.

La complementación del grupo C está producida por mutaciones en el gen *XPCC*, localizado en el cromosoma 3p25.1. Generalmente, los pacientes con XP-C no presentan disfunción neurológica prominente. El gen *XPCC* codifica una proteína implicada en la reparación global del genoma, aunque su papel exacto todavía no se conoce. La complementación del grupo D es el tercer grupo más frecuente de complementación. La disfunción neurológica de leve a grave es característica de las alteraciones. El gen asociado con el XP-D se halla en el cromosoma 9q 13. El producto del gen en el XP-D es un componente de TFIIF/BTF2, lo mismo que lo es en el XP-B, y de acuerdo con ello, el XP-B y el XP-D presentan características clínicas similares. El grupo complementario E (XP-E) es poco frecuente, y se asocia con síntomas neurológicos y cutáneos leves. El gen XP-E no se ha localizado con precisión, y no se ha determinado la función de su proteína asociada, la XPEC. Los síntomas neurológicos no han sido descritos en los pacientes de los grupos de complementación F o G, ni en el grupo variante.

Síndromes relacionados

El síndrome de De Sanctis-Cacchione es una variante del XP en la que los pacientes presentan un déficit cognitivo grave y progresivo, enanismo e hipoplasia gonadal. La *tricotodistrofia* y los síndromes similares se han adscrito a los grupos de complementación B y D de XP. Los pacientes con tricotodistrofia tienen el pelo y las uñas quebradizos por el déficit de azufre de las proteínas de la matriz, ictiosis y retraso mental. Los pacientes con fotosensibilidad (P), ictiosis (I), pelo quebradizo (B), retraso mental (I), posiblemente fertilidad disminuida (D) y retraso de estatura (S) encajan en el síndrome PIBI (D)S. Los estudios de reparación del ADN en los pacientes con tricotodistrofia muestran una disminución de la síntesis de reparación del ADN inducida por radiación ultravioleta, y un paciente ha sido asignado al XP-D. Una variante de la tricotodistrofia es el síndrome de Tay, en el que son características las uñas displásicas y la falta de tejido graso subcutáneo. También es característico de este trastorno el bajo peso al nacer, la talla baja y el retraso mental.

El síndrome de Cockayne combina sensibilidad cutánea a la luz solar, enanismo, retraso mental, microcefalia, caries dental, neuropatía periférica y sordera neurosensorial. Los signos combinados de XP y síndrome de Cockayne en los grupos de complementación XP-B, XP-D y XP-G indican que existe una heterogeneidad clínica considerable y una superposición fenotípica en los subgrupos de estos grupos de complementación. El caso de un paciente con signos clínicos de XP, pero con asignación al grupo de complementación de Cockayne, pone de relieve la estrecha relación entre el síndrome de Cockayne y el XP (SC-B) (Itoh et al, 1996).

La tricotodistrofia puede manifestarse con ictiosis congénita (bebé colodión), aunque los principales signos son la ictiosis persistente de cuero cabelludo, tronco, palmas y plantas.

Rasgos cutáneos y oculares

Los rasgos cutáneos y oculares del XP se producen, principalmente, por la exposición a la luz ultravioleta (Tabla 69.8). Habitualmente, en el XP, el comienzo de los síntomas cutáneos es muy precoz; la media

TABLA 69.8

Rasgos cutáneos y oculares del xeroderma pigmentoso

RASGOS CUTÁNEOS

Sensibilidad a la luz solar
Pecas
Atrofia
Xerosis y descamación
Telangiectasias
Queratosis actínica
Angioma
Queratoacantoma
Fibroma
Tumores malignos
Carcinoma basocelular
Carcinoma espinocelular
Melanoma
Fibrosarcoma

RASGOS OCULARES

Párpados
Atrofia que conlleva la pérdida de pestañas, ectropion, entropion
Neoplasia
Conjuntiva
Conjuntivitis
Lesiones inflamatorias, como pinguécula
Pigmentación, telangiectasia, sequedad
Simblefaron, nódulos inflamatorios
Neoplasia
Córnea
Queratitis por exposición que conlleva la opacidad corneal, sequedad, ulceración, cicatrices y vascularización
Neoplasia
Iris
Iritis, sinequias, atrofia

de edad de comienzo de estos síntomas es de 1-2 años, clásicamente con pecas o eritema y formación de ampollas tras la exposición al sol. Casi la mitad de los pacientes notificados han desarrollado lesiones cutáneas malignas, con una media de edad de la primera neoplasia cutánea de tan sólo 8 años. Se estima que la incidencia de carcinoma basocelular o espinocelular es 4.800 veces superior a la que se observa en la población general de Estados Unidos. Los lactantes de piel clara desarrollan eritema y ampollas tras la exposición, incluso breve, al sol. La exposición al sol también induce la formación prominente de máculas (pecas o lentigos solares), con agrandamiento y coalescencia con el tiempo. En años posteriores, se desarrollan telangiectasias y atrofia epidérmica y dérmica, y la piel se vuelve seca. También se describen queratosis actínica, angiomas, queratoacantomas y fibromas. Los tejidos oculares son particularmente susceptibles a la lesión ultravioleta. En pacientes con XP son frecuentes la queratitis y la conjuntivitis con fotofobia. La atrofia de los párpados da lugar a la pérdida de las pestañas, y a ectropión o entropión. Las neoplasias de los párpados, la conjuntiva y la córnea incluyen carcinoma espinocelular, epiteloma y carcinoma basocelular y melanoma. La punta de la lengua, las encías y el paladar también son sensibles a la exposición solar.

Mucho de lo que se sabe acerca de los hallazgos neurológicos en el XP proviene de los estudios de pacientes de Japón con XP-A. La investigación indica que la gravedad de los síntomas neurológicos

se relaciona con mutaciones concretas dentro del gen *XPAC*, y presumiblemente también es cierto en otros tipos de XP (Maeda et al, 1995). Los síntomas neurológicos principales en el XP-A son la demencia progresiva, la pérdida auditiva neurosensorial, el temblor, la coreo-atetosis y la ataxia. La demencia progresiva se inicia en los pacientes con XP-A durante los años preescolares, y las puntuaciones del CI después de los 10 años de edad son invariablemente inferiores a 50. La pérdida auditiva neurosensorial tiene un comienzo más tardío, pero la mayoría de los pacientes mayores de 10 años presentan dificultades de audición. Los signos cerebrosos se desarrollan aproximadamente a la vez que la pérdida auditiva. Existe microcefalia en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Los estudios de EEG muestran, muy a menudo, un enlentecimiento generalizado, pero, ocasionalmente, se observan descargas de ondas lentas focales y puntas focales. Una característica prominente es la neuropatía periférica, que puede iniciarse en la primera década de la vida. Los reflejos tendinosos profundos se hallan ausentes en casi todos los pacientes mayores de 6 años. Las velocidades de conducción en los nervios motores son normales desde los primeros 3 años de vida, pero hacia los 6 años ya se han hecho lentas. De forma similar, todos los pacientes mayores de 6 años tienen velocidades de conducción en los nervios sensitivos ausentes o prolongadas. La electromiografía muestra un patrón neuropático, con potenciales de la unidad motora grandes, prolongados, polifásicos y con recuperación incompleta de las unidades motoras. La biopsia del nervio puede mostrar una disminución, dependiente de la edad, de fibras mielinizadas, que se asocia rara vez con degeneración axonal aguda, regeneración axonal escasa, atrofia axonal escasa y unas pocas formaciones en bulbo de cebolla. Esos hallazgos son coherentes con un proceso neuropático.

El tejido neural está protegido del daño al ADN inducido por la luz del sol, de modo que la causa de la degeneración en los pacientes con XP está por explicar. La alta frecuencia de síntomas neurológicos en el XP-B y el XP-D, pero no en el XP-C, XP-D, XP-G y en el grupo variante, apoya la idea de que una causa de disfunción neurológica en el XP puede ser la disfunción de la transcripción del ADN, más que la reparación de la escisión de nucleótido. Los déficits en la reparación de la escisión pueden estar muy relacionados con la susceptibilidad al cáncer de piel. Además, trabajos recientes sugieren que la lesión neurológica en el XP está producida, por lo menos parcialmente, por reparación defectuosa de las lesiones que están producidas en las células nerviosas por especies de oxígeno reactivo generadas como subproductos de metabolismo oxidativo activo. Específicamente, dos lesiones oxidativas principales del ADN, la 8-oxoguanina y la timina glicol, son escindidas del ADN, in vitro, por el mismo sistema enzimático responsable de la eliminación de los dímeros de pirimidina y otros aductos de ADN.

Tratamiento

Como se ha indicado en la exposición previa, la vigilancia del cáncer y la evitación de factores precipitantes son los aspectos más importantes del seguimiento sanitario de los pacientes con XP. Existe optimismo acerca de la terapia genética para reducir el riesgo de cáncer y, quizá, mejorar los resultados neurológicos. Los estudios in vitro dan esperanzas de que los retrovirus recombinantes puedan transferir y estabilizar la expresión de los genes humanos de reparación del ADN a las células XP para corregir la reparación defectuosa del ADN que se observa en este trastorno (Zeng et al, 1997), pero dicha tecnología se halla en mantillas. Se ha utilizado el vector retroviral recombinante LXSX para

transferir ADNc de XP-A, XP-B y XP-C humanos a los fibroblastos primarios e inmortalizados obtenidos de pacientes con XP-A, XP-B y XP-C. Después de la transducción, se vigiló la corrección completa de las deficiencias en la reparación del ADN y la expresión funcional de los transgenes mediante la supervivencia a la luz ultravioleta, la síntesis no programada de ADN, la recuperación de la síntesis de ARN e inmunotransferencia (*Western blot*). En un estudio similar, se clonó el ADNc de XP-F en plásmido vector de expresión en mamíferos, y se introdujo en las células del grupo F del XP (XP-F). Las células XP-FR2 expresaban un nivel elevado de proteína XP-F y proteína ERCC1. Mostraban resistencia a la luz ultravioleta comparable a las células humanas sanas, y tenían niveles normales de síntesis no programada de ADN inducida por luz ultravioleta, y capacidad normal para eliminar los subproductos de ADN. Esto demuestra que el defecto de reparación de la escisión de nucleótidos en las células XP-F se corrige completamente mediante la expresión en exceso de tan sólo el ADNc de XP-F.

Bibliografía

- Au, K. S., Williams, A. T., Roach, E. S., et al. 2007, Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States, *Genet Med*, vol. 9, pp. 88-100
- Bodensteiner, J., & Roach, E. S. 1998, *Sturge-Weber Syndrome*, Sturge-Weber Foundation, Mt. Freedom, NJ
- Byrd, S. E., Darling, C. F., Tomita, T., et al. 1997, MR imaging of symptomatic neurocutaneous melanosis in children, *Pediatr Radiol*, vol. 27, pp. 39-44
- Carson, B. S., Javedan, S. P., Freeman, J. M., et al. 1996, Hemispherectomy: a hemidecortication approach and review of 52 cases, *J Neurosurg*, vol. 84, pp. 903-911
- Cavallari, V., Ussia, A. F., Siragusa, M., & Schepis, C. 1996, Hypomelanosis of Ito: electron microscopical observations on two new cases, *J Dermatol Sci*, vol. 13, pp. 87-92
- Chen, F., Kishida, T., Yao, M., et al. 1995, Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype, *Hum Mutat*, vol. 5, pp. 66-75
- Choyke, R. L., Glenn, G. M., Walther, M. M., et al. 1995, von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features, *Radiology*, vol. 194, pp. 629-642
- Copeland, N. E., Hanke, C. W., & Michalak, J. A. 1997, The molecular basis of xeroderma pigmentosum, *Dermatol Surg*, vol. 23, pp. 447-455
- Crowe, C. A., Schwartz, S., Black, C. J., & Jaswaney, V. 1997, Mosaic trisomy 22: a case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes, *Am J Med Genet*, vol. 71, pp. 406-413
- Curatolo, R. 1996, Neurological manifestations of tuberous sclerosis complex, *Child Nerv Syst*, vol. 12, pp. 515-521
- Dabora, S. L., Jozwiak, S., Franz, D. N., et al. 2001, Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs, *Am J Hum Genet*, vol. 68, pp. 64-80
- DeDavid, M., Orlow, S. J., Provost, N., et al. 1996, Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis, *J Am Acad Dermatol*, vol. 35, pp. 529-538
- Dodge, N. N., & Dobyns, W. B. 1995, Agenesis of the corpus callosum and Dandy-Walker malformation associated with hemimegalencephaly in the sebaceous nevus syndrome, *Am J Med Genet*, vol. 56, pp. 147-150
- Ewalt, D. E., Sheffield, E., Delgado, M. R., & Roach, E. S. 1998, Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex, *J Urol*, vol. 160, pp. 141-145
- Ewalt, D. H., Diamond, N., Rees, C., et al. 2005, Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex, *J Urol*, vol. 174, pp. 1764-1766
- Franz, D. N., Leonard, J., Tudor, C., et al. 2006, Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex, *Ann Neurol*, vol. 59, pp. 490-498

- Friedman, J. M., & Birch, P. H. 1997, Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients, *Am J Med Genet*, vol. 70, pp. 138-143
- Gatti, R. A. 1995, Ataxia-telangiectasia, *Dermatol Clin*, vol. 13, pp. 1-6
- Geller, T. J., Pan, Y., & Martin, D. S. 1997, Early neuroradiologic evidence of degeneration in Menkes' disease, *Pediatr Neurol*, vol. 17, pp. 255-258
- Gutmann, D. H., Geist, R. T., Xu, H. M., et al. 1998, Defects in neurofibromatosis 2 protein function can arise at multiple levels, *Hum Mol Genet*, vol. 7, pp. 335-345
- Hager, C. M., Cohen, P. R., & Tschen, J. A. 1997, Segmental neurofibromatosis: case reports and review, *J Am Acad Dermatol*, vol. 37, pp. 864-869
- Hamano, K., Kuga, T., Takahashi, M., et al. 1998, The lack of type III collagen in patients with aneurysms and an aortic dissection, *J Vase Surg*, vol. 28, pp. 1104-1106
- Happle, R. 1995, Epidermal nevus syndrome, *Semin Dermatol*, vol. 14, pp. 111-121
- Itoh, T., Cleaver, J. E., & Yamaizumi, M. 1996, Cockayne's syndrome complementation group B associated with xeroderma pigmentosum phenotype, *Hum Genet*, vol. 97, pp. 176-179
- Ivker, R., Resnick, S. D., & Skidmore, R. A. 1997, Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets, precocious puberty, and the epidermal nevus syndrome, *Arch Dermatol*, vol. 133, pp. 1557-1561
- Johnson, D. W., Berg, J. N., Baldwin, M. A., et al. 1996, Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2, *Nat Genet*, vol. 13, pp. 189-195
- Jozwiak, S., Goodman, M., & Lamm, S. H. 1998, Poor mental development in TSC patients: clinical risk factors, *Arch Neurol*, vol. 55, pp. 379-384
- Kaler, S. G., Das, S., Levinson, B., et al. 1996, Successful early copper therapy in Menkes disease associated with a mutant transcript containing a small in-frame deletion, *Biochem Mol Med*, vol. 57, pp. 37-46
- Kim, O. H., & Suh, J. H. 1997, Intracranial and extracranial MR angiography in Menkes disease, *Pediatr Radiol*, vol. 27, pp. 782-784
- Le Saux, O., Urban, Z., Tschuch, C., et al. 2000, Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum, *Nat Genet*, vol. 25, pp. 223-227
- Maeda, T., Sato, K., Minami, H., et al. 1995, Chronological difference in walking impairment among Japanese group A xeroderma pigmentosum (XP-A) patients with various combinations of mutation sites, *Clin Genet*, vol. 48, pp. 225-231
- Maher, E. R., & Kaelin, W. G. J. 1997, von Hippel-Lindau disease, *Medicine*, vol. 76, pp. 381-391
- Maria, B. L., Neufeld, J. A., Rosainz, L. C., et al. 1998, High prevalence of bihemispheric structural and functional defects in Sturge-Weber syndrome, *J Child Neurol*, vol. 13, pp. 595-605
- Menor, F., Marti-Bonmati, L., Arana, E., et al. 1998, Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings, *Eur J Radiol*, vol. 26, pp. 121-131
- Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., et al. 1997, Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994, *J Pediatr*, vol. 131, pp. 678-682
- Nehal, K. S., PeBenito, R., & Orlow, S. J. 1996, Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko, *Arch Dermatol*, vol. 132, pp. 1167-1170
- Peterson, L. S., Nelson, A. M., & Su, W. P. D. 1996, Classification of morphea (localized scleroderma), *Mayo Clin Proc*, vol. 70, pp. 1068-1076
- Ritter, M. M., Frilling, A., Crossey, P. A., et al. 1996, Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel-Lindau disease, *J Clin Endocrin Metab*, vol. 81, pp. 1035-1037
- Roach, E. S., DiMario, F. J., Kandt, R. S. & Northrup, H. 1999, Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation, *J Child Neurol*, vol. 14, pp. 401-407
- Roach, E. S., Gomez, M. R., & Northrup, H. 1998, Tuberous sclerosis consensus conference: revised clinical diagnostic criteria, *J Child Neurol*, vol. 13, pp. 624-628
- Roach, E. S., & Miller, V. S. (Eds.). 2004, *Neurocutaneous Syndromes*, Cambridge University Press, London
- Roach, E. S., & Sparagana, S. P. 2004, Diagnosis of tuberous sclerosis complex, *J Child Neurol*, vol. 19, pp. 463-469
- Rotman, G., & Shiloh, Y. 1997, The ATM gene and protein: possible roles in genome surveillance, checkpoint controls and cellular defense against oxidative stress, *Cancer Surv*, vol. 29, pp. 285-304
- Sardanelli, F., Parodi, R. C., Ottonello, C., et al. 1995, Cranial MRI in ataxia-telangiectasia, *Neuroradiology*, vol. 37, pp. 77-82
- Sasaki, Y., Kobayashi, S., Shimizu, H., & Nishikawa, T. 1996, Multiple nodular lesions seen in a patient with neurocutaneous melanosis, *J Dermatol*, vol. 23, pp. 828-831
- Schwartz, U., Goldstein, J. A., & Byers, P. H. 1997, Splicing defects in the COL3A1 gene: marked preference for 5' (donor) splice-site mutations in patients with exon-skipping mutations and Ehlers-Danlos syndrome type IV, *Am J Hum Genet*, vol. 61, pp. 1276-1286
- Siebnner, H. R., Bemdt, S., & Conrad, B. 1996, Cerebrotendinous xanthomatosis without tendon xanthomas mimicking Marinesco-Sjögren syndrome: a case report, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 60, pp. 582-585
- Sparagana, S. P., Delgado, M. R., Batchelor, L. L., & Roach, E. S. 2003, Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex, *Arch Neurol*, vol. 60, pp. 1286-1289
- Struk, B., Neldner, K. H., Rao, V. S., et al. 1997, Mapping of both autosomal recessive and dominant variants of pseudoxanthoma elasticum to chromosome 16p13.1, *Hum Mol Genet*, vol. 6, pp. 1823-1828
- Sujansky, E., & Conradi, S. 1995a, Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children, *J Child Neurol*, vol. 10, pp. 49-58
- Sujansky, E., & Conradi, S. 1995b, Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults, *Am J Med Genet*, vol. 57, pp. 35-45
- Taylor, A. M., Metcalfe, J. A., Thick, J., & Mak, Y. F. 1996, Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia, *Blood*, vol. 87, pp. 423-438
- Torres, O. A., Roach, E. S., Delgado, M. R., et al. 1998, Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis, *J Child Neurol*, vol. 13, pp. 173-177
- Turner, Z., & Horn, N. 1997, Menkes disease: recent advances and new aspects, *J Med Genet*, vol. 34, pp. 265-274
- Vanderhooft, S. L., Francis, J. S., Pagon, R. A., & Smith, L. T. 1996, Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population, *J Pediatr*, vol. 129, pp. 355-361
- van Soest, S., Swart, J., Tijmes, N., et al. 1997, A locus for autosomal recessive pseudoxanthoma elasticum, with penetrance of vascular symptoms in carriers, maps to chromosome 16p. 13.1, *Genome Res*, vol. 7, pp. 830-834
- Weiner, D. M., Ewalt, D. E., Roach, E. S., & Hensle, T. W. 1998, The tuberous sclerosis complex: a comprehensive review, *J Am Coll Surg*, vol. 187, pp. 548-561
- Zacharin, M. 1997, Precocious puberty in two children with neurofibromatosis type 1 in the absence of optic chiasmal glioma, *J Pediatr*, vol. 130, pp. 155-157
- Zeng, L., Quilliet, X., Chevallier-Lagente, O., et al. 1997, Retrovirus-mediated gene transfer corrects DNA repair defect of xeroderma pigmentosum cells of complementation groups A, B and C, *Gene Ther*, vol. 4, pp. 1077-1084

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

*Steven T. DeKosky, Daniel I. Kaufer,
Ronald L. Hamilton, David A. Wolk
y Oscar L. López*

Aproximación general al diagnóstico de la demencia 1868

- Factores históricos 1869
- Evaluación clínica de la demencia 1870

Enfermedad de Alzheimer 1871

- Historia 1871
- Epidemiología 1872
- Manifestaciones clínicas 1872
- Deterioro cognitivo leve 1874
- Exploración neurológica 1875
- Pruebas de laboratorio 1876
- Genética de la enfermedad de Alzheimer 1876
- Neuroimagen 1876
- Patología 1878
- Cambios bioquímicos 1881
- Anomalías de los sistemas neurotransmisores 1882
- Síndrome de Down 1883
- Tratamiento 1883

Demencias frontotemporales 1884

- Manifestaciones clínicas 1885
- Diagnóstico diferencial 1886
- Pruebas de laboratorio 1886
- Patología 1887
- Neuroquímica 1888
- Tratamiento 1888
- Afasias progresivas 1888
- Demencia semántica 1889
- Enfermedad de la motoneurona y degeneración frontotemporal 1889
- Apraxia progresiva 1890

Demencias parkinsonianas 1890

- Visión general 1890
- Síndromes parkinsonianos degenerativos 1891
- Enfermedad de Parkinson con demencia 1892

Demencia con cuerpos de Lewy 1892

- Neuroimagen funcional 1893
- Manifestaciones neuropatológicas 1894
- Tratamiento farmacológico 1894

Parálisis supranuclear progresiva 1895

- Manifestaciones clínicas 1895
- Características patológicas 1896
- Tratamiento farmacológico 1896

Degeneración corticobasal 1896

- Atrofia multisistémica 1897
- Parkinsonismo farmacológico 1897
- Parkinsonismo vascular y demencia 1897
- Hidrocefalia de presión normal 1898

Trastornos parkinsonianos metabólicos 1898

Deterioro cognitivo vascular 1899

- Historia y antecedentes 1899
- Epidemiología 1900
- Lesiones de la sustancia blanca (leucoaraiosis) y enfermedad vascular 1901
- Demencia vascular cortical y subcortical 1902
- Demencia vascular subcortical 1903
- Tamaño de la lesión e infartos localizados estratégicamente 1904
- Tratamiento de la demencia vascular 1904
- Angiopatía amiloide cerebral 1904
- Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía 1906
- Trastornos del tejido conjuntivo y vasculitis 1906
- Otros trastornos vasculares 1906

Demencia asociada con enfermedades infecciosas 1906

- Demencia por el virus de la inmunodeficiencia humana 1906
- Otras infecciones víricas 1907
- Otras infecciones 1908
- Otras infecciones bacterianas 1909
- Infecciones helmínticas 1909

Otras demencias 1909

- Enfermedades por priones 1909
- Causas metabólicas de demencia 1914

El ritmo de conocimiento de las demencias ha aumentado notablemente en los últimos 25 años. Se han realizado grandes colaboraciones multicéntricas para estudiar el diagnóstico, la evolución y el tratamiento de las demencias, y se han propuesto, evaluado y revisado criterios clínicos estandarizados para las diferentes demencias. Estos criterios reflejan el principio fundamental de que las demencias pueden definirse por su patrón concreto de síntomas cognitivos y de otro tipo, junto con uno o más sustratos patológicos. Por tanto, los perfiles clínicos característicos ayudan a identificar entidades como la enfermedad de Alzheimer (EA), las demencias frontotemporales (DFT) y la demencia con cuerpos de Lewy (DC Lewy), aunque puede existir

una superposición clínica y patológica entre estos trastornos. Los estudios epidemiológicos de la cognición en poblaciones de ancianos y los avances tecnológicos en genética, neuroimagen, química proteica e inmunohistología se han combinado para proporcionar nuevas perspectivas sobre las bases clínica y patológica del deterioro cognitivo. A la estela de estos avances, la demencia ha surgido como una «especialidad» distinta en neurología y neuropsiquiatría geriátrica. Es necesario un mayor conocimiento de las demencias y de los tratamientos eficaces de estos trastornos para estudiar el gran aumento de la prevalencia de las demencias seniles previsto en este siglo. Con respecto a las demencias neurodegenerativas, cada vez más pruebas apun-

tan a una alteración del procesamiento y un plegamiento erróneo de las proteínas celulares específicas como mecanismo patológico común.

En el año 2001, el Practice Parameters Subcommittee de la American Academy of Neurology publicó un resumen de las directrices de la medicina basada en la evidencia para la detección precoz, el diagnóstico y el tratamiento de las demencias (Knopman et al, 2001; Doody et al, 2001; Petersen et al, 2001). Estas directrices ofrecían recomendaciones básicas para evaluar la demencia progresiva y la propuesta de directrices para el diagnóstico y el tratamiento, con opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. Se recomendaron los criterios diagnósticos actualmente utilizados para la EA (NINCDS/ADRDA Criteria [National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association]) y la demencia (del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* [DSM-III-R] de la American Psychiatric Association); en la Tabla 70.1 se exponen criterios más recientes para el diagnóstico de la demencia, del DSM-IV. Debe observarse que, a pesar de necesitar el requisito de deterioro de la memoria para constituir una demencia, según los criterios del DSM-IV, la alteración de la memoria no es un síntoma precoz en algunas formas de demencia. La European Federation of Neurological Societies también ha establecido directrices para el diagnóstico y el tratamiento de las demencias (Waldemar et al, 2000). Una evaluación minuciosa de los pacientes que acuden a la consulta, incluso a la del especialista, por demencia puede identificar trastornos tratables y reversibles en el 20% de los casos (Hejl et al, 2002).

La atención a una detección más precoz de la demencia, especialmente de la EA, ha llevado a intentar definir las manifestaciones más tempranas de la afectación cognitiva, el denominado *deterioro cognitivo leve* (DCL), antes de que estos cambios cumplan los criterios de demencia (Petersen et al, 2001). El DCL como entidad clínica ha evolucionado para incluir múltiples formas con diversas definiciones que todavía se están modificando y mejorando. No obstante, el DCL es un objetivo cada vez más importante de la investigación y la atención clínica para identificar la enfermedad precoz, especialmente la EA y el deterioro cognitivo vascular, e iniciar intervenciones terapéuticas para prevenir o retrasar el deterioro.

TABLA 70.1

Criterios de demencia del DSM-IV

- Desarrollo de múltiples déficits cognitivos que incluyen deterioro de la memoria y por lo menos uno de los siguientes:
 - Afasia
 - Apraxia
 - Agnosia
 - Alteración del funcionamiento ejecutivo
- Los déficits cognitivos deben cumplir los siguientes criterios:
 - Ser suficientemente graves como para producir un deterioro del funcionamiento laboral o social
 - Representar el descenso de un nivel superior de funcionamiento previo
- El diagnóstico no debería hacerse si los déficits cognitivos se producen exclusivamente durante la evolución de un *delirium*. Sin embargo, *delirium* y demencia pueden diagnosticarse ante la presencia a veces de demencia, cuando no existe *delirium*
- La demencia puede relacionarse etiológicamente con una patología médica general, con los efectos persistentes de un abuso de sustancias (como exposición a toxinas) o con una combinación de estos factores

APROXIMACIÓN GENERAL AL DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA

Las manifestaciones esenciales de la demencia son la afectación adquirida y persistente de múltiples dominios cognitivos que son lo suficientemente graves como para interferir en el funcionamiento de la vida diaria (DSM-IV) (v. Tabla 70.1). Esta definición contrasta con el *delirium* o los estados confusionales agudos (ECA) que se distinguen principalmente por los déficits o fluctuaciones predominantes en el proceso de atención. Aunque los síndromes de demencia *tienden* a ser crónicos, progresivos e irreversibles y los ECA *tienden* a ser agudos a subagudos, fluctuantes y reversibles, estas distinciones son más relativas que absolutas. En general, las alteraciones tóxicas, metabólicas u otras alteraciones fisiológicas sistémicas tienen más probabilidades de ofrecer por lo menos una ventana de reversibilidad de la que actualmente carecen los síndromes neurodegenerativos o cerebrovasculares asociados con la demencia. La afectación cerebral asociada con la demencia puede hacer que el paciente sea más vulnerable a los factores que producen *delirium*, poniendo de relieve el desafío clínico debido a la combinación de demencia y ECA superpuesto, y la necesidad de una evaluación completa de trastornos etiológicos potencialmente reversibles. La evaluación cuidadosa de las personas transferidas por demencia, incluso en clínicas de especialidades, puede identificar trastornos tratables o reversibles hasta en el 20% de casos (Hejl et al, 2002).

La distinción entre deterioro cognitivo asociado con un trastorno cerebral subyacente de síntomas cognitivos potencialmente reversibles (p. ej., asociados con la depresión), con frecuencia exige una evaluación continua, con pruebas diagnósticas adecuadas y quizás el tratamiento con un antidepresivo. El inicio súbito de cambios del pensamiento en relación temporal con un factor de estrés psicológico, poco esfuerzo en las pruebas cognitivas (especialmente, con tareas exigentes) y signos neurovegetativos evidentes, como insomnio y anorexia, son característicos del deterioro cognitivo asociado con la depresión. El deterioro cognitivo inducido por fármacos que se produce por el uso de anticolinérgicos, sedantes-hipnóticos (p. ej., benzodiazepinas) o analgésicos opiáceos es habitual en los ancianos y puede causar o contribuir en grado variable a los síntomas de demencia o DCL. Una asociación temporal entre el inicio de los síntomas cognitivos y el inicio o aumento de las dosis de estos fármacos debería comportar la retirada de cualquier medicamento potencialmente perjudicial. El diagnóstico exacto de la demencia suele requerir un abordaje sistemático, longitudinal y, en muchos casos, la adición o delección terapéutica dirigida. Múltiples factores etiológicos son comunes, y la búsqueda de patologías potencialmente reversibles o modificables debe hacerse con rigor y atentamente.

Históricamente, la demencia se ha clasificado como de tipo cortical y de tipo subcortical, aunque esta dicotomía es más válida heurística que anatómica. El concepto de *demencia subcortical* se ha tomado para establecer una clara distinción entre patología cortical y subcortical, pero en ambos casos se encuentran cambios patológicos. No siempre puede establecerse una clara distinción clínicamente y, en algunos trastornos (p. ej., DC Lewy) y cuando coexisten demencia y *delirium*, pueden existir los dos patrones. A pesar de estas limitaciones, la distinción entre cortical y subcortical puede ayudar en el diagnóstico diferencial y la evaluación subsiguiente (Tabla 70.2).

TABLA 70.2 Características de la demencia cortical y subcortical

CARACTERÍSTICA	DEMENCIA SUBCORTICAL	DEMENCIA CORTICAL
Lesión funcional primaria	Procesado de la información alterado	Déficits específicos del dominio (afasia, apraxia, agnosia)
Velocidad de cognición	Lenta	Normal
Déficit de memoria	Recuperación (recuerdo ayudado por señales y reconocimiento)	Codificación/conservación (mala memoria de reconocimiento)
Síntomas neuropsiquiátricos	Apatía, depresión	Depresión menos común
Alteraciones motoras	Disartria, extrapiramidales	Infrecuente, <i>gegenhalten</i>
Patología	Cambios importantes en el cuerpo estriado y el tálamo	Cambios importantes en áreas de asociación cortical
Ejemplo de demencia	Parálisis supranuclear progresiva	Enfermedad de Alzheimer

Factores históricos

Existen pocas pruebas definitivas para diagnosticar los trastornos demenciales, de forma que la piedra angular del diagnóstico diferencial es la información histórica fiable relacionada con el inicio, la evolución o las manifestaciones asociadas de la disfunción cognitiva. Los déficits cognitivos de memoria, conocimiento y criterio con frecuencia interfieren en la autonotificación, haciendo que sea crucial disponer de una fuente fiable que proporcione una información histórica exacta. La historia exhaustiva debe determinar las manifestaciones iniciales, el modo de inicio y la evolución (Tabla 70.3).

El inicio insidioso y la progresión gradual caracterizan clásicamente a trastornos degenerativos como causa de demencia, mientras que el inicio súbito o temporal levanta sospechas de una enfermedad neurológica médica asociada (p. ej., ictus o tumor), circunstancias vitales extenuantes o cambios de medicación. Sin embargo, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se asocia clásicamente con una evolución rápidamente progresiva durante un período de meses desde el inicio de los síntomas hasta la muerte. La EA se presenta de forma característica con un deterioro de la memoria reciente, combinado con grados variables de disfunción del lenguaje, visuoespacial y ejecutiva. Las alteraciones iniciales aisladas de estos dominios cognitivos o los cambios iniciales predominantes de la conducta o del estado psicológico justifican la consideración de diagnósticos alternativos, especialmente enfermedad vascular cerebral, lesión de masa o degeneración cortical focal.

La expresión clínica y la importancia clínica de la demencia vienen moduladas por la edad, el bagaje cultural, el nivel de estudios y las exigencias sociales y laborales impuestas. La identificación de cambios de un nivel previo de patrones de conducta funcionantes o alterados puede ayudar a distinguir déficits clínicos leves importantes para el diagnóstico. También es importante identificar factores de riesgo asociados con la enfermedad vascular cerebral o la predisposición familiar a trastornos demenciales específicos, especialmente en los individuos más jóvenes. Los signos motores extrapiramidales predominantes se asocian con síndromes de demencia parkinsoniana, pero también pueden reflejar una demencia por enfermedad vascular cerebral o hidrocefalia de presión normal. Otros factores que se deben tener en cuenta como posibles etiologías de demencia o factores concomitantes que exacerban su expresión son las enfermedades médicas concurrentes, los antecedentes de lesiones neurológicas y las alteraciones primarias del sueño.

TABLA 70.3

Componentes históricos en la evaluación de la demencia

MANIFESTACIONES INICIALES

Memoria reciente alterada (se repite, olvida lo que ha oído o leído, coloca cosas erróneamente)
Toma pocas decisiones, opinión o resolución de problemas, disminución de las aptitudes organizativas
Dificultad para aprender nuevas tareas o realizar tareas rutinarias
Problemas para administrar el dinero (cuadrar el talonario, olvidarse de pagar facturas) o para realizar tareas domésticas
Dificultad para expresarse (encontrar palabras) o participar en una conversación
Perdersen zonas familiares, olvidar caminos conocidos mientras conduce
Cambio de personalidad (apático, desinhibido), del estado de ánimo (triste, Irritable) o de la conducta (raro o extraño)

FACTORES TEMPORALES

Modo de inicio (agudo, subagudo, insidioso)
Evolución (estática, progresiva, mejoría con el tiempo, fluctuante)

FACTORES INDIVIDUALES

Bagaje cultural
Nivel de estudios
Exigencias sociales/laborales (y cambios producidos por los síntomas)
Circunstancias de la vida (sociales, económicas, laborales, planes de vida)
Características de la personalidad premórbidas

FACTORES HEREDITARIOS

Factores de riesgo familiares (ictus, hipertensión, diabetes mellitus)
Genéticos: antecedentes familiares indicativos de una herencia autosómica dominante o varios casos en la familia indicativos de una enfermedad familiar no asociada con una mutación (p. ej., enfermedad de Alzheimer asociada con apolipoproteína E4)

ENFERMEDADES MÉDICAS/NEUROLÓGICAS

Enfermedades médicas generales (hipotiroidismo, hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía)
Enfermedades neurológicas (ataques isquémicos transitorios, ictus, epilepsia, síncope, traumatismo craneal)
Manifestaciones motoras asociadas (temblor, alteraciones de la marcha, problemas del habla/deglución, ataxia)
Alteraciones del sueño (apnea del sueño, insomnio, trastorno del movimiento asociado al sueño)

Evaluación clínica de la demencia

Evaluación cognitiva

El objetivo principal de un examen cognitivo de cribado es documentar objetivamente los déficits cognitivos que se han deducido a partir de la historia o del problema principal. Las estrategias que comportan una combinación de pruebas informales y formales pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad. Las evaluaciones estandarizadas, como el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al, 1975) proporcionan un sondeo breve, centrado en los dominios cognitivos afectados con mayor frecuencia en la EA. Sin embargo, reducir la suma de la actividad mental a una puntuación resumen de 0 a 30 ofrece una medida relativamente bruta. Además, el MMSE, aunque aceptado y ampliamente utilizado, no tiene un dominio de la función ejecutiva, por lo que es menos sensible a los síntomas del lóbulo frontal, con excepción de la atención simple y compleja (repetir tres palabras y deletrear mundo al revés, respectivamente). Para incrementar estas pruebas de cribado general deben utilizarse selectivamente pruebas adicionales para atención, lenguaje, praxis, funcionamiento visuomotor, pensamiento abstracto y funcionamiento ejecutivo (Tabla 70.4). En concreto, la fluencia en categorías y el dibujo del reloj son dos pruebas simples para estudiar áreas no tan bien evaluadas por el MMSE.

Además de las pruebas cognitivas objetivas, la evaluación cognitiva informal puede aportar información útil respecto a cómo funciona el individuo en el «mundo real». Esta última aproximación también puede ayudar a minimizar la ansiedad que, con frecuencia, acompaña a las evaluaciones cognitivas estructuradas. Puede obtenerse información importante casualmente a partir de respuestas a preguntas simples en cuanto a fluencia de la conversación (fluyente

frente a dubitativo, con esfuerzo o no fluyente), contenido de la información (respuestas imprecisas frente a detalladas); base general de conocimientos (eventos recientes relacionados) e información personalmente importante sobre aficiones, historia laboral y familiar. En concreto, esta última proporciona un denominador común que puede ayudar a desvelar diferencias individuales en educación, bagaje cultural y deseos de someterse a pruebas para proporcionar una evaluación más válida ecológicamente. Idealmente, los síntomas históricos combinados con los datos de pruebas cognitivas formales e informales crean un retrato congruente de puntos fuertes y débiles cognitivos. Deben estudiarse las incongruencias que aparecen por una información histórica inadecuada o por poca colaboración con las pruebas, sopesando la validez relativa de los datos dispares en el equilibrio del criterio clínico. Si es necesario, debe obtenerse la historia adicional de un familiar o amigo informado, o realizar más pruebas neuropsicológicas.

Evaluación neuropsiquiátrica

La demencia se define como una disfunción cognitiva, aunque en la EA, DFT y los DC Lewy los síntomas neuropsiquiátricos predominantes son comunes y pueden acompañar a otros trastornos en diversos grados. La evaluación neuropsiquiátrica desempeña un papel importante en el diagnóstico diferencial entre demencia y alteraciones psiquiátricas primarias, como la depresión mayor. La mayoría de individuos con EA muestran apatía (pérdida de interés o motivación), lo que es importante para distinguirla de la depresión mayor basándose en el afecto neutro y la ausencia de signos vegetativos. Aproximadamente la mitad de los individuos con EA presentan psicosis (alucinaciones o delirium) en algún momento de la enfermedad; otros síntomas habituales son agitación, ansiedad, irritabilidad y conductas

TABLA 70.4 Evaluación cognitiva clínica* (rangos normales)

CARACTERÍSTICA COGNITIVA	MEDIO DE EVALUACIÓN
Memoria de trabajo	Retención de dígitos hacia delante (7 ± 2)
Atención compleja (requiere la manipulación de ítems en la memoria de trabajo)	Retención de dígitos hacia atrás (6 ± 2)
Atención dividida	Meses en orden inverso (15-20 segundos)
Orientación	Hora, localización, datos autobiográficos
Lenguaje	Denominación de confrontación (ítems de alta y baja frecuencia)
	Fluencia verbal (p. ej., ítems de animales, alimentos) (18 ± 6/1 minuto)
	Repetición (secuencias de longitud variable)
	Comprensión (respuestas de sí/no, realizar tareas en varios pasos)
	Leer en voz alta/comprensión
	Escribir frases (espontáneamente, por dictado)
Visuoespacial	Copiar figuras (figuras bidimensionales y tridimensionales)
	Análisis de escenas visuales (describir todo o partes individuales)
	Cortar una línea (colocar una «X» en el centro de una línea horizontal)
	Dibujar un reloj (dibujar la esfera de un reloj con las agujas situadas a las «11 y 10»)
Memoria reciente verbal	Lista de palabras (3-5 palabras): memoria de reconocimiento/inmediata/reciente
	Recordar párrafos
Memoria reciente no verbal	Recordar la copia de figuras
Memoria remota	Eventos históricos (hitos familiares, presidentes recientes)
Conceptualización abstracta	Similitudes (rosa/tulipán, poema/estatua); interpretación de refranes
Praxis	Hacer que el sujeto salude a la bandera, clave un clavo con un martillo
Secuenciación	Secuenciación grafomotora (hacer que el paciente dibuje un patrón alternante simple)
	Gestos de Luria (alternar sucesivamente puño, lado, palma)

*Más detalles respecto a la administración e interpretación en Hodges, J. R. 1994, *Cognitive Assessment for Clinicians*, Oxford, Oxford University Press.

motoras inintencionadas. Es importante prestar atención a estas y a otras manifestaciones concomitantes neuropsiquiátricas de la demencia, porque son componentes tratables del exceso de morbilidad y con frecuencia tienen un gran impacto en la carga para el cuidador y en la necesidad de ingresar en un centro (Kaufer et al, 1998).

La evaluación conductual informal proporciona perspectivas sobre la conducta social (p. ej., pasividad, impulsividad, desinhibición) que puede ser difícil evaluar objetivamente. Al estudiar a un paciente con una alteración de la memoria, calibrar el conocimiento por parte del paciente de sus problemas y el grado de preocupación por los déficits demostrables es un acompañamiento subjetivo importante que puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la EA. Las principales áreas que se deben estudiar durante la evaluación diagnóstica son el estado de ánimo (deprimido, eufórico), el estado vegetativo (comer, dormir), los cambios de la personalidad (apático, desinhibido) y las alteraciones de la percepción (alucinaciones) o del pensamiento (delirium). A pesar del desarrollo de entrevistas estructuradas para la evaluación neuropsiquiátrica de la demencia, su uso está limitado principalmente a la investigación. A partir del Neuropsychiatric Inventory (NPI) se ha desarrollado la versión de un cuestionario breve para la práctica -el Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPIQ)- como examen de cribado clínico para las manifestaciones neuropsiquiátricas habituales de la demencia y su impacto asociado en los cuidadores (Kaufer et al, 2000).

Evaluación de laboratorio

A partir de la metodología basada en la evidencia, las directrices de la AAN para la evaluación diagnóstica de la demencia (Knopman et al, 2001) recomendaban las pruebas de laboratorio rutinarias de cribado sólo para el déficit de vitamina B₁₂ y el hipotiroidismo. En los casos de sospecha clínica, se recomienda realizar otros análisis de sangre, como el cribado de sífilis por la conducta que aumenta el riesgo o la localización en una región endémica. Las pruebas genéticas del genotipo de la apolipoproteína E (apoE) no se recomiendan de forma rutinaria. Un gran estudio realizado en diversos centros de investigación de la demencia demostró que la presencia del genotipo de apoE E4 aumentaba el valor predictivo positivo de diagnosticar una EA en un 4% respecto al diagnóstico realizado sólo clínicamente (90-94%) (Mayeux et al, 1998). Las directrices de la AAN observaban que el estudio de la proteína P-amiloide, tau y de haces del neuropilo (AD7C-NTP) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) no aportó datos suficientes para demostrar un valor superior y más allá de la especificidad y sensibilidad relativamente altas del diagnóstico clínico de la EA. Sin embargo, nuevos estudios que evalúan las funciones diagnósticas o predictivas del P-amiloide y tau o fosfo-tau en el LCR, sugieren la posibilidad de que puedan desempeñar un papel en los casos difíciles, en la confirmación del diagnóstico o en la predicción del desarrollo de EA en los pacientes con DCL. Un nivel bajo de P-amiloide en el LCR, junto con una elevación de tau o fosfo-tau, aumenta la probabilidad de que el paciente tenga una EA (Sunderland et al, 2003); si el paciente presenta un DCL, el patrón sugiere una probabilidad muy alta de desarrollar EA en los próximos 5 años (Hansson et al, 2006).

Neuroimagen

Las directrices de parámetros para la práctica de demencia de la AAN recomiendan realizar una tomografía computarizada (TC) o una resonancia magnética (RM) sin contraste en la mayoría de

casos de demencia (Knopman et al, 2001). Aunque el rendimiento de estas pruebas es relativamente bajo para detectar una lesión cerebral estructural, como una neoplasia o un hematoma subdural del sistema nervioso central (SNC), esta posición está justificada basándose en: 1) minimizar el riesgo de fracaso en la detección de un trastorno potencialmente tratable que requiere una intervención específica, o 2) identificar una comorbilidad, como ictus o cambio isquémico. Diversos estudios han documentado una atrofia del hipocampo o temporal medial mediante métodos volumétricos o planimétricos cuantitativos en pacientes con EA, pero estos métodos no se han probado de forma suficientemente rigurosa como para justificar su uso rutinario. La imagen funcional cerebral con la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) ha identificado patrones específicos de enfermedad de diversas demencias, como alteraciones temporoparietales en la EA, anomalías temporales frontoanteriores en la DFT y anomalías temporoparietoccipitales en la DC Lewy. Aunque los estudios de validación de estos métodos generalmente han mostrado una alta sensibilidad, la especificidad relativamente menor plantea el riesgo de diagnósticos falsos positivos. Es necesario realizar más trabajos para validar estos métodos de forma más rigurosa en centros de investigación, antes de su aplicación más amplia. En particular, la PET es una prometedora herramienta diagnóstica clínica potencialmente útil. El reciente desarrollo de ligandos PET para obtener imágenes de proteínas específicas de placas amiloides (Klunk et al, 2004) o amiloide y ovillos (Small et al, 2006) ofrece la posibilidad de un biomarcador más sensible y específico preclínico (Mintun et al, 2006) o diagnóstico de EA. En concreto, los ligandos específicos del amiloide (v. más adelante en este capítulo) pueden ser útiles para evaluar los efectos neuroprotectores de nuevas terapias antiamiloides en desarrollo.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Historia

A partir de la descripción histórica de una demencia rara en la edad media de la vida, la EA ha pasado a ser un diagnóstico familiar para los médicos y una posibilidad temida por los ancianos y por las personas de mediana edad. El trastorno fue descrito originalmente en 1907 por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer. Una mujer de 51 años desarrolló delirios paranoides, deterioro de la memoria y una afasia progresiva posteriormente. Las notas de Alzheimer sobre el caso fueron descubiertas y publicadas en 1996, añadiendo más detalles a sus hallazgos (Maurer et al, 1997). En la autopsia, Alzheimer observó atrofia y aplicó tinciones de plata recién disponibles que mostraban lo que él denominó *placas seniles*, formadas por neuritis distróficas (ahora denominadas *placas neuríticas* o PN) agrupadas alrededor de lo que posteriormente se mostró como un núcleo central amiloide (de ahí el término más reciente de *placas de amiloide*). Denominó *ovillos neurofibrilares* (ONF) a la tinción intraneuronal intensa en un patrón fibrilar. Krapelin lo denominó posteriormente *enfermedad de Alzheimer*. A mediados del siglo xx, se habían descrito unos 100 casos de esta enfermedad, considerada infrecuente y limitada al grupo de edad presenil (menos de 65 años de edad).

A finales de la década de 1960, Blessed, Tomlinson y Roth, en Newcastle, Reino Unido, demostraron la correlación entre el número de PN de la corteza cerebral y la gravedad del deterioro cognitivo; en