

motoras, así como del entrenamiento motor perceptual (Wilson et al, 2002). Estudios recientes indican que la terapia orientada a las tareas es más eficaz que la orientada al déficit (Polatajko y Cantin, 2006; Wilson, 2005). Los ordenadores pueden facilitar la escritura para los que tienen malas habilidades grafomotoras. A veces las dificultades son suficientes para necesitar la mecanografía de las lecciones y el acceso a alguien que escriba.

Discapacidades visuoespaciales

Características clínicas

A menudo se hace el diagnóstico de discapacidades visuoespaciales en el niño que presenta problemas escolares y en el que se encuentra una gran diferencia entre el CI verbal y el CI manipulativo. Se han desarrollado algunas medidas de detección sistemática (Comoldi et al, 2003) (Tabla 65.13). Las discapacidades visuoespaciales (perceptuales, organizativas, de memoria y motoras) se presentan aisladas o asociadas a otros DA, como DANV (Forrest, 2004) y discalculia (Rourke, 2000). Las discapacidades visuoespaciales pueden ser la causa subyacente de dificultades académicas de lectura, escritura y delecteo, así como con las matemáticas y las ciencias.

Evaluación y etiología

Las dificultades del dominio visuoespacial se evalúan utilizando medidas neuropsicológicas específicas (p. ej., tarea visuomotora, copia

TABLA 65.14

Dibuja una persona: expectativas a diferentes edades

Humpty-Dumpty (cara de huevo) o mejor	50% a los 3 años, 80% a los 3,5 años
Hombre intermedio o mejor	50% a los 4 años, 80% a los 4,5 años
Hombre maduro	50% a los 4,5 años
Persona de 10 partes	a los 5,5 años
14 partes	a los 6,5 años
18 partes	a los 7,5 años
22 partes	a los 8,5 años
26 puntos	a los 9,5 años
30 partes	a los 10,5 años
42 partes	a los 13,5 años

y recuerdo de diseño, memoria de figura, organización espacial y rotación mental). Estudios recientes apuntan a que el déficit de memoria de trabajo visual y espacial se puede disociar en algunos trastornos (p. ej., hidrocefalia) (Mammarella et al, 2003). El ejercicio, fácil de administrar, «dibuja una persona» ofrece al médico una oportunidad para evaluar fácilmente en la consulta habilidades visuoespaciales (Tabla 65.14).

Las discapacidades visuoespaciales son menos estudiadas que otras discapacidades académicas específicas. Las dificultades visuoespaciales son déficits distintivos en síndromes tan genéticamente divergentes como el de Turner, el síndrome de Williams (SW), el síndrome velocardiofacial y la neurofibromatosis (v. Tablas 65.1 y 65.9). El SW es tal vez el mejor estudiado en términos de relacionar los aspectos visuoespaciales con la neuropatología mediante neuroimagen. El SW se asocia con una disminución del volumen cerebral global, en particular en el cerebro y el tronco cerebral, con relativa conservación del volumen del cerebelo y de la circunvolución temporal superior. La proporción entre tejido frontal y tejido posterior (parietal y occipital) es mayor que en los controles. El SW tiene una conservación relativa del volumen de sustancia gris cerebral y una reducción desproporcionada del volumen de sustancia blanca cerebral. Sin embargo, dentro del compartimento del tejido de la sustancia gris cerebral, el lóbulo occipital derecho muestra un exceso de pérdida de volumen (Reiss et al, 2000). Estas últimas características pueden estar detrás de las dificultades visuoespaciales. Hay que destacar que el procesamiento de las caras está conservado en los pacientes con síndrome de Williams.

Tratamiento

El tratamiento de las discapacidades visuoespaciales hace hincapié en el uso de estrategias verbales para superar situaciones que requieren estrategias visuoespaciales. Es importante darse cuenta de que las discapacidades visuoespaciales pueden alterar gravemente la propia percepción del mundo, dificultando tareas insignificantes como circular por los pasillos del instituto. Las percepciones erróneas pueden llevar a graves meteduras de pata sociales.

Discalculia

Características clínicas

La discalculia puede afectar a alguno o a todos los aspectos de las matemáticas, desde los cálculos hasta las conceptualizaciones. La prevalencia de la discalculia es de aproximadamente el 6% (similar

TABLA 65.13

Signos de discapacidades de aprendizaje visuoespacial

1. ¿Puede el niño memorizar fácilmente materiales como nombres, información y poemas?
2. ¿Puede el niño utilizar el espacio disponible al dibujar?
3. ¿Puede el niño utilizar Instrumentos como tijeras, escuadra o regla, que requieren el uso independiente y coordinado de ambas manos?
4. ¿Puede el niño comprender órdenes habladas o textos que implican relaciones espaciales?
5. ¿Puede el niño ejecutar movimientos complejos cotidianos, como atarse los zapatos?
6. ¿Puede el niño mostrar buena comprensión de las relaciones espaciales en cálculo y puede escribir correctamente números en columnas?
7. ¿Tiene buenas capacidades de orientación espacial?
8. ¿Es bueno dibujando?
9. ¿Puede interactuar fácilmente con amigos?
10. ¿Ha alcanzado un buen nivel de aprendizaje lingüístico para su edad?
11. ¿Ha alcanzado un buen nivel de aprendizaje matemático para su edad?
12. ¿Es competente aprendiendo contextos educativos que se basan en habilidades visuoespaciales?
13. ¿Se distrae fácilmente?
14. ¿Está inquieto o hiperactivo con frecuencia?
15. ¿Es un buen observador del ambiente en el que vive?
16. ¿Muestra interés por objetos nuevos y puede ocuparse de ellos?
17. ¿Muestra un buen potencial cognitivo global?
18. ¿Tiene un contexto sociocultural deficiente?

a la de la dislexia y el TDAH) y afecta a ambos sexos por igual. Además, la única diferencia clara de sexo en habilidades matemáticas está en el margen notablemente superior (puntuación superior a 700 en el SAT [*Scholastic Aptitude Test*] de matemáticas del séptimo curso), en el que los niños superan a las niñas en más de 10 a 1. Un síndrome de Gerstmann del desarrollo (desorientación derecha-izquierda, agnosia digital, disgrafía, discalculia y, a veces, apraxia constructiva) está presente en hasta el 2% de los niños en edad escolar. El CI medio de los niños con discalculia suele ser normal; una cuarta parte muestran síntomas de TDAH y aproximadamente una quinta parte son disléxicos. La discalculia es frecuente en niños con DANV (Shalev y Gross-Tsur, 2001).

Evaluación y etiología

Los niños con signos neuropsicológicos de disfunción de ambos hemisferios, derecho e izquierdo, pueden tener discalculia. Ambos grupos tienen problemas similares en las baterías aritméticas, pero los que presentan disfunción del hemisferio izquierdo parecen rendir considerablemente peor en suma, resta, multiplicación compleja y división, y también cometen más errores visuoespaciales (Shalev y Gross-Tsur, 2001). Las pruebas de imagen, al menos en niños con discalculia nacidos pretérmino, indican un predominio de anomalías parietales izquierdas (Grafman y Romero, 2001).

Tratamiento

El refuerzo en matemáticas es adecuado para el niño con dificultades aisladas o con dificultades matemáticas en combinación con otras dificultades de aprendizaje.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Características clínicas

En la práctica, las características que definen al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son la falta de atención, la impulsividad, la distractibilidad y la hiperactividad inadecuadas para la edad cronológica y mental. La Tabla 65.15 define los criterios diagnósticos del DSM-IV. La Tabla 65.16 enumera las características del TDAH en niños en edad preescolar. La exploración física suele ser normal, aunque con signos menores. Son características especialmente frecuentes la sincinesia y los movimientos coreiformes cuando se mantienen extendidos los brazos. El perfil neuropsicológico revela CI normal, pero puntuaciones bajas en las subpruebas de Wechsler del CI que requieren atención o procesamiento rápido: intervalos de dígitos, codificación, aritmética y búsqueda de símbolos. A menudo están comprometidas las medidas de funcionamiento ejecutivo del lóbulo frontal, la capacidad de iniciar, inhibir, mantener y cambiar la atención y también la memoria de trabajo y las habilidades organizativas. En otras palabras, los déficits neuropsicológicos son compatibles con disfunción de los circuitos frontosubcorticales. Sin embargo, esto no parece explicar por completo el TDAH, de ahí la búsqueda de endofenotipos (Castellanos y Tannock, 2002). Los candidatos a déficits centrales incluyen el fallo del control inhibitorio, la disregulación de los sistemas cerebrales que median la recompensa y el coste de la respuesta, y déficits de excitación, activación y control con esfuerzo. Los déficits de excitación y de esfuerzo conducen a déficits cognitivos dependientes del estado y a una visión del TDAH que hace hin-

TABLA 65.15

Criterios para el diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

TDAH con hiperactividad, impulsividad
Juguetea con manos o pies
Abandona el asiento en la clase
Corretea o trepa excesivamente
Tiene dificultades para jugar tranquilamente
A menudo en marcha
Habla excesivamente
Espeta respuestas
Tiene dificultades para esperar su turno
Interrumpe a los demás
TDAH con falta de atención, distraibilidad
Tiene dificultad para mantener la atención
No presta mucha atención a los detalles
No parece escuchar
No sigue adelante
Tiene dificultades para organizar las tareas
Evita emprender tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido
Se distrae fácilmente
Olvidadizo en las actividades diarias

Modificado con permiso de: American Psychiatric Association, 2000, *Diagnostic and Statistical Manual*, 4.ª ed., texto revisado, American Psychiatric Association, Washington, DC.

TABLA 65.16

Signos del trastorno por déficit de atención con hiperactividad preescolar

Mucha actividad
Persistencia deficiente
Problemas de instrucción en grupo
Mala modulación de la conducta
Malas interacciones sociales
Agresividad excesiva
Timidez
Autoritarismo
Impulsividad
«Inmadurez», no se concentra en la tarea
Conducta inadecuada
Improductividad

capié en los problemas para regular las funciones cognitivas en vez de hacerlo en los déficits primarios de cualquier función aislada. Sin embargo, como ninguna teoría neuropsicológica puede explicar por sí sola todas las características del TDAH, las alteraciones neuropsicológicas del trastorno podrían ser heterogéneas y esta heterogeneidad se corresponde probablemente con una heterogeneidad causal (Biederman y Faraone, 2005).

Evaluación y etiología

La prevalencia descrita de TDAH en niños de edad escolar oscila entre el 1 y el 20%. Este amplio margen refleja la ausencia de un marcador biológico del trastorno. La variación de la prevalencia es consecuencia de las diferentes técnicas de determinación: perspectiva de los padres, del niño o del maestro; qué cuestionario diagnóstico

TABLA 65.17 Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Estimulantes	Metilfenidato, dextroanfetamina
Alfa-agonistas	Clonidina, guanfacina
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); antidepresivos tricíclicos; bupropion; trazodona, venlafaxina; duloxetina; inhibidores de la monoaminoxidasa, selegilina
Antimaniacos	Carbonato de litio
Estabilizadores del estado de ánimo	Carbamazepina, sal sódica del ácido valproico, gabapentina
Betabloqueadores	Propranolol, atenolol
Ansiolíticos	Buspirona; clonazepam, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Neurolépticos atípicos	Risperidona y otros
No estimulantes	Atomoxetina, modafinil

Datos de: Swanson, et al (2006) y Biederman y Faraone (2005).

se utilizó; edad en el momento de la determinación (los estándares están más claramente definidos en los niños en edad de ir a la escuela primaria) e incluso del país de estudio (p. ej., hay más TDAH en Estados Unidos que en Reino Unido) (Nass, 2006). Aunque se creía en la recuperación completa del TDAH, ahora se sabe que el TDAH persiste en el 60-70% de los adultos diagnosticados de TDAH en la infancia. Se producen dificultades sociales-emocionales en la vida adulta en el 40-50% (Murphy et al, 2002). Las toxicomanías, en especial el alcoholismo, son un problema frecuente (Wilens et al, 1998). Se producen trastornos psiquiátricos o antisociales graves en el 10%. El TDAH es diagnosticable en niños pequeños y puede ser de 4 a 8 veces más frecuente en hombres que en mujeres. Cuando están afectadas, las mujeres son menos hiperactivas y tienen defectos cognitivos generales más graves.

Hay varias causas médicas de TDAH. El neurólogo pediátrico debe prestar especial atención a su elevada frecuencia en niños que nacieron pretérmino (alrededor del 20%) y a su frecuencia relativamente elevada en pacientes con epilepsia (10-20%) incluso antes de los efectos de la medicación. El TDAH tiene un importante componente genético. La heredabilidad descrita del TDAH oscila entre el 0,1 y el 0,76. Aproximadamente una cuarta parte de los familiares de primer grado de un niño probando con TDAH también tiene o ha tenido TDAH, generalmente el padre o un tío materno. Probablemente hasta un 10% de los niños con TDAH son portadores del gen Tourette, aunque pueden no tener tics. Las niñas con el gen Tourette tienen más a menudo un trastorno obsesivo-compulsivo, mientras que los niños tienen TDAH y tics.

La disfunción dopaminérgica parece ser la base bioquímica del TDAH (Solanto, 2002). Por consiguiente, los estudios genéticos se han centrado en genes candidatos implicados en la transmisión dopaminérgica (genes transportadores de dopamina y receptores de dopamina). Es improbable que existan genes con efectos moderadamente grandes. El receptor D4 de la dopamina (DRD4) ha sido el mejor estudiado y es frecuente en los circuitos fronto-subcorticales implicados en la fisiopatología del TDAH (Sunohara et al, 2000). Hay algunos indicios de que el genotipo influye sobre la respuesta fisiológica a la medicación en el TDAH (Gilbert et al, 2006).

Como era de esperar, la mayoría de las pruebas de imagen estructurales muestran anomalías en las regiones estriales frontales, pero otros han implicado estructuras como el cerebelo y el cuerpo calloso (Durst et al, 2004; Seidman, 2005). Un reciente estudio longitudinal muestra que la plasticidad puede ser significativa en la evolución. Los niños con TDAH muestran un relativo adelgazamiento cortical en regiones importantes para el control de la atención. Los niños con peor

evolución tienen un adelgazamiento «fijo» de la corteza prefrontal medial izquierda, que puede comprometer el circuito atencional anterior y dificultar la mejoría clínica. La normalización del espesor de la corteza parietal derecha en pacientes con una mejor evolución puede representar un cambio cortical compensatorio (Shaw et al, 2006). Las pruebas funcionales de neuroimagen han evaluado el grado de activación cerebral asociado con las tareas neurofisiológicas de atención y de desinhibición. Como la realización de estas tareas es igual en los individuos con TDAH y los individuos control, las diferencias de activación indican diferencias de grupo en los sistemas neurales utilizados para realizar las tareas. Estos estudios son compatibles con los estudios estructurales que localizan las anomalías de la activación cerebral en pacientes con TDAH en los circuitos frontal-subcortical-cerebelosos (Biederman y Faraone, 2005; MTA Cooperative Group, 2004).

Tratamiento

Los fármacos, en particular los psicoestimulantes, son la base del tratamiento (Tabla 65.17). El Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA) ha demostrado, tanto conductualmente como mediante pruebas neuropsicológicas, que los estimulantes funcionan y que funcionan mejor que la modificación de la conducta (Biederman et al, 2006). Aproximadamente el 75% de los niños responden a los estimulantes. Los efectos secundarios limitan el tratamiento (p. ej., pérdida de peso, depresión o irritabilidad de rebote, afecto plano) en el 5-10%. Existen guías para su uso (Greenhill et al, 2002). Ni los tics ni el síndrome de Tourette son contraindicaciones para el uso de estimulantes en el TDAH (Erenberg, 2006). Los trastornos del estado de ánimo o de ansiedad coexistentes afectan a su uso (Brown, 2000). Se debe centrar la atención en la adquisición de habilidades de los padres, en las adaptaciones educativas (más tiempo, lugar separado para las pruebas), en la terapia cognitiva conductual, en la adquisición de habilidades sociales y en la modificación de la conducta. (La modificación de la conducta requiere establecer objetivos, definir el progreso y determinar los incentivos.)

Bibliografía

- Airaksinen, E. M., Matilainen, R., Mononen, T., et al. 2000, A population-based study on epilepsy in mentally retarded children, *Epilepsia*, vol. 41, pp. 1214-1220
- Allin, M., Rooney, M., Cuddy, M., 2006a, Personality in young adults who are born preterm, *Pediatrics*, vol. 117, pp. 309-316

- Allin, M., Rooney, M., Griffiths, T., et al. 2006b, Neurological abnormalities in young adults born preterm, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 495-499
- American Psychiatric Association. 2000, *Diagnostic and Statistical Manual*, 4th ed., text revised, American Psychiatric Association, Washington, DC
- Amitay, S., Ben-Yehudah, G., Banai, K., & Ahissar, M. 2002, Disabled readers suffer from visual and auditory impairments but not from a specific magnocellular deficit, *Brain*, vol. 125, pp. 2272-2285
- Ancel, P., Livinec, F., Larroque, M. B., et al., EPIPAGE Study Group. 2006, Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study, *Pediatrics*, vol. 117, pp. 828-835
- Angélique, D., Hendriks, W., & Kolka, H. 2002, Evidence for magnocellular involvement in the identification of flanked letters, *Neuropsychologia*, vol. 40, pp. 1881-1890
- Ashwal, S., Russman, B. S., Blasco, P. A., et al. 2004, Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology*, vol. 62, pp. 851-863
- Bakker, D. J. 2006, Treatment of developmental dyslexia: a review, *Pediatr Rehabil*, vol. 9, pp. 3-13
- Barkovich, A. J. 2006, MR imaging of the neonatal brain, *Neuroimag Clin North Am*, vol. 16, pp. 117-135, viii-ix
- Baron-Cohen, S. 2002, The extreme male brain theory of autism, *Trends Cogn Sci*, vol. 6, pp. 248-254
- Baron-Cohen, S., Gillberg, C., Greenspan, S., et al. 2001, The core deficits in autism and disorders of relating and communicating, *J Dev Learning Disord*, vol. 5, pp. 1-130
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Lawson, J., et al. 2003, The exact mind, in *Handbook of Cognitive Development*, edited by U. Goswami, London, Blackwell, pp. 491-508
- Barton, J., Cherkasova, M. V., Hefter, R., et al. 2004, Are patients with social developmental disorders prosopagnosic? Perceptual heterogeneity in the Asperger and socio-emotional processing disorders, *Brain*, vol. 127, pp. 1706-1716
- Bauman, M. L., & Kemper, T. L. 2005, Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions, *Int J Dev Neurosci*, vol. 23, pp. 183-187
- Bax, M., Goldstein, M., Rosenbaum, P., et al. 2005, Proposed definition and classification of cerebral palsy, *Dev Med Child Neurol*, vol. 47, pp. 571-576
- Beaton, A., Edwards, R., & Pegg, A. 2006, Dyslexia and across-hands finger localization deficits, *Neuropsychologia*, vol. 44, pp. 326-334
- Bhutta, A. T., & Anand, K. J. 2001, Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes, *Trends Neurosci*, vol. 24, pp. 129-132
- Biederman, J., Amsten, A. F., Faraone, S. V., et al. 2006, New developments in the treatment of ADHD, *J Clin Psychiatry*, vol. 67, pp. 148-159
- Biederman, J., & Faraone, V. 2005, ADHD, *Lancet*, vol. 366, pp. 237-245
- Billstedt, E., Gillberg, C., & Gillberg, C. 2005, Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year old follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood, *J Autism Dev Disord*, vol. 35, pp. 351-360
- Billstedt, E., Gillberg, I. C., & Gillberg, C. 2007, Autism in adults: symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood, *J Child Psychol Psychiatr*, vol. 48, pp. 717-729
- Blickstein, I. 2002, Cerebral palsy in multifetal pregnancies, *Dev Med Child Neurol*, vol. 44, pp. 352-355
- Bodensteiner, J. B., & Johnsen, S. D. Cerebellar injury in the extremely premature infant: newly recognized but relatively common outcome, *J Child Neurol*, vol. 20, pp. 139-142
- Bonellie, S. R., Currie, D., & Chalmers, J. 2005, Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons, *Dev Med Child Neurol*, vol. 47, pp. 587-591
- Bonte, M. L., & Blomert, L. 2004, Developmental dyslexia: ERP correlates of anomalous phonological processing during spoken word recognition, *Cognitive Brain Res*, vol. 21, pp. 360-376
- Brown, T. 2000, *Attention Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults*, American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000
- Burack, J., Hodapp, R., & Zigler, E. 1998, *Handbook of Mental Retardation and Development*, Cambridge University Press, New York, pp. 542-562
- Burger, N. 2004, *A Special Kind of Brain*, Jessica Kingsley Publishers, London
- Caddell, J. L., Graziani, L. J., Wiswell, T. E., et al. 1999, The possible role of magnesium in protection of premature infants from neurological syndromes and visual impairments and a review of survival of magnesium-exposed premature infants, *Magnesium Res*, vol. 12, pp. 201-216
- Campbell, L., Daly, E., Toal, F., et al. 2006, Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study, *Brain*, vol. 129, pp. 1218-1228
- Canitano, R., Luchetti, A., & Zappella, M. 2005, Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism, *J Child Neurol*, vol. 20, pp. 27-31
- Capone, G., Grados, T., Kaufmann, M. A., et al. 2005, Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist, *Am J Med Genet*, vol. 134, pp. 373-380
- Casanova, M., Christensen, J., Giedd, J., et al. 2005, Magnetic resonance imaging study of brain asymmetries in dyslexic patients, *J Child Neurol*, vol. 20, pp. 842-847
- Castellanos, F. X., & Tannock, R. 2002, Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes, *Nat Rev Neurosci*, vol. 3, pp. 617-628
- Chaila, E., Dominick, J., McCabe, H., et al. 2006, Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 1185-1188
- Constantino, J. 2005, *Social Responsiveness Scale (SRS)*, Western Psychological Services, Los Angeles
- Comolli, C., Venneri, A., Marconato, F., et al. 2003, A rapid screening measure for the identification of visuospatial learning disability in schools, *J Learning Disabilities*, vol. 36, pp. 299-306
- Croen, L. A., Grether, J. K., Curry, C. J., & Nelson, K. B. 2001, Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: more evidence for prenatal antecedents, *J Pediatrics*, vol. 138, pp. 804-810.
- Curatolo, P. 2006, Tuberous sclerosis: genes, brain, and behaviour, *Dev Med Child Neurol*, vol. 48, p. 404
- Dammann, O., & Leviton, A. 2004, Inflammatory brain damage in preterm newborns—Dry numbers, wet lab, and causal inferences, *Early Hum Dev*, vol. 79, pp. 1-15
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., et al. 2006, Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders, *Nature Neurosci*, vol. 9, pp. 28-30
- Decety, J., & Jeannerod, M. 1995, Mentally simulated movements in virtual reality: Does Fitts's law hold in motor imagery? *Behav Brain Res*, vol. 72, pp. 127-134
- Demonet, J. F., Taylor, M. J., & Chaix, Y. 2004, Developmental dyslexia, *Lancet*, vol. 363, pp. 1451-1460
- Drummond, C. R., Ahmad, S. A., & Rourke, B. P. 2005, Rules for classification of younger children with nonverbal learning disabilities and basic phonological processing disabilities, *Arch Clin Neuropsychol*, vol. 20, pp. 171-182
- Dunn, M. 2005, *S.O.S Social Skills in Our Schools: A Social Skills Program for Children with Pervasive Developmentally Disorders, Including High-Functioning Autism and Asperger Syndrome, and Their Typical Peers*, National Professional Resources, Inc., Port Chester, NY
- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., et al. 2004, Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 43, pp. 332-340
- Dykens, E. M. 2000, Annotation: Psychopathology in children with intellectual disability, *J Child Psychol Psychiatr Allied Disciplines*, vol. 41, pp. 407-417
- Eckert, M., & Leonard, C. 2000, The planum temporale in reading, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 6, pp. 198-206
- Epstein, J., Conners, K., Hervey, A., et al., The Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA) Cooperative Study Group. 2006, Assessing medication effects in the MTA study using neuropsychological outcomes, *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 47, pp. 446-454
- Erenberg, G. 2006, Tics and stimulants, *Semin Pediatr Neurol*, vol. 12, pp. 217-230
- Fernandez-Alvarez, E., & Aicardi, J. 2001, *Movement Disorders in Childhood*, MacKeith Press, London
- Forrest, B. 2004, The utility of math difficulties, internalizing psychopathology and visuo spatial deficits in identifying children with NVLD: evidence for a visual spatial disability, *Child Neuropsychol*, vol. 10, pp. 129-146

- Frith, U. 2003, *Autism: Explaining the Enigma*, 2nd ed., Blackwell, Oxford, UK
- Frombonne, E. 2005, Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders, *J Clin Psychiatry*, vol. 66, suppl. 10, pp. 3-8
- Fulbright, R. K., Jenner, A. R., Mencl, W. E., et al. 1999, The cerebellum's role in reading: a functional MR imaging study, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 20, pp. 1925-1930
- Gabriel, R., Grolier, F., & Graesslin, O. 2004, Can obstetric care provide further improvement in the outcome of preterm infants? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 117, suppl. 1, pp. 25-28
- Galaburda, A., LoTurco, J., Ramos, F., et al. 2006, From genes to behavior in developmental dyslexia, *Nat Neurosci*, vol. 9, pp. 1213-1217
- Geuze, R. H., Jongmans, M., Schoemaker, M., & Smits-Engelsman, B. 2001, Developmental coordination disorder, *Hum Movement Sci*, vol. 20, pp. 1-5
- Gilbert, D., Wang, Z., Sallee, F., et al. 2006, Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD, *Brain*, vol. 129, pp. 2038-2046
- Gillberg, C., & Coleman, M. 2000, *The biology of autistic syndromes*, 3rd ed., MacKeith Press, London
- Gilstrap, L. C., & Ramin, S. M. 2000, Infection and cerebral palsy, *Semin Perinatol*, vol. 24, pp. 200-203
- Gothelf, D., Furfaro, J. A., Penniman, L., et al. 2005, The contribution of novel brain imaging techniques to understanding the neurobiology of mental retardation and developmental disabilities, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 11, pp. 331-339
- Gough, M., Fairhurst, C., & Shortland, A. P. 2005, Botulinum toxin and CP: time for reflection? *Dev Med Child Neurol*, vol. 47, pp. 709-712
- Grafman, J., & Romero, S. 2001, Appearances may not be deceiving: Calculation deficits due to a brain structure abnormality in neurologically normal children, *Brain*, vol. 124, pp. 1681-1682
- Grandin, T. 1995, *Thinking in Pictures*, New York, Vintage Press
- Gray, A., Karmiloff-Smith, V., Funnell, A., et al. 2006, In-depth analysis of spatial cognition in Williams syndrome: A critical assessment of the role of the LIMK1 gene, *Neuropsychologia*, vol. 44, pp. 679-685
- Greenhill, L., Beyer, D. H., Finkleson, J., et al. 2002, Guidelines and algorithms for the use of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Attention Disord*, vol. 6, suppl. 1, pp. 89-100
- Gross-Tsur, V., Shalev, R., Manor, O., & Amir, N. 1995, Developmental right hemisphere syndrome: clinical spectrum of NLD, *J Learn Disabil*, vol. 28, pp. 80-86
- Guilliam, J. 2006a, *Guilliam Asperger Disorder Scale. GADS*, Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, NJ
- Guilliam, J. 2006b, *Guilliam Autism Rating Scale. GARS*, Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, NJ
- Hadders-Algra, M., Mavinkurve-Groothuis, A. M., Groen, S. E., et al. 2004, Quality of general movements and the development of minor neurological dysfunction at toddler and school age, *Clin Rehabil*, vol. 18, pp. 287-299
- Hadders-Algra, M. 2002, Two distinct forms of minor neurological dysfunction: Perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project, *Dev Med Child Neurol*, vol. 44, pp. 561-571
- Hagberg, B., Hagberg, G., Beckung, E., & Uvebrant, P. 2001, Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94, *Acta Paediatr*, vol. 90, pp. 271-277
- Handelman, J., & Harris, S. 2002, *Special Needs Project*, Preschool Education Programs for Children with Autism, Santa Barbara, CA
- Heilman, K., & Valenstein, E. 2005, *Clinical Neuropsychology*, Oxford University Press, New York
- Herbert, M., Harris, R., Adrien, G. J., et al. 2002, Abnormal asymmetry in language association cortex in autism, *Ann Neurol*, vol. 52, pp. 588-596
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., et al. 2005, Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis, *Brain*, 2005, vol. 128, pp. 213-226
- Hill, E. 2004, Executive dysfunction in autism, *Trends Cognitive Sci*, vol. 8, pp. 260-269
- Hodapp, R. M., & Dykens, E. M. 2005, Measuring behavior in genetic disorders of mental retardation, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 11, pp. 340-346
- Howlin, P. 2005, Outcome of autistic spectrum disorder, in *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, edited by F. R. Volkmar, R. Paul, A. Klin, & D. J. Cohen, Wiley, Hoboken, NJ, pp. 215-227
- Igo, R., Chapman, N., Beminger, V. W., et al. 2006, Genomewide scan for real-word reading subphenotypes of dyslexia: novel chromosome 13 locus and genetic complexity, *Am J Med Genet*, vol. 141, pp. 15-27
- Jones, K. 2006, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*, WB Saunders, Philadelphia
- Kadesjo, B., & Gillberg, C. 1999, Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 38, pp. 820-828
- Kagan-Kushnir, T., Roberts, S. W., & Snead, O. C. 3rd. 2005, Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline, *J Child Neurol*, vol. 20, pp. 197-206
- Katz, R. T. 2003, Life expectancy for children with cerebral palsy and mental retardation, *Neurorehabilitation*, vol. 18, pp. 261-270
- Kent, A., Lomas, F., Hurrien, E., & Dahlstrom, J. E. 2005, Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants, *J Paediatr Child Health*, vol. 41, pp. 186-190
- Kielinen, M., Rantala, H., Timonen, E., et al. 2004, Associated medical disorders and disabilities in children with autistic disorder: a population-based study, *Autism*, vol. 8, pp. 49-60
- Klin, A., Volkmar, F., & Sparrow, S. 2000, *Asperger Syndrome*, Guilford Press, New York
- Krageloh-Mann, I., Toft, P., Lunding, J., et al. 1999, Brain lesions in preterms: Origin, consequences and compensation, *Acta Paediatr*, vol. 88, pp. 897-908
- Lam, A. C., Lam, S. T., Lai, K. K., et al. 2006, High rate of detection of subtelomeric aberration by using combined MLPA and subtelomeric FISH approach in patients with moderate to severe mental retardation, *Clin Biochem*, vol. 39, pp. 196-202
- Lanfranchi, S., Comoldi, C., & Vianello, R. 2004, Verbal and visuospatial working memory deficits in children with Down syndrome, *Am J Ment Retard*, vol. 109, pp. 456-466
- Law, G., & Bishop, V. M. 2004, Verbal deficits in Down's syndrome and specific language impairment: a comparison, *Int J Lang Commun Disord*, vol. 39, pp. 423-451
- Leviton, A., Paneth, N., Reuss, M. L., et al. 1999, Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage, *J Pediatr*, vol. 134, pp. 706-711
- Lord, C., Risi, S., DiLavore, P. S., et al. 2006, Autism from 2 to 9 years of age, *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, pp. 694-701
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., & Risi, S. 1999, *Autism Diagnostic Observation Schedule—WPS Edition*, Western Psychological Services, Los Angeles
- Lord, C., Shulman, C., & DiLavore, P. 2004, Regression and word loss in autistic spectrum disorders, *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 45, pp. 936-955
- MacDermot, K. D., Bonora, E., Sykes, N., et al. 2005, Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits, *Am J Hum Genet*, vol. 76, pp. 1074-1080
- Macintosh, K., & Dissanayake, C. 2004, Annotation: the similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder, *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 45, pp. 421-434
- Mammarella, N., Comoldi, C., & Donadello, E. 2003, Visual but not spatial working memory deficit in children with spina bifida, *Brain Cogn*, vol. 53, pp. 311-314
- Manoach, D., Sandson, T., & Weintraub, S. 1995, The developmental social-emotional processing disorder is associated with right hemispheric abnormalities, *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, vol. 8, pp. 99-105
- Mao, R., & Pevsner, J. 2005, The use of genomic microarrays to study chromosomal abnormalities in mental retardation, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 11, pp. 279-285
- Martin, I., & McDonald, S. 2003, Weak coherence, no theory of mind, or executive dysfunction? Solving the puzzle of pragmatic language disorders, *Brain Lang*, vol. 85, pp. 451-466
- Martin, T., & Klin, A. 2004, When Asperger's syndrome and a NVLD look alike. *J Dev Behav Pediatr*, vol. 25, p. 59
- Mazzocco, M., & Ross, J. (Eds.). 2007, *Neurogenetic Developmental Disorders*, MIT Press, Cambridge, MA
- Mestan, K., Marks, K. L., Hecox, K., et al. 2005, Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 23-32
- Micali, N., Chakrabarti, S., & Fombonne, E. 2004, The broad autism phenotype: findings from an epidemiological survey, *Autism*, vol. 8, pp. 21-37

- Miller, M. T., Strömmland, K., Ventura, L., et al. 2005, Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini review, *Int J Dev Neurosci*, vol. 23, pp. 201-219
- MTA Cooperative Group. 2004, National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit hyperactivity disorder, *Pediatrics*, vol. 113, pp. 754-761
- Muhle, R., Trentacoste, S., & Rapin, I. 2004, The genetics of autism, *Pediatrics*, vol. 113, pp. e472-e499
- Murphy, K. R., Barkeley, R. A., & Bush, T. 2002, Young adults with ADHD: Subtype differences in comorbidities, educational and clinical history, *J Nerv Ment Disord*, vol. 190, pp. 147-157
- Nass, R., 2006, Evaluation and assessment issues in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder, *Semin Pediatr Neurol*, vol. 12, pp. 200-216
- Nass, R., & Leventhal, F. 2004, The Tourette-autistic spectrum, in *Principles and Practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology*, edited by M. Rizzo & R. Eslinger, WB Saunders, New York, pp. 917-978
- Nass, R., Leventhal, F., Solodow, W., et al. 2006, Non-verbal learning disabilities: frequency in an LD school, *Thalamus*, vol. 24, pp. 17-36
- Nass, R., & Ross, G. 2004, Developmental disabilities, in *Principles and Practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology*, edited by M. Rizzo & R. Eslinger, WB Saunders, New York
- Nelson, K. 2003, Can we prevent CP? *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 1765-1769
- Newschaffer, C. J., Falb, M. D., & Gurney, J. G. 2005, National autism prevalence trends from United States special education data, *Pediatrics*, vol. 115, pp. e277-e282
- O'Hare, A., Gorzkowska, J., & Elton R. 1999, Development of an instrument to measure manual praxis, *Dev Med Child Neurol*, vol. 41, pp. 597-607
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>, accessed September 6, 2007
- Opitz, J. M. 2000, Vision and insight in the search for gene mutations causing non-syndromal mental deficiency, *Neurology*, vol. 55, pp. 328-330
- Palomares, M., Delicado, A., Lapunzina, P., et al. 2006, MLPA vs multiprobe FISH: comparison of two methods for the screening of subtelomeric rearrangements in 50 patients with idiopathic mental retardation, *Clin Genet*, vol. 69, pp. 228-233
- Palombo, J. 2006, *NVLD*, WW Norton, New York
- Paneth, N. 2001, Cerebral palsy in term infants-birth or before birth? *J Pediatr*, vol. 138, pp. 791-792
- Partington, M., Mowat, D., Einfeld, S., et al. 2000, Genes on the X chromosome are important in undiagnosed mental retardation, *Am J Med Genet*, vol. 92, pp. 57-61
- Pekkola, J., Laasonen, M., Ojanen, V., et al. 2006, Perception of matching and conflicting audiovisual speech in dyslexic and fluent readers: an fMRI study at 3 T, *Neuroimage*, vol. 29, pp. 797-807
- Pelletier, P. M., Ahmad, S., & Rourke, B. P. 2001, Classification rules for basic phonological processing disabilities and nonverbal learning disabilities: formulation and external validity, *Child Neuropsychol*, vol. 7, pp. 84-98
- Pelphrey, K., Adolphs, R., & Morris, J. 2004, Neuroanatomical substrates of social cognition dysfunction in autism, *Ment Retard Dev Disabil*, vol. 10, pp. 259-271
- Polatajko, H., & Cantin, N. 2006, Developmental coordination disorder, *Semin Pediatr Neurol*, vol. 12, pp. 250-255
- Pugh, K., Mencl, W. E., Jenner, A. R., et al. 2000, Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia), *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 6, pp. 207-213
- Rademaker, K. J., Lam, J. N. G. P., Van Haastert, I. C., et al. 2004, Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children, *Semin Perinatol*, vol. 28, pp. 279-287
- Rapin, I., & Dunn, M. 2003, Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum, *Brain Dev*, vol. 25, pp. 166-172
- Rapin, I., & Tuchman, R. 2006, *Autism*, Cambridge University Press, New York
- Reiss, A. L., Eliez, S., Schmitt, J. E., et al. 2000, IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study, *J Cogn Neurosci*, vol. 12, suppl. 1, pp. 65-73
- Ring, M., & Clahsen, H. 2005, Distinct patterns of language impairment in Down's syndrome and Williams syndrome: the case of syntactic chains, *J Neurolinguistics*, vol. 18, pp. 479-501
- Robins, D., Fein, D., Barton, M., & Green, J. 2001, The modified checklist for autism in toddlers, *J Autism Dev Disord*, vol. 31, pp. 131-144
- Ropers, H. H., & Hamel, B. C. J. 2005, X-linked mental retardation, *Nat Rev Genet*, vol. 6, pp. 46-57
- Rourke, B. P. 1995, *Syndrome of Nonverbal Learning Disabilities: Neurodevelopmental Manifestations*, Guilford Press, NY
- Rourke, B. P., Ahmad, S., Collins, D., et al. 2002, Child clinical/pediatric neuropsychology: some recent advances, *Ann Rev Psychol*, vol. 53, pp. 309-339
- Rumsey, J., & Ernst, M. 2000, Functional neuroimaging of autistic disorders, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 6, pp. 171-179
- Rushe, T. M., Rifkin, L., Stewart, A. L., et al. 2001, Neuropsychological outcome at adolescence of very preterm birth and its relation to brain structure, *Dev Med Child Neurol*, vol. 43, pp. 226-233
- Rutter, M., Bailey, A., & Lord, C. 2005, *Social Communication Questionnaire (SCQ)—WPS Edition*, Western Psychological Services, Los Angeles
- Rutter, M., LeCouteur, A., & Lord, C. 2003, *Autism Diagnostic Interview, Revised (ADI-R)—WPS Edition*, Western Psychological Services, Los Angeles
- Schaer, M., Schmitt, J. E., Glaser, B., et al. 2006, Abnormal patterns of cortical gyrification in velo-cardio-facial syndrome (deletion 22q11.2): An MRI study, *Psych Res*, vol. 146, pp. 1-11
- Schopler, E., Reichler, R., Roehen, B., & Renner, D. 2000, *Childhood Autism Rating Scale (CARS)—WPS Edition*, Western Psychological Services, Los Angeles
- Schumacher, J., Hoffmann, P., Schmal, C., et al. 2007, Genetics of dyslexia: the evolving landscape, *J Med Genet*, vol. 44, pp. 289-297
- Seidman, L. 2005, Structural imaging in ADHD, *Biol Psychiatry*, vol. 57, pp. 1263-1272
- Seltzer, M., Krauss, M. W., Shattuck, P., et al. 2003, The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood, *J Autism Dev Disord*, vol. 33, pp. 565-581
- Shalev, R., & Gross-Tsur, V. 2001, Developmental dyscalculia, *Pediatr Neurol*, vol. 16, pp. 337-342
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., et al. 2006, Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, pp. 540-549
- Shaywitz, S., Shaywitz, B., Fulbright, R., et al. 2003, Neural systems for compensation and persistence: young adult outcome of childhood reading disability, *Biol Psychiatry*, vol. 54, pp. 25-33
- Shaywitz, S. E., Fletcher, J. M., Holahan, J. M., et al. 1999, Persistence of dyslexia: the Connecticut longitudinal study at adolescence, *Pediatrics*, vol. 104, pp. 1351-1359
- Shevell, M., Ashwal, S., Donley, D., et al. 2003, Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society, *Neurology*, vol. 60, pp. 367-380
- Sie, L. T., Hart, A. A., van Hof, J., et al. 2005, Predictive value of neonatal MRI with respect to late MRI findings and clinical outcome. A study in infants with periventricular densities on neonatal ultrasound, *Neuropediatrics*, vol. 36, pp. 78-89
- Silani, G., Frith, U., Demonet, J. F., et al. 2005, Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study, *Brain*, vol. 128, pp. 2453-2461
- Simos, M., Panagiotis, G., Fletcher, J., et al. 2005, Early development of neurophysiological processes involved in normal reading and reading disability: a magnetic source imaging study, *Neuropsychology*, vol. 19, pp. 787-798
- Smits-Engelsman, B. C., Wilson, P. H., Westenberg, Y., & Duysens, J. 2003, Fine motor deficiencies in children with developmental coordination disorder and learning disabilities: an underlying open-loop control deficit, *Hum Move Sci*, vol. 22, pp. 495-513
- Solanto, M. 2002, Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research, *Behav Brain Res*, vol. 130, pp. 65-71
- Spencer, M. A. 2001, The genetics of autism, *Curr Opin Pediatr*, vol. 13, pp. 561-565
- Steinbok, P. 2006, Selection of treatment modalities in children with spastic cerebral palsy, *Neurosurg Focus*, vol. 21, p. e4
- Stromme, P., & Diseth, T. H. 2000, Prevalence of psychiatric diagnoses in children with mental retardation: data from a population-based study, *Dev Med Child Neurol*, vol. 42, pp. 266-270
- Stromme, P., & Magnus, P. Correlations between socioeconomic status, IQ and aetiology in mental retardation: a population-based study of Norwegian children, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, vol. 35, pp. 12-18

- Sundaram, S. K., Chugani, H., Chugani, T., & Diane, C. 2005, Positron emission tomography methods with potential for increased understanding of mental retardation and developmental disabilities, *Merit Retard Dev Disabil Res Rev*, vol. 11, pp. 325-330
- Sunohara, G. A., Roberts, W., Malone, M., et al. 2000, Linkage of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, vol. 39, pp. 1537-1542
- Swanson, J. M., Greenhill, L. L., Lopez, F. A., et al. 2006, Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation, *J Clin Psychiatry*, vol. 67, pp. 137-147
- Tager-Flusberg, H. 1999, *Neurodevelopmental Disorders*, MIT Press, Cambridge, MA
- Takahashi, R., Yamada, M., Takahashi, T., et al. 2005, Risk factors for cerebral palsy in preterm infants, *Early Hum Dev*, vol. 81, pp. 545-553
- Tang-Wai, R., Webster, R., & Shevell, M. 2006, A clinical and etiologic profile of spastic diplegia, *Pediatr Neurol*, vol. 34, pp. 212-218
- Teipel, S. J., Alexander, G. E., Schapiro, M. B., et al. 2004, Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry, *Brain*, vol. 127, part 4, pp. 811-824
- Tran, U., Gray, P. H., & O'Callaghan, M. J. 2005, Neonatal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies and interaction with maternal factors, *Early Hum Dev*, vol. 81, pp. 555-561
- Van Esch, H., Bauters, M., Ignatius, J., et al. 2005, Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males, *Am J Hum Genet*, vol. 77, pp. 442-453
- van Wassenae, A. G., Westera, J., Houtzager, B. A., & Kok, J. H. 2005, Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial, *Pediatrics*, vol. 116, pp. e613-e618
- Vicari, S., Marotta, L., & Carlesimo, G. A. 2004, Verbal short-term memory in Down's syndrome: an articulatory loop deficit? *J Intellect Disabil Res*, vol. 48, pt. 2, pp. 80-92
- Vogels, A., De Hert, M., Descheemaeker, M. J., et al. 2004, Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome, *Am J Med Genet*, vol. 127, pp. 238-243
- Volkmar, F., & Pauls, D. 2003, Autism. *Lancet*, vol. 362, pp. 1133-1141
- Volpe, J. 2000, *Neonatal Neurology*, WB Saunders, Philadelphia
- Vukovic, R. K., & Siegel, L. S. 2006, The double-deficit hypothesis: A comprehensive analysis of the evidence, *J Learn Disabil*, vol. 39, pp. 25-47
- Waterhouse, L., Morris, R., Allen, D., et al. 1996, Diagnosis and classification in autism, *J Autism Dev Disord*, vol. 26, pp. 59-86
- Wigren, M., & Hansen, S. 2005, ADHD symptoms and insistence on sameness in Prader-Willi syndrome, *J Intellect Disabil Res*, vol. 49, part 6, pp. 449-456
- Wilens, T., Biederman, J., & Mick, E. 1998, Does ADHD affect the course of substance abuse? *Am J Addict*, vol. 7, pp. 156-163
- Wiley, L. 1999, *Pretending to Be Normal*, Jessica Kingsley Publishers, London
- Wilson, P., Thomas, P., & Maruff, P. 2002, Motor imagery training ameliorates motor clumsiness in children, *J Child Neurol*, vol. 27, pp. 491-499
- Wilson, P. H., Maruff, P., & Lum, J. 2003, Procedural learning in children with developmental coordination disorder, *Hum Move Sci*, vol. 22, pp. 515-526
- Wilson, P. H. 2005, Practitioner review: Approaches to assessment and treatment of children with DCD: an evaluative review, *J Child Psychol Psychiatry*, vol. 46, pp. 806-823
- Wilson, P. H., Maruff, P., Butson, M., et al. 2004, Internal representation of movement in children with developmental coordination disorder: a mental rotation task, *Dev Med Child Neurol*, vol. 46, pp. 754-759
- Wilson-Costello, D., Friedman, H., Minich, N., et al. 2005, Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s, *Pediatrics*, vol. 115, pp. 997-1003
- Wilson-Costello, D., Friedman, H., Minich, N., et al. 2007, Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002, *Pediatrics*, vol. 119, pp. 37-45
- Wu, Y. W., Escobar, G. J., Grether, J. K., et al. 2003, Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants, *JAMA*, vol. 290, pp. 2677-2684
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., et al. 2005, Behavioral manifestations of autism in the first year of life, *Int J Dev Neurosci*, vol. 23, pp. 143-152

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

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL SISTEMA NERVIOSO

Gregory M. Pastores

Consideraciones generales 1774	Trastornos metabólicos diversos 1790
Abordaje diagnóstico 1774	Dislipidemias 1790
Análisis de mutaciones en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo 1777	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz 1791
Errores congénitos del metabolismo asociados con desarrollo cerebral anormal y lesiones encefaloclasticas 1777	Xantomatosis cerebrotendinosa (colectanolosis) 1791
Muerte inminente previa al diagnóstico en un niño con sospecha de errores congénitos del metabolismo 1780	Síndrome oculocerebrorenal de Lowe 1791
Consideraciones de tratamiento 1780	Hiperglicinemia no cetósica (HNC) 1791
Adolescente con un error congénito del metabolismo y transición a la edad adulta 1783	Deficiencia del cofactor de molibdeno y de sulfito oxidasa 1791
Modelos animales de errores congénitos humanos del metabolismo 1784	Trastornos del metabolismo del cobre 1792
Trastornos que implican moléculas complejas 1784	Trastornos del metabolismo de purina y pirimidina 1792
Trastornos del almacenamiento lisosómico 1784	Porfirias 1792
Trastornos peroxisómicos 1787	Trastornos congénitos de la glucosilación 1793
Trastornos que implican moléculas pequeñas 1787	Enfermedad de Canavan (EC) 1793
Trastornos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos 1788	Defectos de neurotransmisores y péptidos pequeños 1793
Trastornos del metabolismo energético 1789	Síndromes de deficiencia de serina 1794
	Síndromes de deficiencia de creatina 1794
	Deficiencia de la proteína transportadora de glucosa (enfermedad de De Vivo) 1794
	Defectos de la síntesis de leucotrienos 1794

Archibald Garrod desarrolló e introdujo el concepto de los errores congénitos del metabolismo (EIM) en las Croonian Lectures de 1908 y en una Huxley Lecture de 1927 dada en el Charing Cross Hospital de Londres. En la actualidad, se consideran los EIM como un grupo heterogéneo de trastornos producidos por alteraciones en la síntesis, transporte y recambio de los componentes dietéticos y celulares. Aunque son individualmente infrecuentes, colectivamente representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad. En total, aproximadamente 1 de cada 1.000 individuos nace con un trastorno metabólico. Se estima que los EIM representan el 20% de todas las muertes por enfermedades genéticas; los trastornos hereditarios neurológicos o de almacenamiento representan el 38%. El coste del cuidado asociado con el cuidado agudo crítico y crónico de los pacientes con EIM es significativo. El diagnóstico y la intervención precoces pueden influir en la calidad de vida y conllevar, potencialmente, ahorros de costes en el cuidado sanitario.

Los defectos de las vías metabólicas intermedias producen enfermedad, bien por acumulación de un metabolito tóxico, bien por agotamiento de un subproducto metabólico necesario para mantener una función celular adecuada. Cuando una deficiencia enzimática bloquea las vías catabólicas normales, se desvía el metabolismo por vías alternativas que pueden dañar la integridad celular. La deficiencia de la actividad enzimática puede originarse a partir de: 1) mutaciones en la secuencia primaria del gen para la proteína; 2) un procesamien-

to anormal (es decir, defectos de la modificación postraduccional), o 3) una localización intracelular errónea o un plegamiento inadecuado de la enzima. Los defectos metabólicos también pueden proceder de defectos de una proteína estructural o de transporte.

La mayoría de los EIM son trastornos multiorgánicos que generalmente afectan al sistema nervioso. La evolución clínica puede ser aguda, subaguda o crónica. Los trastornos caracterizados por intoxicación o agotamiento energético se presentan por lo general de forma aguda como alteración del estado mental. Pueden asociarse crisis epilépticas e hipotonía. Otros signos clínicos de la intoxicación aguda son vómitos, disfunción hepática y disfunción renal. Algunos EIM siguen una evolución insidiosa caracterizada por el retraso en el desarrollo o mental, la alteración sensitivomotora o la demencia. Desde una perspectiva fisiopatológica, resulta útil clasificar los diversos EIM en uno de tres grupos diagnósticos: 1) trastornos que afectan a moléculas complejas (p. ej., *trastornos del almacenamiento lisosómico, enfermedades peroxisómicas, defectos congénitos de la glucosilación [DCG] y defectos de la síntesis del colesterol*), 2) trastornos que afectan a «moléculas pequeñas» (p. ej., *aminoacidurias y acidurias orgánicas, hiperamonemias y acidemias lácticas*), y 3) trastornos asociados con la alteración del metabolismo energético celular (p. ej., *defectos mitocondriales de la cadena respiratoria, trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y trastornos de la oxidación de los ácidos grasos [OAG]*). Los defectos metabólicos que

afectan a las moléculas complejas generalmente son progresivos y no relacionados con la ingestión de alimento, mientras que los que afectan a las moléculas pequeñas y al metabolismo energético celular pueden relacionarse temporalmente con la ingestión alimentaria o estados metabólicos (p. ej., ayuno, estrés posquirúrgico). Esta última relación es responsable de la importancia de la manipulación dietética en el tratamiento de los pacientes con ciertos EIM.

La mayoría de los EIM se heredan como un rasgo autosómico recesivo que produce una deficiencia de una enzima o su cofactor. Esto puede explicar la ausencia de antecedentes familiares cuando el tamaño de la familia es pequeño. Unos pocos EIM se transmiten con rasgos autosómicos dominantes (p. ej., la porfiria intermitente aguda, la hipercolesterolemia familiar) o con rasgos ligados a X (p. ej., enfermedad de Fabry, síndrome de Lesch-Nyhan, deficiencia de la transcarbamilasa de ornitina, deficiencia de fosforilasa cinasa) o segregarse de un modo matrilineal (p. ej., defectos del ADN mitocondrial).

El diagnóstico precoz de un EIM es importante no sólo para el pronóstico y el consejo genético, sino también para tratarlo. El principal objetivo de la detección en recién nacidos es reducir la carga de la alteración funcional y del aprendizaje de los niños afectados mediante el diagnóstico y la intervención precoces. La mayoría de las familias pueden no ser conscientes de su riesgo a priori y el diagnóstico precoz de un niño afectado puede facilitar el diagnóstico prenatal durante los embarazos futuros. Los avances terapéuticos en los años recientes son considerables y el diagnóstico precoz proporciona la mejor oportunidad para un pronóstico favorable. Además, el tratamiento de las discapacidades secundarias (p. ej., crisis epilépticas, alteraciones sensoriales y problemas de comportamiento, del ciclo vigilia-sueño o de comunicación) tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida y ayuda a abordar algunas fuentes de frustración en los padres.

Esta revisión cubre los principales EIM, excepto los trastornos mitocondriales. La mayoría de los clínicos no son especialistas metabólicos ni genetistas bioquímicos ni se espera de ellos que conozcan los detalles de las vías bioquímicas. Este capítulo trata de EIM del sistema nervioso desde el punto de vista de su patogenia y potencial tratamiento. Para una descripción más completa de los aspectos clínicos de las enfermedades individuales, el lector debe consultar el índice.

CONSIDERACIONES GENERALES

Abordaje diagnóstico

Cuando se sospecha un EIM, las características clínicas ayudan a centrar el abordaje diagnóstico. En el contexto de una enfermedad aguda, debería considerarse el EIM de forma paralela con trastornos más comunes, incluso cuando los antecedentes familiares no aportan información. Deberían examinarse la sangre y la orina de pacientes con deterioro neurológico agudo en busca de signos de acidosis, cetosis, hipoglucemia e hiperamonemia (Tablas 66.1 y 66.2). También deberían considerarse las pruebas de detección para alteraciones de los aminoácidos y ácidos orgánicos. Puede que las alteraciones metabólicas no estén presentes durante los períodos estables o cuando se obtienen muestras después de que la enfermedad aguda haya pasado.

Los análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden estar indicados en ciertos casos (Jones et al, 2006). Por ejemplo, la determinación de las concentraciones en LCR de monoaminas biogénicas y de GABA puede ser diagnóstica en la encefalopatía epiléptica neonatal/infantil grave debida a defectos de neurotransmisor (Tabla 66.3). Estos defectos deberían sospecharse en lactantes y niños con trastor-

nos extrapiramidales (fluctuantes), en concreto en el parkinsonismo-distonía o en la más general «parálisis cerebral atetode», y en los trastornos vegetativos. Otros diagnósticos para los que el análisis de LCR puede ser informativo incluyen la hiperglicemia no cetótica, la deficiencia de GABA transaminasa y la homocarnosinosis. Es importante recoger y manipular correctamente el LCR para evitar resultados falsos (Hyland, 2003).

El deterioro neurológico es una característica de los trastornos por intoxicación aguda (p. ej., ciertas aminoacidopatías [enfermedad de la orina de jarabe de arce, EOJA], las acidemias orgánicas [acidemia metilmalónica, AMM; acidemia propiónica, AP; acidemia isovalérica, AIV; deficiencia de carboxilasa múltiple, DCM] y en los defectos del ciclo de la urea). El olor anormal de la orina está presente en las enfermedades asociadas con la excreción de metabolitos volátiles (el jarabe de arce en la EOJA; pies dulces en el AIV y en la acidemia glutárica tipo II). A menudo, las crisis epilépticas aisladas son las características iniciales de los trastornos relacionados con las vitaminas (p. ej., defectos del metabolismo de la piridoxina y del ácido fólico, deficiencia de múltiples carboxilasas respondedoras a la biotina), y son una característica importante en la hiperglicemia no cetótica, la deficiencia de sulfito oxidasa y la malabsorción congénita de magnesio. La acidosis láctica congénita y la hipotonía central son características de las deficiencias de la piruvato carboxilasa (PC) y de la piruvato deshidrogenasa (PD), y en los trastornos del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria mitocondrial (Pithukpakorn, 2005). La hipoglucemia recurrente suele producirse en las glucogenosis (GSD) que afectan al hígado y en los defectos de OAG (por exceso de utilización); estas enfermedades con frecuencia también se asocian a signos de afectación cardíaca (miocardiopatía, arritmias). En los defectos de OAG mitocondrial, las concentraciones urinarias de cetona son bajas y el cociente 3-hidroxiutarato/acetoacetato suele ser inferior a 2,0. El análisis de acilcarnitina plasmática y de acilglicina en orina es especialmente útil en estos casos.

La exploración oftalmológica proporciona a menudo una clave en el diagnóstico de los EIM. La oftalmoplejía vertical supranuclear se observa en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y el fallo de la iniciación sacádica y el nistagmo optocinético defectuoso pueden verse en la enfermedad de Gaucher tipo III. Los anillos de Kayser-Fleisher (depósitos naranjas o verdosos alrededor del limbo de la córnea debidos al depósito de cobre dentro de la membrana de Descemet) son una característica de la enfermedad de Wilson. En la Tabla 66.4 se muestran más hallazgos oculares característicos de los EIM.

La hepatosplenomegalia y otros signos de almacenamiento (p. ej., facies tosca, eritroblastosis fetal no inmunológica, disostosis múltiple) están presentes en los trastornos lisosómicos. La disfunción hepática y/o la hepatomegalia generalmente son características en los defectos del metabolismo de los hidratos de carbono (galactosemia e intolerancia hereditaria a la fructosa, trastornos del almacenamiento del glucógeno [TAG], particularmente la enfermedad de Pompe, y de la síntesis de ácidos biliares) y en la tirosinemia y en la DCG. La hiperbilirrubinemia no conjugada asociada con disfunción hepática y/o hemólisis en la lactancia puede conducir a un daño cerebral permanente debido al querníctero.

En los EIM se puede desarrollar miocardiopatía asociada con los trastornos infiltrativos (de depósito) y defectos del metabolismo energético. La presencia de hepatomegalia y otros signos de afectación sistémica (p. ej., cataratas, facies tosca, disostosis múltiple) puede sugerir trastornos de almacenamiento de glucógeno o de los glucosaminoglicanos. Los defectos del metabolismo energético pueden asociarse con encefalopatía aguda o crónica, disfunción hepática y diversas

TABLA 66.1

Pruebas requeridas habitualmente en la evaluación de un paciente con sospecha de error congénito del metabolismo**PRUEBAS**

Amonio
Carnitina, concentraciones en plasma
o suero total y libre (no esterificada) en orina

Perfil de acilcarnitina
Ceruloplasmina
Colesterol

Ácidos grasos libres (AGL); cuerpos cetónicos
(CC): 3-hidroxibutirato, acetoacetato

Lactato*

Ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML)
Ácido titánico
Ácido úrico

Cociente LCR:plasma
Glucosa
Glicina

Serina

UTILIDAD CLÍNICA

Defectos del ciclo de la urea, acidemia orgánica

La deficiencia puede desarrollarse en los defectos del transporte de la carnitina, los trastornos de la oxidación de ácidos grasos y el metabolismo de la cadena ramificada de aminoácidos; también con el tratamiento con ácido valproico

Cociente plasmático normal de acilcarnitina/carnitina libre: < 0,25

Disminuida en las enfermedades de Wilson y Menkes, aceruloplasminemia

Concentraciones plasmáticas bajas en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, xantomatosis cerebrotendinosa; perfil anormal en las dislipidemias

Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y cetólisis; supervisar el ayuno y valorar si el cociente AGIVCC y las concentraciones de glucosa y cetona permiten distinguir el trastorno hipocetósico del hiperacetósico

Defectos del metabolismo de glucógeno, gluconeogénesis y oxidación de ácidos grasos (a menudo se observa hipoglucemia); defectos que afectan a la cadena de transporte de electrones, ciclo de Krebs y piruvato deshidrogenasa (ausencia de episodios hipoglucémicos)

El cociente lactato/piruvato (NI: < 20:1) da una idea del estado oxidación:reducción (mayor en defectos de la FOSOX, normal en la deficiencia del CPDH)

Lactato en sangre normal < 1,8 mmol/l

Lactato en LCR normal < 2,2 mmol/l

Trastornos del metabolismo peroxisómico

Elevado en la enfermedad de Refsum y en la condrodisplasia rizomélica punteada

Elevado en el síndrome de Lesch-Nyhan" y otros defectos del metabolismo de purinas y trastornos del almacenamiento de glucógeno; menor en la deficiencia del cofactor molibdeno y en los defectos del metabolismo de pirimidina

< 0,35 en defectos del transporte de glucosa

> 0,6 en la hiperglucinemia no cetósica; concentraciones bajas de glicina en plasma y en LCR en la deficiencia de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa; glicina plasmática bastante elevada en pacientes con acidemias orgánicas (AMM, AP, AIV)

< 0,2 en defectos de la síntesis de serina (3-fosfoglicerato deshidrogenasa y deficiencia de fosfoserina fosfatasa)

*La presencia o la ausencia de hipoglucemia puede ser útil para ayudar en el diagnóstico diferencial de los trastornos que causan acidemia láctica.

**La hiperuricemia puede producir la formación de nefrolitiasis, nefropatía obstructiva y gota.

AP: acidemia propiónica; AIV: acidemia isovalérica; AMM: acidemia metilmalónica; CC: cuerpos cetónicos; CPDH: complejo piruvato deshidrogenasa; FOSOX: fosforilación oxidativa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

alteraciones bioquímicas (p. ej., hipoglucemia, acidosis láctica ± cetosis y mayores concentraciones de transaminasas hepáticas).

Algunos trastornos tienen una edad de comienzo más tardía o siguen una evolución atípica. Estas diferencias pueden explicarse por diferentes mutaciones alélicas con deficiencias enzimáticas parciales o una expresión organoespecífica. Los ejemplos incluyen la deficiencia de maltasa ácida (debilidad muscular y problemas respiratorios en ausencia de miocardiopatía), defectos de la oxidación de los ácidos grasos (mioglobulinuria y rabdomiólisis tras el ejercicio extenuante), la adrenomieloneuropatía ligada a X (paraparesia espástica secundaria a la desmielinización de la médula espinal y de los nervios periféricos), deficiencia de la enzima ramificadora del glucógeno (enfermedad del poliglucosano corporal del adulto con enfermedad progresiva de la motoneurona superior e inferior, pérdida sensorial, vejiga neurogénica y demencia) y la porfiria intermitente aguda (dolor abdominal, psicosis).

El análisis de espectrometría de masa en tándem (EMT) de gotas de sangre sobre papel de filtro es una manera eficaz de detectar algunos de los defectos del metabolismo de los aminoácidos y los ácidos orgánicos y los defectos de la OAG (Tabla 66.5) (Pasquali et al., 2006). Las principales ventajas de la EMT sobre los métodos previos de detección en recién nacidos son una mayor precisión, sensibilidad

y especificidad, y la idoneidad para una detección rentable de múltiples EIM. Además, se evita la necesidad de procedimientos potencialmente nocivos (es decir, el ayuno o la sobrecarga de sustratos).

La evaluación del perfil de carnitina (concentraciones de carnitina total y esterificada y los patrones de excreción urinaria de carnitina) también puede mostrarse útil cuando se sospecha una deficiencia primaria o secundaria de carnitina. La carnitina desempeña un papel esencial en la transferencia de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna, en la desintoxicación de los grupos acilo y en el mantenimiento de las concentraciones de coenzima A libre. Se obtiene principalmente de fuentes dietéticas. La deficiencia primaria de carnitina (debida a un transporte defectuoso de proteína codificada por el gen *OCTN2*) produce un aumento de la pérdida urinaria y la enfermedad del músculo esquelético y cardíaco. La deficiencia secundaria de carnitina ocurre en diversos EIM y puede responder parcialmente al suplemento oral con carnitina. En la Tabla 66.6 se muestra el diagnóstico diferencial de los trastornos que afectan al metabolismo de la carnitina.

La resonancia magnética (RM) cerebral ha hecho avanzar de forma significativa el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con EIM (Cheon et al. 2002; Faerber y Poussaint, 2002; Kaye, 2001). Por ejemplo, las imágenes de RM de pacientes con aciduria glutárica tipo I

TABLA 66.2
Manifestaciones clínicas características de los errores congénitos del metabolismo

ENCEFALOPATÍA METABÓLICA AGUDA	ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA PROGRESIVA SUBAGUDA	ENCEFALOPATÍA CRÓNICA CON AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA	ENCEFALOPATÍA CRÓNICA SIN AFECTACIÓN MULTIORGÁNICA
EOJA Acidemias orgánicas ³	Defectos de escisión de la glicina Dependencia/deficiencia de piridoxina ⁴	Trastornos mitocondriales DCG	Deficiencia de L-AAD Aciduria glutárica
Defectos del ciclo de la urea Defectos de la cadena de electrones Defectos de FOSOX ⁵	Deficiencia de Sul Ox/cofactor Mb Defectos de respuesta de ácido fólico Enfermedad de Menkes	Trastornos peroxisómicos Trastornos de almacenamiento lisosómico Defectos de la biosíntesis de colesterol	Deficiencia de GTP ciclohidrolasa PKU Deficiencia de SSADH
Defectos de la oxidación de ácidos grasos ⁶ Defectos de CPT II Defectos de PTM	Deficiencia de COX Deficiencia de L-AAD Deficiencia de GLUT I AICAR/SAICAR Defectos de la biosíntesis de serina Deficiencia de creatina MECP2 ⁸		

^aLos hallazgos adicionales incluyen aumento del desequilibrio aniónico y cetonuria.
^bCociente lactato/piruvato normal (< 25) con defectos de piruvato deshidrogenasa o gluconeogénesis; un cociente lactato/piruvato elevado sugiere una deficiencia de piruvato carboxilasa o un trastorno mitocondrial.
^cSuele asociarse a hipocetosis y puede causar una deficiencia secundaria de carnitina.
^dProteína de unión metil-CpG 2 (síndrome de Rett).
^eDependencia/deficiencia se inicia por dependencia y deficiencia, respectivamente.
 AICAR/SAICAR: aminoimidazol carboxamida ribonucleótido/succinoaminoimidazol carboxamida ribonucleótido; DCG: defectos congénitos de glucosilación; COX: ciclooxigenasa; CPT: carnitina palmitoiltransferasa; GLUT: transportador de glucosa; GTP: guanosina trifosfato; L-AAD: L-aminoácido descarboxilasa; MECP2: proteína de unión metil-CpG 2; EOJA: enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; PTM: proteína trifuncional mitocondrial; FOSOX: fosforilación oxidativa; PKU: fenilcetonuria; SSADH: deficiencia de succínico semialdehído deshidrogenasa; Sul Ox/Mb: sulfito oxidasa/molibdeno.
 Modificado de: Ichord, R. N. 2006, «Perinatal metabolic encephalopathies», en *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 4.ª ed. eds. K. F. Swaiman, S. Ashwal y D. M. Ferrero, Elsevier, Philadelphia.

(deficiencia de glutaril-CoA deshidrogenasa) muestran una atrofia frontotemporal selectiva, que afecta especialmente a la sustancia blanca subcortical, con acumulación importante de LCR extraaxial, ensanchamiento de la fisura silviana con poca opercularización (aspecto en «alas de murciélago») y, en algunos casos, hemorragia subdural. Los trastornos mitocondriales que afectan al sistema nervioso central muestran alteraciones de la sustancia blanca y de la gris. En la adrenoleucodistrofia (ALD) es característica la hipomielinización simétrica de los lóbulos occipitales que se extiende al esplenio del cuerpo calloso. La progresión de la enfermedad se asocia con la extensión de la afectación de la sustancia blanca desde central a periférica y desde posterior a anterior, de forma contigua dentro del centro semioval y de la cápsula interna y externa. El trasplante de médula ósea (TMO) puede revertir los cambios precoces.

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) de protones es un complemento útil a la RM cerebral, permite la determinación de metabolitos específicos (p. ej., concentraciones elevadas de TV-acetoacetato en la enfermedad de Canavan, ácido láctico en los trastornos mitocondriales, defectos de la gluconeogénesis y la deficiencia de múltiples carboxilasas respondedoras a biotina). La ERM también es útil para vigilar la respuesta al tratamiento. La ERM ha permitido la definición de síndromes de deficiencia de creatina (secundarios a la deficiencia de la metiltransferasa de guanidinoacetato), un grupo recientemente descubierto de trastornos que causan retraso mental y otros problemas neurológicos (es decir, trastornos del movimiento extrapiramidales, hipotonía). La característica común es el agotamiento intenso de la creatina cerebral/fosfocreatina.

La exploración histológica de muestras adecuadas de tejido puede proporcionar claves de la naturaleza de los materiales almacenados

TABLA 66.3
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo en algunos trastornos del metabolismo neurotransmisor

TRASTORNO	CONCENTRACIONES EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO					
	BH4	BH2	NEOP	AHV	5HIAA	30MD
Deficiencia de GTP-GH (enfermedad de Segawa)	i	N	1	4-	4	N
Deficiencia de septiapterina reductasa	±4-	t	N	4-	4	N
Deficiencia de tirosina hidroxilasa	N	N	N	4	N	N
Deficiencia de AADC	N	N	N	4	4	t

Deficiencia de AADC: deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa; AHV: ácido homovanílico (derivado de dopamina); BH2: dihidrobiopterina; BH4: tetrahidrobiopterina; GTP-CH: guanosina-trifosfato ciclohidrolasa; 5HIAA: ácido 5-hidroxiindol acético (derivado de serotonina); Neop: neopterina; 30MD: 3-orto-metildopa (derivado de L-dopa).
 Adaptado de: Hyland, K. 2003, «The lumbar puncture for diagnosis of pediatric neurotransmitter diseases», *Ann Neurol*, vol. 54, supl. 6, págs. S13-S17.

hallados en ciertos EIM (p. ej., trastornos lisosómicos) (Warren y Alroy, 2000). Cuando se realiza una biopsia cutánea, se aconseja obtener muestras para examen microscópico y cultivo hístico. Son útiles como fuente de material para las subsecuentes pruebas bioquímicas o moleculares (genéticas). Los trastornos del metabolismo de los

TABLA 66.4

Hallazgos oftalmológicos asociados con errores congénitos del metabolismo

TRASTORNO OFTALMOLÓGICO	ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO ASOCIADOS
Cataratas	Xantomatosis cerebrotendinosa Defectos de la síntesis de colesterol Deficiencia de galactocidasa Galactosemia Síndrome de Lowe Síndrome de Menkes Mucopolisacaridoses Trastornos peroxisómicos Trastornos de deficiencia de serina Tirosinemia tipo II
Puntos rojos cereza	Galactosialidosis Gangliosidosis G_{M1} Enfermedad de Niemann-Pick tipo A Enfermedad de Sandhoff Sialidosis tipo I
Atrofia óptica	Enfermedad de Tay-Sachs Adrenoleucodistrofia Enfermedad de Canavan Hipermitinemia con atrofia de circunvoluciones Enfermedad de Lafora
Luxación del cristalino Homocistinuria	Deficiencia del cofactor molibdeno Deficiencia de sulfito oxidasa
Retinopatía	Síndrome de glucoproteína deficiente en hidratos de carbono Lipofuscinosis ceroid neuronal Defectos mitocondriales Trastornos peroxisómicos

aminoácidos y de los ácidos orgánicos no se relacionan con la deposición de material de almacenamiento y los hallazgos histológicos no son específicos. Para este grupo de trastornos se utilizan los fibroblastos de la piel para la confirmación diagnóstica mediante pruebas enzimáticas. Para algunos trastornos, las pruebas bioquímicas no son bastante precisas para la detección del portador, ya que hay un solapamiento de una actividad enzimática residual en una proporción significativa de portadores y los valores obtenidos de la población general. En ciertos EIM pueden estar disponibles análisis moleculares con una finalidad diagnóstica y pruebas en el portador. El examen microscópico de pelo del cráneo puede aportar información diagnóstica importante en algunos casos, como el síndrome de Menkes (cabello enroscado) (Smith et al, 2005).

En la página web de *GeneTests* se puede hallar un listado de los laboratorios diagnósticos que realizan pruebas genéticas especializadas (www.genetests.org). Hay que prestar mucho cuidado a los requisitos de la muestra y las consideraciones de transporte/manipulación. Debe enviarse información clínica junto con la muestra para recibir un consejo experto en la evaluación de los pacientes. En los casos en los que se establece el diagnóstico, puede obtenerse información detallada de diversas páginas web, entre ellas Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM]), GeneClinics (www.geneclinics.org) y la National Organization for Rare Disorders (NORD [www.rarediseases.org]). Diversos grupos de apoyo y asociaciones de pacientes también proporcionan información acerca de los recursos comunitarios y de los estudios clínicos en curso.

Análisis de mutaciones en el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo

Las técnicas de genética molecular ofrecen un medio alternativo para la confirmación diagnóstica de los EIM, en particular en el caso de las enfermedades relacionadas con *mutaciones comunes* en las que uno o unos pocos alelos son responsables de una proporción significativa de casos. Cuando se conoce la mutación causal, las pruebas en otros miembros de la familia permiten una identificación precisa del portador. El análisis de ADN para el diagnóstico prenatal proporciona un medio más rápido de diagnóstico debido a que se realiza sobre las vellosidades coriónicas o los amniocitos sin la necesidad de cultivo (aunque en la práctica, la mayoría de los laboratorios insisten en las pruebas confirmatorias subsiguientes en células cultivadas y la necesidad de excluir la contaminación por células maternas).

Los ejemplos de trastornos en los que las pruebas de ADN se han mostrado útiles incluyen la deficiencia de acilshidrogenasa de cadena media (MCAD), la deficiencia de miosoforilasa (enfermedad de McArdle) y la enfermedad de Gaucher (Gregersen et al, 2004; Madonna et al, 2002; Maire, 2001). Entre los pacientes con deficiencia de MCAD descendientes de europeos del noroeste, el 80% son homocigotos para una única mutación sin sentido (A985G) y el 17% portan esta mutación en combinación con otro defecto menos común. Este hallazgo ha mejorado la fiabilidad de la identificación de los portadores de MCAD y su diagnóstico, particularmente de los descendientes que pueden estar afectados pero están asintomáticos en el momento de la detección familiar. Algunos trastornos metabólicos (p. ej., enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick tipo A y enfermedad de Canavan) tienen una prevalencia aumentada entre ascendientes de judíos asquenazíes (es decir, ascendencia de Europa central y del este). Un número limitado de mutaciones «comunes» en esta población causa la enfermedad. Esto ha permitido la detección para realizar un asesoramiento adecuado antes del matrimonio. En la intolerancia hereditaria a la fructosa, las pruebas de detección en sangre para la mutación de la enfermedad evitan la necesidad de una biopsia hepática. Sin embargo, en los trastornos mitocondriales que causan miopatía sigue siendo necesaria la biopsia muscular, debido a que la expresión del gen mutado puede no producirse en otros tejidos.

Errores congénitos del metabolismo asociados con desarrollo cerebral anormal y lesiones encefalocísticas

Los EIM pueden causar un mal desarrollo de la estructura cerebral. Sin embargo, hay distintos trastornos metabólicos que pueden originar una alteración de la secuencia normal del desarrollo cerebral y un encefalocele, disgenesia del cuerpo calloso y defectos de la migración neuronal (Tablas 66.7 y 66.8) (Hennekam, 2005; Jeng et al, 2001; Nissekorn et al, 2001). Por ejemplo, la necrosis quística de la materia blanca (\pm afectación de los ganglios basales) se ha descrito en deficiencias de PDH, PC y del cofactor molibdeno. Los mecanismos propuestos para explicar el desarrollo cerebral anormal y las le-

TABLA 66.5
Trastornos metabólicos detectados mediante espectrometría de masa en tándem

TRASTORNO	DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	INDICADOR PRIMARIO	METABÓLICO
AMINOACIDOPATÍAS			
Fenilcetonuria/hiperfenilalaninemia	Fenilalanina hidroxilasa (y variantes)	Phe	
Enfermedad de orina de jarabe de arce	Deshidrogenasa de la cadena ramificada de oxo- (o ceto) ácido	Leu/Ile, Val	
Homocistinemia	Cistationina (3-sintasa)	Met	
Hipermetoninemia	Metionina-S-adenosiltransferasa	Met	
Citrulinemia	Argininosuccinato sintetasa	Cit	
Aciduria argininosuccínica	Argininosuccinato liasa	Cit	
Tirosinemia tipo I	Fu m a r i l acetacetasa	Tyr	
ACIDEMIA ORGÁNICA			
Acidemia glutárica tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa	C5DC	
Acidemia propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	C3	
Acidemia metilmalónica	Metilmalonil-CoA mutasa	C3	
Acidemia isovalérica	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	C5	
Deficiencia de la 3-OH-3-metilglutaril CoA liasa		C50H	
Deficiencia de 3-metilcrotonilcarboxilasa		C50H	
DEFECTOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS			
Deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media		C8, C10, C10:1, C6*	
Deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena muy larga		014:1,014, 016	
Deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA de cadena corta		04	
Deficiencia de la deshidrogenasa de acil-CoA múltiple		04, 05, 08, 012, 014, 016, C5DH	
Deficiencia de la carnitina palmitoil transferasa		016,018:1,018	
Deficiencia de la carnitina/acilcarnitina translocasa		C160H, C18:10H, C180H	
Deficiencia de la deshidrogenasa de hidroxiaxil-CoA de cadena muy larga		C160H, C18:10H, C180H	
Deficiencia de proteína trifuncional		C160H, C18:10H, C180H	

*Las abreviaturas para los productos de oxidación de los ácidos grasos e intermediarios de ácidos orgánicos, como C5, C160H, C18:1, etc., se refieren a ésteres de carnitina de ácidos alifáticos, ácidos monocarboxílicos con la longitud de la cadena indicada por el número adyacente a C y el número de dobles enlaces indicado por el número después de los dos puntos.

De: *Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR*: Recommendations and reports, 13, abril 2001.

TABLA 66 6
Medidas útiles de ayuda en el diagnóstico diferencial de los errores congénitos del metabolismo que implican a la carnitina

TRASTORNO	PLASMA TOTAL CARNITINA (μmol/l)	CARNITINA ETERIFICADA (PORCENTAJE DEL TOTAL) URINARIA	OTRAS MANIFESTACIONES
Control	40-60	<30	Normal
Deficiencia del transportador de carnitina (DTC)	<5	<30	Paradójicamente libre elevada
Deficiencia de la carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1)	60-100	<20	Normal o elevada
Deficiencia de carnitina translocasa	5-30	80-100	Éster elevada
Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa-2 (CPT-2)	10-40	40-80	Normal o éster elevada
Defectos en la (3-oxidación	10-30	30-60	Éster elevada
Deficiencia de la 3-OH-3-metilglutaril-CoA-liasa	10-30	30-60	Éster elevada
			Hipoglucemia hipocetósica, hiperamoniemia, acidosis

De: Nyhan, W. L., Barshop, B. A., Ozand, P. T. 2005, *Atlas of Metabolic Diseases*, London, Chapman & Hall.

TABLA 66.7 Malformaciones del desarrollo cerebral asociadas con un error congénito del metabolismo

DEFECTOS DEL TUBO MALFORMACIONES LÓBULOS TEMPORALES				
ENFERMEDAD NEURAL HOLOPROSENCEFALIA CEREBELOSAS HIPOPLÁSICOS				
Trastornos mitocondriales				
Deficiencia de enzimas de la cadena + respiratoria				
Oxidación de ácidos grasos				
Acidemia glutárica 2* +				+
Metabolismo del ácido fólico				
Deficiencia de metilentetrahidrofolato + reductasa				
Aciduria orgánica				
Aciduria glutárica 1**				+
Aciduria etilmalónica +				
Metabolismo del colesterol				
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz +				
Metabolismo de glucoproteínas				
Trastorno congénito de la glucosilación + de tipo 1				
Elementos traza del metabolismo				
Enfermedad del pelo crespo de Menkes +				

*Debida a un defecto de la cadena de transporte mitocondrial de electrones en la coenzima Q. Las imágenes de la RM en T2 también muestran una intensidad de señal aumentada en los ganglios basales y la ERM muestra un cociente elevado colina:creatinina (indicativo de desmielinización) y lactato elevado.

**Debida a una actividad deficiente de la enzima mitocondrial glutaril-CoA deshidrogenasa. Las imágenes de RM en T2 también muestran una mayor intensidad de señal en los ganglios basales y atrofia con progresión.

De: Nissenkorn, A., Michelson, M., Ben-Zeev, B. y Lerman-Sagie, T. 2001, «Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development», *Neurology*, vol. 56, supl. 10, págs. 1265-1272.

www.medilibros.com

TABLA 66.8 Trastornos de la migración y disgenesia del cuerpo calloso asociados con errores congénitos del metabolismo

PAQUIGIRIA, HETEROTOPIA DISPLASIA DE LOS NÚCLEOS				
DISPLASIA DE LOS NÚCLEOS				
DISGENESIA DEL CUERPO CALLOSO				
ENFERMEDAD LISENCEFALIA POLIMICROGIRIA CORTICAL CEREBELOSAS OLIVARES				
Trastornos peroxisómicos*				
Síndrome de Zellweger** + + + + +				+
Refsum del lactante +				+
Seudo-ALD neonatal + +				+
Deficiencia enzimática bifuncional + + + + +				
Condrodisplasia punteada +				
Trastornos mitocondriales				
Deficiencia de piruvato + + + + +				+
deshidrogenasa				+
Deficiencia de fumarasa + + +				
Oxidación de ácidos grasos				
Deficiencia de la carnitina palmitoil + transferasa				
Acidemia glutárica 2 + +				+
Aminoaciduria				
FCU materna				+
Hiperglicinemia no cetósica +				+
Aciduria orgánica +				
Aciduria 3-hidroxibutírica +				+
Deficiencia de 3-hidroxibutil-CoA desacetilasa				+

TABLA 66.8	Trastornos de la migración y disgenesia del cuerpo caloso asociados con errores congénitos del metabolismo (cont.)						
	PAQUIGIRIA, LISENCEFALIA		POLIMICROGIRIA	HETEROTOPIA CORTICAL	DISPLASIA CEREBELOSA	DISPLASIA DE LOS NÚCLEOS OLIVARES	DISGENESIA DEL CUERPO CALOSO
ENFERMEDAD							
Metabolismo del colesterol							
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	+	+		+			+
Metabolismo de glucoproteínas							
Trastorno congénito de la glucosilación tipo 1					+	atrofia	+
Metabolismo de elementos traza							
Enfermedad del pelo crespo de Menkes				+	+		+

*El pseudo-Zellweger y la pseudo adrenoleucodistrofia neonatal tienen cortezas de apariencia normal.
*La distribución perirrolándica de la paquigiria en el síndrome de Zellweger puede ayudar en el diagnóstico diferencial de los lactantes con hipotonía. El patrón es principalmente occipital en la distrofia muscular congénita.
De: Nissenkorn, A., Michelson, M., Ben-Zeev, B. y Lerman-Sagie, T. 2001, «Inborn errors of metabolism: a cause of abnormal brain development», *Neurology*, vol. 56, supl. 10, págs. 1265-1272.

siones encefaloclásticas en los EIM incluyen la producción de un medio intrauterino tóxico o deficiente de energía, la modificación del contenido y función de las membranas y la alteración de la expresión de genes intrauterinos responsables de la morfogénesis.

Muerte inminente previa al diagnóstico en un niño con sospecha de errores congénitos del metabolismo

Cuando un niño desarrolla una descompensación metabólica aguda mortal se deben obtener muestras, que son necesarias para el diagnóstico (Olpin, 2004). Un diagnóstico correcto puede ayudar a las familias mientras se reponen de la pérdida y les permite un consejo y un diagnóstico adecuados para embarazos futuros. Se deben congelar plasma (separado de la sangre completa) y orina (CDC, 2003). Debería obtenerse una muestra de piel mediante una técnica estéril (con compresas con alcohol y no con yodo, que puede interferir con el crecimiento celular) y almacenarse a temperatura ambiente en un medio de cultivo hístico. Cuando se sospecha un trastorno de almacenamiento, debería obtenerse un pequeño corte de piel y colocarse en glutaraldehído para los posteriores estudios de microscopía electrónica.

Consideraciones de tratamiento

El tratamiento adecuado de un paciente con un EIM está determinado por el trastorno metabólico concreto. Las estrategias terapéuticas pueden incluir uno o más de los siguientes abordajes: 1) reducción del sustrato mediante manipulación dietética o inhibición de la síntesis de precursor; 2) eliminación (o aclaramiento favorecido) de los metabolitos tóxicos; 3) reposición de los metabolitos agotados y/o suplemento de cofactor; 4) terapia (reemplazo o aumento) enzimática, y 5) reemplazo celular (p. ej., trasplante de médula ósea, hígado o riñón) (Chakrapani y Wraith, 2002; Wilcken, 2003). La exploración activa previa de la terapia génica finalizó con la muerte inesperada de un sujeto del estudio con deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC). El reexamen de este método llevó a exigir más precaución de cara a futuros ensayos clínicos (Hsieh et al, 2002; Sands y Davidson, 2006). Otros abordajes en consideración son la repoblación hepática

(infusión de hepatocitos), la terapia mediada por chaperonas para las enfermedades asociadas con una actividad enzimática residual y el trasplante de células madre con diferenciación directa en líneas específicas (Desnick, 2004; Grompe, 2002; Kawahista et al, 2005). Estos avances han cambiado la actitud hacia los pacientes con EIM desde el nihilismo y la desesperanza hacia un optimismo prudente.
Es necesario un abordaje individual para cada paciente; algunos trastornos requieren más de una opción de tratamiento. La respuesta clínica a la mayoría de los planes de tratamiento puede variar y los trastornos residuales son frecuentes. Los pacientes pueden seguir presentando riesgo de descompensación metabólica cuando existe un estrés por infección, traumatismo o cirugía. La reducción del gasto de energía y favorecer el anabolismo son objetivos inmediatos del tratamiento. Las medidas de urgencia pueden evitar un mayor deterioro, pero la mayoría de las medidas son incompletas desde el punto de vista nutricional y no deberían prolongarse más allá de 48 horas sin una revisión dietética. En la mayoría de las situaciones, el tratamiento debe estar proporcionado en unidades de cuidado especializado con experiencia en la enfermedad específica.
Cuando se utilizan dietas especiales, se debe prestar atención a los requerimientos calóricos y a la nutrición equilibrada, especialmente para los minerales y los suplementos necesarios. Las enfermedades tratadas con restricción dietética incluyen las aminoacidopatías: FCU, EOJA y homocistinuria. En la enfermedad de Refsum clásica, la reducción en los fitanatos de la dieta produce una normalización del fenotipo bioquímico y clínico.
En algunos trastornos pueden ser necesarias fuentes dietéticas alternativas. Es el caso de los pacientes con deficiencia de acilshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) y de cadena larga (LCHAD), a los que se administran triglicéridos de cadena media como fuente de lípidos. En el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (deficiencia de 3[3]-hidroxisterol-A7-reductasa), el uso de una dieta rica en colesterol (± ácidos biliares) mejora el crecimiento y el estado de desarrollo neurológico, aunque la respuesta clínica es variable. En los niños con trastornos del almacenamiento del glucógeno (TAG) se administran hidratos de carbono para evitar la hipoglucemia y suprimir los trastornos metabólicos secundarios (es decir, hiperlipidemia, hiperuricemia). En los trastornos del ciclo de la urea se administran arginina o citrulina para fabricar compuestos que no se sintetizan por el bloqueo metabólico.