

angiografía muestran estenosis arterial segmentaria y lesiones isquémicas. En presencia de una neuropatía periférica, la biopsia del músculo o del nervio (del nervio sural) también puede ser diagnóstica. Las pruebas habituales de laboratorio incluyen leucocitosis, anemia, elevación de la velocidad de sedimentación globular y un aumento del nivel de proteína C reactiva y de los niveles de inmunoglobulinas séricas. Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) y los inmunocomplejos circulantes pueden estar presentes. La detección de factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares (ANA) es infrecuente.

El tratamiento con corticoides mejora la esperanza de vida y disminuye la incidencia de hipertensión y de complicaciones renales. En los casos graves, la falta de respuesta a los esteroides es una indicación para el uso de ciclofosfamida oral o en pulsos intravenosos. La plasmaféresis no ha mejorado la supervivencia. Estudios recientes describieron algún beneficio de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en el tratamiento de la PAN.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una de las vasculitis más frecuentes en la infancia. Se conoce también como el síndrome de las adenopatías mucocutáneas. Algunas descripciones iniciales de casos de PAN infantiles en los que el paciente murió de una rotura o trombosis de un aneurisma de arteria coronaria eran probablemente casos graves de enfermedad de Kawasaki. El 80% de los pacientes afectados son menores de 5 años.

Los criterios para el diagnóstico incluyen la presencia de una fiebre no explicada de por lo menos 5 días, con no menos de cuatro de las siguientes características físicas: 1) conjuntivitis no purulenta; 2) linfadenopatías cervicales; 3) exantema; 4) cambios mucosos (enrojecimiento y fisuras en los labios, «lengua de frambuesa»), y 5) cambios en las extremidades (eritema y edema de las palmas y de las plantas, con descamación). Hasta una tercera parte de los pacientes desarrollan miocarditis, aneurismas de la arteria coronaria y, con menor frecuencia, pericarditis o valvulopatía.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes consisten en una irritabilidad extrema, probablemente producida por meningitis aséptica, cefaleas y encefalopatía. Los infartos cerebrales, las crisis epilépticas, la polineuropatía, la miositis, las neuropatías craneales y la vasculitis retiniana aparecen en ocasiones infrecuentes. Muneuchi et al (2006) describieron el caso de un paciente que sufrió un infarto cerebeloso derecho silente, y sugirieron la necesidad de considerar la posibilidad de lesiones cerebrales en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con o sin síntomas neurológicos.

El tratamiento consiste en una dosis alta de aspirina (80 a 100 mg por kg de peso/día) y una dosis única de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (2 g/kg). La dosis alta de aspirina se continúa hasta que el paciente permanezca afebril durante 3 a 7 días. Luego, la dosis se reduce a 3-5 mg/kg/día, que se continúa hasta que los marcadores inflamatorios y la trombocitosis se hayan resuelto y el ecocardiograma sea normal.

Púrpura de Schönlein-Henoch

La causa de la púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis leucocitoclástica. Los rasgos característicos son artralgias, dolor abdominal y una púrpura no trombocitopénica que afecta principalmente a los glúteos y a las extremidades inferiores. La fiebre, la astenia y el edema son frecuentes. La nefritis se produce en el 40% de los pacientes.

El síntoma neurológico más frecuente es la cefalea, algunas veces causada por hipertensión. No obstante, puede producirse una vasculitis del SNC, con la posibilidad de desarrollar isquemia y hemorragia. También se han descrito crisis epilépticas, parálisis, corea, síndrome de Guillain-Barré, ataxia y neuropatía central y periférica.

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu, conocida también como la enfermedad sin pulso, es una vasculitis crónica inflamatoria de los grandes vasos que afecta a la aorta y a sus ramas principales. En el 75% de casos, los primeros síntomas comienzan entre los 11 y los 30 años. El inicio en niños de sólo 5 meses también se ha descrito. Más del 80% de los pacientes son mujeres, y es más frecuente que sean de origen japonés. La asociación con la tuberculosis no se ha demostrado.

Las manifestaciones clínicas son hipertensión, fiebre, dolor de espalda, disnea, dolor torácico, claudicación, pérdida visual transitoria, mialgias, artralgias, dolor abdominal e insuficiencia cardíaca congestiva. La exploración muestra una pérdida de los pulsos radiales, y algunas veces se observa un soplo carotídeo.

La causa de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad es la hipoperfusión cerebral secundaria a la estenosis de la carótida y de las arterias vertebrales, y a las complicaciones de la hipertensión. Los signos y síntomas incluyen pérdida visual, vértigo, síncope, crisis epilépticas, hemiplejía y cefaleas. El tratamiento consiste en corticoides y agentes inmunodepresores, como el metotrexato. En series pequeñas se ha mostrado la utilidad de los fármacos antifactor de necrosis tumoral. El abordaje de la hipertensión es crucial, y los fármacos antiplaquetarios son útiles para prevenir la trombosis. La intervención quirúrgica, la angioplastia y la colocación de *stents* a veces son necesarios.

Síndrome de Churg-Strauss

El síndrome de Churg-Strauss, o granulomatosis alérgica, afecta a los hombres de mediana edad y es infrecuente en los niños. No obstante, se han descrito casos en niños de sólo 2 años de edad. El cuadro clínico consiste en síntomas asmáticos, eosinofilia, fiebre, rinitis alérgica, infiltrados pulmonares, problemas en los senos, púrpura, nódulos cutáneos y afectación cardíaca y renal. La vasculitis de las pequeñas arterias y venas se asocia con granulomas extravasculares necrotizantes e infiltrados eosinofílicos que se observan en las muestras anatomopatológicas.

Las manifestaciones neurológicas consisten principalmente en neuropatía, con evidencia de mononeuritis múltiple, polineuropatía y neuropatía craneal. El nervio óptico es el par craneal que resulta afectado con mayor frecuencia en esta patología. La afectación del SNC es menos habitual, pero pueden producirse déficits focales secundarios a infección o hemorragia. El pseudotumor cerebri se ha descrito en pacientes con el síndrome de Churg-Strauss. El tratamiento consiste en dosis altas de corticoides. La ciclofosfamida, el metotrexato, el interferón α y la plasmaféresis se emplean en algunas ocasiones.

Artritis reumatoide juvenil

La artritis crónica en la infancia, denominada artritis reumatoide juvenil (ARJ), artritis crónica juvenil o artritis idiopática juvenil, es una de las enfermedades reumatológicas más frecuentes de la infancia. La clasificación de este trastorno tan heterogéneo ha sido problemática debido a las inconsistencias de las definiciones y a las diversas clasificaciones.

La ARJ puede ser de tres tipos: pauciarticular, poliarticular y sistémica. La edad de comienzo debe ser menor de 16 años. Para el diagnóstico definitivo es necesaria la evidencia objetiva de artritis en una o más articulaciones durante por lo menos 6 semanas, con exclusión de otras causas de artritis. La forma sistémica se caracteriza por fiebre diaria durante por lo menos dos semanas, exantema, artritis, linfadenopatías o pericarditis.

Las complicaciones neurológicas de la forma sistémica incluyen encefalopatía aguda, que puede ser mortal como consecuencia del síndrome de activación del macrófago. La causa de este síndrome es la alteración de la interacción macrófago-linfocito, que produce una proliferación incontrolada de macrófagos muy activados y de linfocitos T con los posteriores síntomas de tipo sepsis, que a menudo dan lugar a un fallo multiorgánico. La evidencia de fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, coagulopatía de consumo y una velocidad de sedimentación globular baja son otras características. El tratamiento consiste en dosis altas de corticoides y ciclosporina.

Se han descrito casos de síndrome de Reye en algunos pacientes, secundario al uso de ácido acetilsalicílico. Otras manifestaciones neurológicas incluyen la mielopatía secundaria a la artritis cervical. Sin embargo, la mielopatía por luxación atlantoaxial es infrecuente en los niños. Las neuropatías motoras y sensitivas, como las neuropatías por atrapamiento, también son infrecuentes en los niños. Una tercera parte de los pacientes tienen unos niveles elevados de CK; sin embargo, es inusual la debilidad proximal o la evidencia histológica de miositis.

El abordaje de la ARJ suele realizarse con aspirina y con antiinflamatorios no esteroideos. Algunos pacientes requieren corticoides, IGIV, y fármacos inmunodepresores o antipalúdicos.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria sistémica y episódica, que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente anticuerpos contra el ADN de doble cadena.

El LES representa el 4,5% de los pacientes vistos en la consulta de reumatología pediátrica. El inicio del LES es infrecuente antes de la adolescencia. En la infancia, el cociente de niñas frente a niños afectados es de 4,5:1.

Las características clínicas del LES son síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso), cutáneos (exantema malar «en alas de mariposa»), musculoesqueléticos (miopatía, artralgias), cardíacos (pericarditis, miocarditis, endocarditis), vasculares (fenómeno de Raynaud, livedo reticularis) y renales (glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hipertensión). Los signos y síntomas gastrointestinales, pulmonares y oculares también pueden ser característicos.

La afectación del SNC se produce en el 30 al 60% de los niños con LES durante el curso de su enfermedad. Diversos estudios encontraron alteraciones neuropsiquiátricas hasta en el 95% de los pacientes. Los pacientes con afectación del SNC generalmente tienen una evolución peor. La prevalencia de cefaleas recurrentes es del 71%, la migraña, 36%, los trastornos cognitivos, 55%, las crisis epilépticas aisladas, 47%, la epilepsia, 15%, el estado confusional agudo, 35%, las disestesias o parestesias, 14%, los ataques isquémicos transitorios, 12%, y el AVC, 8%. El corea y la miositis son infrecuentes. Se ha descrito parkinsonismo en tres pacientes. La miopatía corticoidea puede complicar la evolución de la enfermedad. Se puede producir oftalmoplejía, diplopía.

ceguera brusca o ptosis, y se han descrito hallazgos como papiledema, neuritis óptica, hemorragia retiniana y vasculitis («manchas algodinosas»). Las posibles complicaciones neurológicas del LES incluyen ataxia, vértigo, pérdida auditiva neurosensorial, meningitis aséptica, mielopatía transversa y neuropatía periférica con predominio de déficits sensitivos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del lupus neuropsiquiátrico son depresión, problemas de memoria, labilidad emocional, problemas de concentración y psicosis.

La vasculitis en el LES es inusual, y afecta a las pequeñas arteriolas y a las vénulas. La perivascularitis es más frecuente. Los AVC se producen principalmente en los pacientes con hipertensión o enfermedad renal o cardíaca grave (Fig. 53B.3), y se han asociado con resultados positivos en las pruebas serológicas de sífilis y con la presencia de anticoagulante lúpico (AL). Gattomo et al (1995) encontraron que el 79% de los pacientes pediátricos con LES tenían anticuerpos anticardiolipina (ACL) y el 42% AL. Estos pacientes presentaban un alto riesgo de desarrollar trombosis venosas profundas y otra patología relacionada con el síndrome del anticuerpo antifosfolípido (AAF). Se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el AAF y las manifestaciones neurológicas, como los fenómenos vasculares, las crisis epilépticas y la psicosis. Otros anticuerpos, como los anticuerpos antirribosomales P, anticuerpos antineuronales, o anticuerpos linfocito-tóxicos, también se han asociado con un aumento del riesgo de afectación neurológica.

Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen una velocidad de sedimentación globular elevada, anemia, leucopenia, trombopenia, CH50 bajo y C3 y C4 bajo. Los ANA están presentes en casi todos los pacientes. Los anticuerpos frente al ADN de doble cadena son patognomónicos de LES, y se hallan presentes en casi todos los pacientes con enfermedad activa. Los anticuerpos frente al antígeno nuclear extraíble (Sm, Ro/SS-A, La/SS-B, RNP) y los anticuerpos antihistona tienen una estrecha asociación con el LES. Los anticuer-

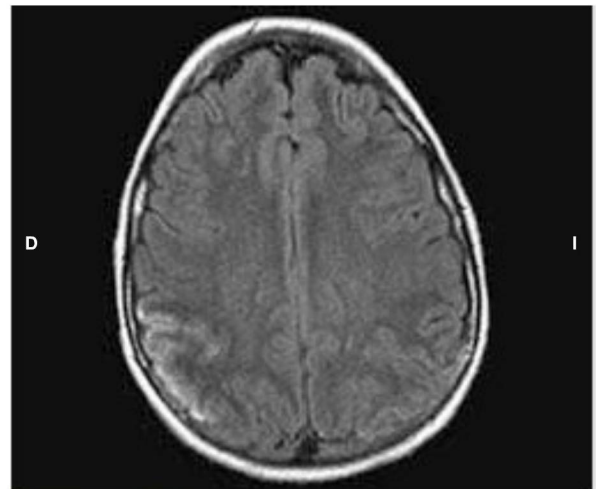


FIGURA 53B.3 Imagen de resonancia magnética cerebral de una niña de 16 años con lupus, anticuerpos antifosfolípido, enfermedad de Addison e hipertensión. Es evidente una necrosis laminar en la región parietal derecha.

pos anti-SM son muy específicos de la enfermedad. El factor reumatoide está presente en el 10 al 30% de los pacientes.

El tratamiento habitual de las manifestaciones del SNC del LES es el uso de corticoides en dosis altas, orales o intravenosos, tras haber descartado un proceso infeccioso. Varios estudios apoyan el uso tanto de corticoides como de ciclofosfamida en el tratamiento del lupus del SNC. En el paciente con AAF y un recuento de plaquetas superior a 70.000/mm³ se recomiendan dosis bajas de aspirina. La anticoagulación con heparina seguida de warfarina es necesaria en los pacientes con AVC y anticuerpos antifosfolípido.

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener (GW) se caracteriza por la tríada de:

- 1) vasculitis granulomatosa de pequeños vasos en el tracto respiratorio superior e inferior; 2) glomerulonefritis focal segmentaria, y
- 3) vasculitis diseminada necrotizante. Se observa principalmente en los adultos de mediana edad. En los niños, el inicio se produce en la segunda década de la vida. En algunas series, el inicio de la enfermedad ocurre antes de los 20 años en el 3,3% de los pacientes. La etiología de la GW es desconocida, pero se ha propuesto la implicación de los ANCA, junto con un proceso infeccioso.

Las manifestaciones clínicas incluyen problemas sinusales, enfermedad pulmonar (tos y hemoptisis) y glomerulonefritis. Los síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general y pérdida de peso, son frecuentes al inicio.

La afectación del sistema nervioso se produce con menor frecuencia en los niños que en los adultos, pero las manifestaciones incluyen neuropatía (mononeuritis múltiple, polineuropatía), miopatía, crisis epilépticas, ictus, hemorragia, trombosis venosa dural, paquimeningitis, cerebritis y mielopatía.

La causa de los síntomas neurológicos es la invasión directa de los tejidos paranasales por el proceso granulomatoso o «las metástasis» al SNC en lugares no contiguos a la vía respiratoria superior, o la vasculitis necrotizante. Los seudotumores orbitarios producen exoftalmos y oftalmoplejía. Se puede producir afectación del nervio óptico, los pares craneales VII y VIII, el quiasma y la hipófisis. La afectación de la hipófisis produce diabetes insípida.

La prueba de laboratorio más útil para el diagnóstico en la granulomatosis de Wegener es la demostración de una tinción citoplásmica (c-ANCA) de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo contra el antígeno proteinasa 3 (PR3). El diagnóstico definitivo requiere el diagnóstico tisular por biopsia del pulmón, la piel o el riñón.

El tratamiento de inducción con corticoides en combinación con ciclofosfamida da lugar a la remisión en más del 90% de los pacientes con granulomatosis de Wegener. El tratamiento de mantenimiento incluye metotrexato, azatioprina, leflunomida, trimetoprima-sulfametoxazol, etanercept y rituximab.

Enfermedad de Behçet

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Behçet requiere la presencia de ulceraciones orales recurrentes (añosas o herpetiformes) y dos de los siguientes: ulceraciones genitales recurrentes, lesiones oculares (uveítis o vasculitis retiniana), lesiones cutáneas (eritema nodoso, seudofoliculitis y lesiones papulopustulosas, nódulos acneiformes) y una prueba de patología positiva (reacción cutánea al *prick* con aguja).

Varios estudios de revisión han documentado enfermedad de Behçet en la infancia y la adolescencia. Se puede producir en neonatos hijos de madres con la enfermedad. Ambos sexos están igualmente afectados. La enfermedad es más frecuente en Turquía y en otros países de Oriente Medio.

La incidencia descrita de afectación del SNC (neuro-Behçet) en niños oscila entre el 5 y el 15%. Según Saip et al (2005), la cefalea es el síntoma neurológico más frecuente. Otras complicaciones neurológicas incluyen encefalomielitis, crisis epilépticas, afectación del tronco y de los ganglios basales, meningitis aséptica, seudotumor cerebri y trombosis del seno dural. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen depresión, psicosis y demencia. Unos pocos niños han sufrido miositis aguda focal o generalizada. Se puede producir vasculitis de los sistemas venoso y arterial, asociada con trombosis y aneurismas arteriales.

El tratamiento incluye corticoides, sulfasalazina, colchicina y fármacos inmunomoduladores, como el metotrexato, la ciclosporina, la azatioprina, el interferón α y el infliximab. La talidomida es útil en el tratamiento de la enfermedad de Behçet mucocutánea aislada. La azatioprina es una de las primeras opciones de tratamiento en la uveítis grave.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica que puede producirse aislada o aparecer junto con otra conectivopatía, como el LES, la ARJ o la dermatomiositis. La enfermedad afecta principalmente a las mujeres, y se puede encontrar en los niños. Los síntomas clásicos de ojos secos (xeroftalmia) y boca seca (xerostomía) son secundarios a la infiltración de las glándulas salivales y lagrimales con linfocitos y células plasmáticas. También puede producirse una nefropatía tubular intersticial.

Los problemas neurológicos en el síndrome de Sjögren incluyen meningitis aséptica, infarto, neuritis óptica, mielopatía, crisis epilépticas, encefalopatía, cambios del comportamiento y neuropatía sensitiva y motora.

Las principales características de laboratorio son anemia, leucopenia e hipergammaglobulinemia inespecíficas. Varios autoanticuerpos son positivos, incluyendo ANA, anti-SSA, anti-SSB y el factor reumatoide. La infiltración linfocitaria de las glándulas salivales del labio inferior es característica del síndrome de Sjögren y confirma el diagnóstico. El tratamiento es sintomático. Los corticoides son útiles en los casos graves.

Angeítis primaria del SNC

La angeítis primaria del SNC (APSNC) se denominó inicialmente «angeítis granulomatosa». La elevada variabilidad observada en esta enfermedad llevó a la subdivisión en APSNC y en angeítis benigna del SNC (ABSNC). Esta última es infrecuente en los niños, y consiste en una forma monofásica de enfermedad, con buena respuesta al tratamiento con corticoides. Las manifestaciones clínicas de la APSNC incluyen cefaleas, AIT, encefalopatía, pérdida visual, hemiparesia y alteraciones neurocognitivas.

La angiografía es diagnóstica, mostrando arrosariamiento de los vasos de tamaño medio y pequeño o estenosis segmentaria alternante y ectasia. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra un aumento de las proteínas y una pleocitosis leve.

El diagnóstico y el tratamiento precoz con corticoides, en determinados casos con ciclofosfamida, puede reducir la elevada mortalidad, previamente descrita, y la frecuencia de las recidivas.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Respiración periódica y apnea

El *patrón de respiración periódica* más frecuente en los recién nacidos prematuros consiste en episodios cíclicos característicos durante el sueño, cuando pausas cortas de apnea de 5 a 10 segundos interrumpen la respiración regular, seguido de un acceso de respiración rápida. Los recién nacidos que se quedan hipóxicos requieren oxígeno suplementario. Las complicaciones neurológicas no se producen a no ser que los periodos hipóxicos sean prolongados y graves. La definición de apnea es el cese de la respiración durante más de 20 segundos. La incidencia de bradicardia asociada aumenta con la duración de la apnea y se correlaciona con la gravedad de la hipoxia. La apnea puede ser idiopática (apnea idiopática de la prematuridad) o puede deberse a una hemorragia intraventricular, convulsiones, obstrucción, atelectasias, neumonía, sepsis, meningitis, parálisis del nervio frénico, reflujo gastroesofágico, hipovolemia o insuficiencia cardíaca.

La apnea del sueño obstructiva (ASO) no diagnosticada puede producir un fallo del desarrollo, hipertensión pulmonar e hipertensión sistémica. También puede causar efectos deletéreos a largo plazo sobre el funcionamiento neuronal e intelectual, con cambios del comportamiento, inquietud, comportamiento agresivo, problemas de memoria y un bajo rendimiento en los tests. Cada vez más evidencias apoyan la asociación de ASO con síntomas de TDAH. Algunos de los déficits de comportamiento pueden no corregirse completamente con el tratamiento de la apnea.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica de la lactancia que se produce tras la ventilación mecánica y el tratamiento con oxígeno para la dificultad respiratoria aguda o la enfermedad de la membrana hialina en los recién nacidos prematuros. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que el pronóstico neurológico de los niños con DBP se halla estrechamente asociado con la presencia de complicaciones de la prematuridad, como hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, convulsiones y una ventilación pulmonar prolongada, dando lugar a un retraso motor fino y no fino, y a la parálisis cerebral que se observa en esta población. La presencia de una DBP sola, no obstante, supone un factor de riesgo adicional de secuelas neuromotoras que incluyen espasticidad leve, microcefalia y problemas del comportamiento. Cuando se compararon con una cohorte equivalente de recién nacidos prematuros, los niños con prematuridad y DBP mostraban una mayor frecuencia de signos neurológicos sutiles, como movimientos involuntarios, mala coordinación, torpeza, mal control postural, sincinesias y dispraxia, y un aumento de la necesidad de una educación especial.

Anteriormente, se había descrito un síndrome caracterizado por movimientos espasmódicos rápidos y aleatorios similares a la corea y movimientos de inquietud similares a la acatisia, que afectaban a las extremidades, el cuello, el tronco, la lengua y la boca, en una serie de 10 niños prematuros con una DBP grave. Los movimientos, que comenzaron en el tercer mes, se exacerbaban por la insuficiencia respiratoria y mejoraban durante el sueño. La historia natural fue la resolución parcial o completa o un curso sin cambios. Una paciente tuvo evidencia anatomopatológica de pérdida neuronal y astrocitosis en los ganglios basales y en el tálamo.

Fibrosis quística

Las complicaciones neurológicas en la fibrosis quística (FQ) son consecuencia de la hipoxia y la hipercapnia crónicas que dan lugar a letargia, somnolencia y algunas veces, coma. El absceso cerebral se produce en un pequeño número de adolescentes y en adultos con FQ, generalmente en asociación con una enfermedad pulmonar avanzada y con enfermedad de los senos paranasales.

El aumento de la presión intracraneal, caracterizado por una fontanela prominente e irritabilidad, puede observarse en niños malnutridos con FQ tras el inicio del tratamiento nutricional. La causa no está clara, pero puede implicar una obstrucción intratorácica del retorno venoso. La deficiencia de vitamina A se debe descartar en este contexto.

Los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática con frecuencia sufren déficit de vitamina E, con la posibilidad de desarrollar degeneración espinocerebelosa con ataxia, disartria, arreflexia y pérdida de la sensibilidad propioceptiva. Los estudios neuropatológicos muestran una degeneración de la columna posterior. La neuropatía periférica, la oftalmoplejía, la disminución de la agudeza visual, el temblor y la debilidad pueden ser manifestaciones neurológicas de la FQ. El uso de catéteres venosos permanentes puede producir trombosis venosa y tromboembolismo cerebral. Otros factores que contribuyen al desarrollo de las complicaciones trombóticas son la diabetes asociada, la inflamación crónica, la trombofilia adquirida producida por la insuficiencia hepática y la colestasis. Además, los pacientes con FQ tienen un riesgo aumentado de *shunt* derecha-izquierda por la tos crónica y por la hipertensión pulmonar secundaria.

La malformación de Chiari de tipo I parece ser más frecuente en los pacientes con FQ que en la población general. Needleman et al (2000) describieron 5 niños y adolescentes con FQ y malformación de Chiari de tipo I que tenían disfunción al deglutir, síncope, parestesias, cefaleas y emesis recurrente.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa idiopática crónica y multisistémica, infrecuente en los niños. Afecta predominantemente a las mujeres y a niños afroamericanos. En el 3 al 15% de los casos publicados, los pacientes eran menores de 15 años.

La presentación clínica varía entre los niños más pequeños (antes de los 4 años) y los mayores (de 8 a 15 años), y es diferente de la presentación en la población adulta. En los niños menores de 4 años se observa principalmente un exantema maculopapular, uveítis y artritis. En el grupo de edad de los 8 a los 15 años, los signos y los síntomas incluyen fiebre, tos, linfadenopatías, malestar general, lesiones oculares y alteraciones en la placa de tórax. Las anomalías del SNC, conocidas como neurosarcoidosis, se producen en el 30% de los niños, en comparación con el 5 al 10% de los adultos afectados. Las complicaciones del SNC incluyen encefalopatía, crisis epilépticas, neuropatía craneal (con afectación más frecuente del VII par craneal), lesiones con efecto de masa, hidrocefalia obstructiva, meningitis granulomatosa basilar, meningitis aséptica, mielopatía y lesiones hipotálamicas e hipofisarias. Es más frecuente que los niños sufran convulsiones y lesiones ocupantes de espacio, y es menos probable que desarrollen parálisis de los pares craneales.

Los granulomas sarcoides se localizan con mayor frecuencia en los hemisferios cerebrales que en la fosa posterior. Probablemente,

son consecuencia de la extensión del proceso inflamatorio a través de los espacios de Virchow-Robin. El aspecto en la RM de las lesiones de masa de la neurosarcoidosis es inespecífico. Las lesiones tienen una mayor densidad que el cerebro y se realzan con contraste. Las lesiones de la sarcoidosis en la sustancia blanca vistas en las imágenes potenciadas en T2 pueden parecerse a las que se observan en la esclerosis múltiple.

Histológicamente, el rasgo característico de la sarcoidosis es la presencia de granulomas no caseificantes. Los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se hallan elevados hasta en el 80% de los niños con sarcoidosis. Muchos pacientes presentan hipercalcemia e hipercalciuria.

Los corticoides han sido el tratamiento estándar de la sarcoidosis. En algunos casos, los fármacos inmunomoduladores, especialmente el metotrexato, pero también la azatioprina, la ciclosporina, la ciclofosfamida, la cloroquina y el infliximab, también se han usado.

HIPERTENSIÓN

Las causas de hipertensión en los niños incluyen enfermedad renal, coartación aórtica, collagenopatías, síndrome hemolítico urémico, enfermedad de Cushing, uso de corticoides y tratamiento inmunodepresor. También puede producirse en asociación con la neurofibromatosis de tipo I, el síndrome de Von Hippel-Lindau y el síndrome de Guillain-Barré.

Las complicaciones neurológicas se desarrollan en más del 40% de los pacientes con hipertensión maligna, ictus, encefalopatía, fiebre, opistótonos, torsión muscular, mioclonías y neuropatías craneales.

La *encefalopatía hipertensiva* se produce con un aumento rápido y grave de la tensión arterial. Se observa principalmente en el síndrome hemolítico urémico, la glomerulonefritis aguda y el uso de medicación. Los signos y síntomas iniciales son cefalea, vómito en escopetazo, astenia y meningismo, seguidos de un inicio rápido de encefalopatía y de convulsiones generalizadas.

Mientras que el espasmo arteriolar retiniano es el signo más característico, el edema de papila sólo se presenta en un tercio de los casos. El síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (LERP) es un síndrome en el que un aumento brusco de la tensión arterial da lugar a una pérdida de visión, alucinaciones, cefalea, letargia, déficits motores transitorios y crisis epilépticas. La primera descripción de este síndrome se realizó en pacientes que recibían ciclosporina. La imagen cerebral muestra un aumento de la señal en T2 y FLAIR que afecta predominantemente a las regiones parieto-occipitales posteriores, afectando tanto a la sustancia blanca como a la sustancia gris (Fig. 53B.4). Pueden observarse hallazgos similares en otras partes del cerebro. Se postula que la disfunción en la autorregulación cerebral produce edema periventricular, que comprime los microvasos circundantes, dando lugar a una arteritis proliferativa. Este proceso aumenta la vulnerabilidad a los infartos y la hemorragia petequial.

El abordaje precoz y la reducción segura de la tensión arterial son muy importantes en el tratamiento de la encefalopatía hipertensiva. Los fármacos antiepilépticos se emplean para tratar las crisis persistentes, pero el tratamiento crónico no suele ser necesario. Algunas descripciones de LERP en niños con cáncer han descrito cambios irreversibles en la RM. En 3 de 11 pacientes de una serie, la epilepsia se desarrolló a pesar de la evidencia clínica y radiológica de recuperación, y requirió tratamiento antiepiléptico crónico.

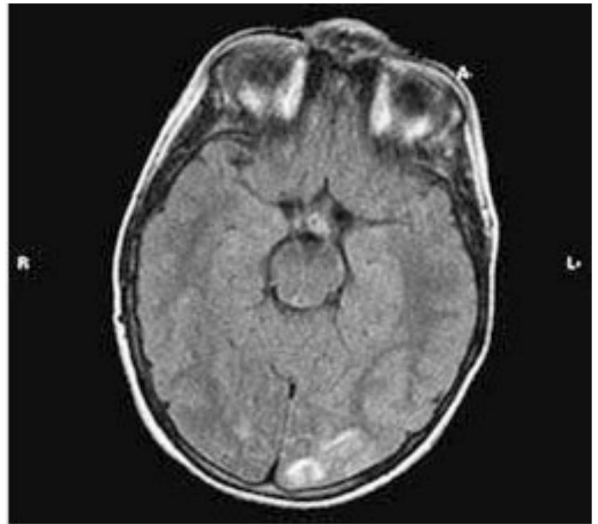


FIGURA 53B.4 Imagen de resonancia magnética cerebral de un niño de 6 años con enfermedad renal terminal y encefalopatía hipertensiva (es decir, leucoencefalopatía posterior reversible). La señal de alta intensidad occipital bilateral es más pronunciada en el lado izquierdo.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Enfermedad hemolítica del recién nacido y kernicterus

La enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal se debe a la incompatibilidad Rh, A y B u otras incompatibilidades del grupo sanguíneo (C. E., Kell y Duffy). El uso de RhoGam o de globulina humana anti-D en las 72 horas del parto o del aborto ha reducido el riesgo de sensibilización inicial de las madres Rh negativas.

En los recién nacidos afectados, la ictericia se desarrolla en las primeras horas de la vida. Las concentraciones de bilirrubina sérica superan el límite seguro a las 48 horas. La bilirrubina no conjugada puede llegar al SNC y lesionar las neuronas, especialmente los ganglios basales (globo pálido y núcleo subtálámico), el vermis cerebeloso, los núcleos dentados, el hipocampo y los núcleos de los pares craneales, especialmente los oculomotores y el octavo par craneal, dando lugar a la aparición de kernicterus o «ictericia nuclear».

Las características clínicas incluyen letargia, dificultad para alimentarse, rigidez, opistótonos, llanto agudo, fiebre y convulsiones. Alrededor de la mitad de los pacientes con kernicterus mueren. Los supervivientes tienen clásicamente parálisis cerebral coreoatetósica, sordera para las frecuencias altas y retraso mental. Afortunadamente, el cuadro clásico inicial de kernicterus es infrecuente gracias a una mejoría de los cuidados neonatales y un tratamiento precoz de la ictericia. Estudios recientes, no obstante, se han centrado en la valoración de la neurotoxicidad menor por bilirrubina manifestada en fases más tardías de la niñez, en formas más sutiles, como déficit de aprendizaje y trastornos menores motores, cognitivos y de comportamiento. La fototerapia y la exanguinotransfusión son las principales formas de tratamiento.

Enfermedad hemorrágica del recién nacido

La causa de la enfermedad hemorrágica del recién nacido es un déficit transitorio de los factores dependientes de la vitamina K. Se puede deber a una mala transferencia placentaria de la vitamina K, un contenido bajo de vitamina K en la leche materna o el uso materno de fármacos que interfieren en la reservas de vitamina K o en su función, como la fenitoína. El sangrado aparece la primera semana de la vida. Las complicaciones neurológicas se producen por hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa. La administración de vitamina K intramuscular en el nacimiento previene la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Policitemia neonatal

La *policitemia neonatal* se define como un hematocrito central del 65% o más. A menudo se asocia con hipoglucemia, hipocalcemia o trombopenia. La hipoglucemia concomitante aumenta el riesgo de una mala evolución.

La hiperviscosidad puede producir una trombosis arterial o venosa. También puede causar un aumento de la resistencia vascular cerebral y una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Las lesiones isquémicas a menudo se complican con hemorragia. Las complicaciones neurológicas incluyen ictus, retraso del desarrollo, temblor, diplejía espástica, hemiparesia, monoparesia, retraso mental y déficit de aprendizaje. La letargia, la dificultad para la alimentación, el temblor y el nerviosismo son hallazgos clínicos frecuentes. El tratamiento consiste en una exanguinotransfusión parcial, la hidratación adecuada y la corrección de los trastornos metabólicos asociados.

Anemia falciforme

La anemia falciforme es la enfermedad hematológica más frecuente asociada con accidentes vasculares cerebrales. La incidencia de ictus en la anemia falciforme oscila del 7 al 33% (Fig. 53B.5). La prevalencia de infartos silentes fue del 21,8% entre los 266 pacientes del Cooperative Study of Sickle Cell Disease (Kinney et al, 1999). Los infartos silentes se producen en la distribución de los pequeños vasos. La lesión subyacente más frecuente es una estenosis u obstrucción intracraneal arterial, que se observa con frecuencia en la arteria cerebral media y anterior. Los hematíes falciformes causan una lesión crónica al endotelio de los vasos, dando lugar a una estenosis de la luz. La hemorragia subaracnoidea y la hemorragia intraparenquimatosa también se pueden producir.

Los signos neurológicos más frecuentes son hemiparesia, alteraciones del habla, crisis focales, disfunción de la marcha, cefaleas y déficits neurocognitivos. Las convulsiones se producen en el 12 al 14% de los pacientes con anemia falciforme. Los factores desencadenantes incluyen infecciones del SNC, síndrome torácico, traumatismo, hipertensión, síndrome nefrótico e hipoxemia nocturna. Las crisis epilépticas pueden ser la manifestación inicial de una insuficiencia vascular o de un infarto. En el Cooperative Study of Sickle Cell Disease, las crisis fueron un factor de riesgo independiente para el infarto silencioso.

Prengrer et al (2005) valoraron a 76 pacientes con anemia falciforme con estudios de Doppler transcraneal y RM de perfusión. Todos los pacientes con crisis epilépticas presentaban una disminución de la perfusión cerebral ipsilateral a la anomalía electroencefalográfica, lo que sugería un mecanismo complejo de enfermedad de pequeños y grandes vasos y que la hipoperfusión podía desempeñar un papel en la patogénesis de las crisis.

El Stroke Prevention Trial in Sickle Cell anemia (STOP) describió en 1998 que el tratamiento transfusional a largo plazo disminuía los

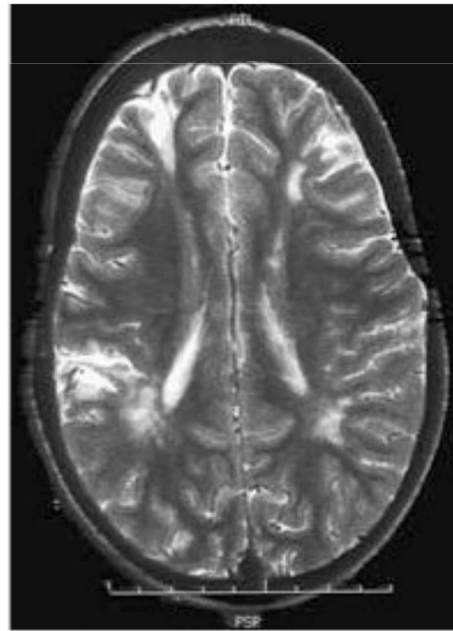


FIGURA 53B.5 Imagen de resonancia magnética cerebral de una niña de 8 años con anemia falciforme que muestra múltiples infartos corticales y subcorticales.

niveles de hemoglobina S a menos del 20-30%, reduciendo el riesgo de ictus en los pacientes de alto riesgo (Adams et al, 1998). La hidroxiurea ha mostrado su eficacia en la prevención del ictus en los estudios más recientes.

Los niños con anemia falciforme son susceptibles a las infecciones con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*, que pueden afectar al SNC. La trombosis venosa del seno, la leucoencefalopatía posterior reversible y la desmielinización aguda son otras complicaciones. La enfermedad de moyamoya es una complicación neurovascular relativamente infrecuente de la anemia falciforme, y es un factor de riesgo de ictus y episodios isquémicos transitorios, a pesar de la transfusión profiláctica de sangre. Los procedimientos de encefaloduroarteriosinangiosis (EDAS) son una opción de tratamiento eficaz, con resultados prometedores (Fryer et al, 2003).

La exanguinotransfusión parcial es el tratamiento estándar en el marco de la crisis vasooclusiva o de la lesión isquémica. Las indicaciones de anticoagulación son la disección y la trombosis del seno venoso, especialmente con trastornos protrombóticos coexistentes e ictus recurrentes. El trasplante de médula ósea a veces se propone como tratamiento. Las pautas profilácticas emergentes incluyen citrulina, arginina, aspirina y suplementos nocturnos de oxígeno (Kirkham et al, 2006).

Hemofilia

Los estudios muestran que el 42% de los pacientes con hemofilia B y el 34% de los pacientes con hemofilia A sufren complicaciones neurológicas. Éstas incluyen hemorragia intracraneal, lesiones del ner-

vio periférico debido a la hemorragia intramuscular después de traumatismos menores y formación de hematomas espontáneos en la ingle o en otros espacios anatómicos cerrados. La afectación del nervio femoral es la que se describe con mayor frecuencia. Otros nervios afectados son el plexo lumbosacro, el nervio mediano, el nervio radial y el nervio cutáneo lateral. Se ha descrito el «seudotumor» hemofilico en el canal medular y en el cráneo.

Klinge et al (1999) describieron la incidencia de hemorragia intracraneal en el 42,5% de los pacientes con hemofilia A o B. El sangrado se produjo en la primera semana tras el nacimiento en el 41% de casos. El traumatismo, el factor de riesgo más importante, se produce en el 57% de casos, bien durante el nacimiento (30%) o posteriormente (27%). El 63% sufrieron crisis y uno de 33 pacientes murió. Se produjo retraso psicomotor en el 59% y parálisis cerebral en el 45% de los casos. Nelson et al (2000) valoraron en las imágenes potenciadas en T2 la incidencia y las secuelas de hiperintensidades focales de 2 a 5 mm en la sustancia blanca de pacientes hemofílicos, y describieron una ausencia de correlación con los factores neurológicos; los investigadores concluyeron que los hallazgos fueron fortuitos. La realización precoz de una TC es fundamental para el reconocimiento precoz de la presencia de hemorragia y la instauración del tratamiento.

Púrpura trombocitopénica trombótica

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) comparte muchas características con el síndrome hemolítico urémico. Este trastorno se produce principalmente en adultos, y el conocimiento de la forma infantil es incompleto. El diagnóstico requiere por lo menos dos criterios mayores (trombopenia, anemia hemolítica microangiopática Coombs negativa, disfunción neurológica) y dos criterios menores (fiebre, insuficiencia renal, trombos circulantes). La patogénesis es desconocida, pero está ligada a la exposición a agentes quimioterápicos, anticonceptivos orales y ciclosporina, y también se ha reconocido su asociación con la infección. La microangiopatía de la PTT puede afectar a cualquier órgano, pero predominantemente se centra en el SNC, los riñones, el páncreas, el corazón y las glándulas suprarrenales. La púrpura es la manifestación inicial en más del 90% de casos. La trombosis de las arteriolas pequeñas, vénulas y capilares da lugar a microinfartos cerebrales. Se pueden producir hemorragias petequiales en la sustancia gris. Los síntomas neurológicos consisten en letargia, cefalea, confusión y alteraciones visuales o del habla. Los corticoides son útiles en los casos leves. La plasmaféresis, llevada a cabo en los casos graves, ha mejorado la supervivencia.

Síndrome hemolítico-urémico

El síndrome hemolítico-urémico aparece con frecuencia después de un episodio de gastroenteritis producida por la cepa enteropatógena de *Escherichia coli* (O157:H7). No obstante, también aparece tras infección por *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* y viriasis. Los microorganismos liberan una toxina, denominada verotoxina, que produce lesión endotelial. El síndrome es más frecuente en los niños menores de 4 años, y es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en los niños pequeños.

El síndrome hemolítico-urémico familiar se ha descrito en formas de herencia autosómica dominante y recesiva. Las complicaciones neurológicas predicen un pronóstico grave, y pueden incluir encefalopatía, crisis epilépticas, ictus, cambios en el comportamiento y ceguera.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática puede complicar la insuficiencia hepática, ya sea aguda, subaguda o crónica. Las causas más frecuentes de insuficiencia hepática en los niños son la hepatitis fulminante vírica o autoinmunitaria, la ingestión de fármacos (paracetamol, salicilatos, ácido valproico), el síndrome de Reye, las enfermedades mitocondriales, la galactosemia, la tirosinemia y la enfermedad de Wilson.

El conocimiento de su patogénesis, que probablemente es multifactorial, es incompleto. El papel del amonio como un agente causal ha sido ampliamente estudiado. En el 10% de los pacientes con encefalopatía hepática, no obstante, los niveles de amonio séricos son normales. Entre los agentes implicados se incluye el ácido γ -aminobutírico (GABA), los mercaptanos, la (3-feniletanolamina, la tiramina y la octopamina. El amonio tiene un efecto directo sobre las membranas neuronales. Tanto el amonio como el GABA producen inhibición postsináptica.

La encefalopatía clínicamente evidente en los niños con hepatopatía crónica parece ser menos frecuente que en los adultos. Es posible, no obstante, que la encefalopatía esté infradiagnosticada en los niños por sus manifestaciones más sutiles. La irritabilidad y la letargia son los signos más frecuentes. La exploración neurológica puede mostrar signos piramidales que cambian a hipotonía, hallazgos focales, síndrome parkinsoniano precoz, ataxia, temblor y disartria. La asterixis es un temblor característico tipo *flapping*, que se observa en la encefalopatía hepática, pero que también se halla presente en otras encefalopatías metabólicas. Las crisis epilépticas pueden producirse en el 10 al 30% de los pacientes.

La encefalopatía hepática evoluciona en cuatro estadios. Los signos y los síntomas de los estadios 3 y 4 son similares en los adultos y en los niños. Los estadios 1 y 2 muestran ciertas modificaciones en la población pediátrica:

Estadio 1: confusión leve, irritabilidad, llanto excesivo, trastornos del sueño, lentitud mental y falta de atención.

Estadio 2: somnolencia excesiva, confusión moderada, cambios de la personalidad, comportamiento inadecuado, periodos intermitentes de desorientación e incapacidad para realizar tareas mentales.

Estadio 3: confusión profunda, estupor, delirio, hiperreflexia y signo de respuesta plantar extensora.

Estadio 4: coma con o sin postura de descerebración o descortecación (4a: presencia de respuesta al dolor, 4b: ausencia de respuesta al dolor).

La hipertensión intracraneal y el edema cerebral se hallan presentes de forma invariable en el estadio 4, produciendo potencialmente una mala perfusión cerebral, lesión anóxica y herniación del tronco. Esta última es la causa más importante de muerte demostrada en el examen post mortem.

Las alteraciones metabólicas, como hipoglucemia, acidosis metabólica y láctica, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, pueden complicar el curso de la enfermedad, además del fallo renal. La coagulopatía y la trombopenia, aunque infrecuentes, pueden producir hemorragia intracraneal.

El electroencefalograma muestra un enlentecimiento muy precoz del ritmo alfa, que progresa a frecuencias delta con la evolución de la encefalopatía. Las ondas trifásicas pueden observarse en el estadio final y, generalmente, conllevan un mal pronóstico. La imagen cerebral muestra edema y atrofia. La espectroscopia muestra eleva-

ción en la glutamina. El líquido cefalorraquídeo contiene concentraciones elevadas de glutamina y de α -cetoglutarato.

El tratamiento incluye medidas para reducir los niveles de amonio con restricción de proteínas, lactulosa y descontaminación intestinal con neomicina. El flumazenilo, un antagonista del receptor de benzodiazepinas, reduce la gravedad de la encefalopatía hepática. El abordaje del edema cerebral implica restricción de líquidos, uso de agentes hiperosmolares e hiperventilación. Ha aumentado el interés en el uso de dispositivos de soporte hepático, como los dispositivos de limpieza o los sistemas de apoyo hepáticos bioartificiales. El uso de tratamientos específicos de la enfermedad, como la N-acetilcisteína para la toxicidad por paracetamol y la corrección de la coagulopatía y de las alteraciones metabólicas, son medidas de abordaje muy importantes de la encefalopatía hepática.

Trasplante hepático

Los avances médicos y de las técnicas quirúrgicas en el trasplante hepático han mejorado la supervivencia postrasplante a largo plazo, con unas tasas descritas de supervivencia del 80 al 90%. El trasplante hepático se ha convertido en un tratamiento estándar aceptado en los niños con hepatopatía terminal. La atresia biliar congénita es la causa más frecuente de trasplante hepático en los niños. Otras causas son la cirrosis micronodular biliar, la hepatitis vírica, el síndrome de Alagille y varios trastornos genéticos infrecuentes.

Los problemas neurológicos se producen en el 48% de los receptores pediátricos de trasplantes hepáticos ortotópicos. La mayoría de ellos son crisis epilépticas, cambios del estado mental o coma. En tres cuartas partes de los pacientes comatosos se observaba una hemorragia cerebral significativa en la imagen cerebral. Las complicaciones neurológicas constituyen una fuente significativa de mortalidad y morbilidad en estos pacientes. Ghaus et al (2001) revisaron datos de 41 pacientes adultos y pediátricos que fueron sometidos a trasplante hepático. La encefalopatía se produjo en el 62%, con inicio inmediato o diferido. Las crisis epilépticas (mioclonus multifocal o estatus epiléptico) se produjeron en el 11%, y se asociaron con la presencia de encefalopatía. Tres pacientes presentaron neuropatía. Otras complicaciones fueron cefalea, temblor, astenia, inquietud, enuresis, mareo, miopatía del paciente crítico y desprendimiento de retina. Las imágenes cerebrales mostraron atrofia, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral e infecciones.

La toxicidad por fármacos puede producirse en los tratamientos con ciclosporina, tacrolimus o corticoides, además del desarrollo de infecciones (por *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterococos resistentes a vancomicina, *Mycobacterium tuberculosis* y otros patógenos oportunistas, como *Aspergillus fumigatus* y *Listeria monocytogenes*). Las complicaciones postrasplante tardías incluyen infecciones por CMV y por el virus de Epstein-Barr (VEB), enfermedad linfoproliferativa, rechazo crónico, estenosis biliares y trombosis de la vena y de la arteria hepáticas.

ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS

Patología tiroidea

Hipotiroidismo

Las características clínicas del hipotiroidismo dependen de la edad de inicio. El hipotiroidismo congénito es la forma tratable más habi-

tual de retraso mental. La incidencia es de uno de cada 4.000 nacidos vivos. La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito en el mundo es el déficit de yodo, que da lugar al «cretinismo endémico». Otras causas incluyen la disgenesia tiroidea, el anticuerpo que bloquea el receptor de la tirotropina, la síntesis defectuosa de tiroxina, la deficiencia de tirotropina, la falta de respuesta a la tirotropina, la falta de respuesta a la hormona tiroidea y el uso de yodo radiactivo durante el embarazo.

La evidencia clínica de hipotiroidismo es difícil de apreciar en el recién nacido. Muchos de los rasgos clásicos, como una lengua larga, hernia umbilical, llanto ronco, hinchazón de la cara y manos y pies moteados con el frío, hipotonía, estreñimiento, problemas para alimentarse, somnolencia y apnea se desarrollan con el tiempo. La prolongación de la ictericia fisiológica puede ser uno de los síntomas más precoces. Las fontanelas anterior y posterior son grandes. Un retraso en el diagnóstico produce un retraso posterior en el crecimiento lineal, anemia, sordera neurosensorial, cardiomegalia y derrame pericárdico. El retraso en el desarrollo físico y mental es aparente a los 3 a 6 meses de edad. El mixedema puede afectar a la piel de los párpados, el dorso de las manos y los genitales. Todos los niños afectados tienen hipotonía, excepto los que tienen un síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne, en el que la hipertrofia muscular generalizada, predominantemente en los músculos de las pantorrillas, confiere al paciente una apariencia atlética. Los programas de detección sistemática en los recién nacidos detectan este trastorno en Estados Unidos y en gran parte de Europa Occidental, lo que consigue una detección y tratamiento precoces. A pesar de la erradicación del retraso mental grave, el cociente intelectual (CI) de los lactantes tratados es de 6 a 19 puntos inferior al de los controles. La necesidad de una educación especial aumenta cuatro veces en estos niños afectados. La sordera neurosensorial, los problemas de atención y varios problemas neuropsiquiátricos pueden persistir y no ser reversibles con tratamiento posnatal.

El hipotiroidismo adquirido se puede producir a cualquier edad. Puede ser consecuencia de tumores, irradiación, infecciones, fármacos, tiroiditis crónica linfocítica y traumatismo. A menudo se asocia con deficiencias hormonales múltiples hipotalámicas e hipofisarias y pueden ser un componente de un síndrome genético, como el síndrome de Pendred o la displasia septoóptica. Las complicaciones neurológicas incluyen demencia, psicosis, crisis epilépticas, ataxia y coma. Los reflejos tendinosos profundos pueden mostrar un retraso en el tiempo de relajación.

La tiroiditis de Hashimoto es la forma más frecuente de tiroiditis en los niños. Afecta al 1,2% de los niños en edad escolar, y es la causa más habitual de hipotiroidismo y de aumento del tiroides en los pacientes de más de 6 años. La patogénesis es poco conocida, pero se ha sugerido un mecanismo inmunitario y una vasculitis que lleve a la hipoperfusión cerebral.

La encefalopatía de Hashimoto se manifiesta como una forma aguda o subaguda de alteración cognitiva, síntomas psiquiátricos variables, alteración en la consciencia, movimientos involuntarios, crisis epilépticas, mioclonías, opsoclonus, corea, episodios de tipo ictus y mielopatía. La literatura médica contiene muchos casos pediátricos con esta patología. La mayoría de los pacientes son niñas adolescentes. El diagnóstico requiere la tríada clínica de síntomas neuropsiquiátricos, detección de anticuerpos antimicrosomales o antitiroglobulina y la exclusión de otras causas. Los anticuerpos detectados con mayor frecuencia son antiperoxidasa antitiroidea, antitiroglobulina y, en menor medida, anticuerpos bloqueadores del receptor de la TSH. Recientemente, se ha descrito la α -enolasa, un

nuevo autoantígeno, y parece que puede ser muy importante en la encefalopatía de Hashimoto (Ochi et al, 2002). Algunos pacientes tienen anticuerpos antitiroideos en el líquido cefalorraquídeo. Los hallazgos de la RM son normales en la mayoría de los pacientes pediátricos; sin embargo, algunos niños tienen una prolongación no específica de la señal potenciada en T2 en la sustancia blanca subcortical. Los estudios espectroscópicos en unos pocos pacientes pediátricos mostraron evidencias de hipoperfusión, especialmente en las regiones frontotemporales. Los síntomas en la encefalopatía de Hashimoto a menudo se producen incluso si el paciente está eutiroides. Esta patología no responde al tratamiento sustitutivo con tiroxina. La mayoría de los niños responden de forma espectacular a los corticoides. La recidiva es posible.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo neonatal suele ser transitorio y es consecuencia del paso transplacentario de anticuerpos maternos estimulantes del receptor de la tirotrópica. Se produce en el 2 al 3% de las madres con enfermedad de Graves. Cuando el hipertiroidismo es permanente, la causa habitual es una mutación en la línea germinal en el receptor de la TSH. Cuando la patología no se trata, se produce craneosinostosis y retraso del desarrollo. La enfermedad de Graves es la principal causa de hipertiroidismo. Los síntomas neurológicos incluyen labilidad emocional, irritabilidad, falta de atención, ansiedad, inquietud, temblor, sudoración excesiva, retracción palpebral, afectación de la convergencia, debilidad muscular y corea. También pueden observarse exoftalmos, taquicardia e hipertensión. La parálisis periódica tirotóxica y la asociación con la miastenia gravis son menos frecuentes en los niños.

Patología paratiroidea

El hipoparatiroidismo es consecuencia de una deficiencia de hormona paratiroidea (PTH) secundaria bien a aplasia o a hipoplasia de la glándula paratiroides, presente en algunos síndromes genéticos (síndrome de DiGeorge), mutaciones del gen de la PTH, defectos del receptor de la PTH (seudohipoparatiroidismo), paratiroiditis autoinmunitaria, lesiones infiltrativas y extirpación o lesión de las glándulas paratiroides en una intervención quirúrgica. El resultado final es hipocalcemia. Los signos y síntomas neurológicos de la hipocalcemia incluyen dolor muscular, calambres, tetania, apnea, crisis epilépticas, acorchamiento, rigidez y aumento de la presión intracraneal con cefaleas y vómitos.

El hiperparatiroidismo produce hipercalcemia, que puede manifestarse con debilidad muscular, anorexia, náuseas, vómitos, encefalopatía, polidipsia, poliuria y pérdida de peso. Otras características que pueden presentarse son cefaleas, crisis epilépticas y síntomas psiquiátricos.

Disfunción de las glándulas suprarrenales

Enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal. La descripción inicial fue una complicación de la tuberculosis. Actualmente, la causa más frecuente es una destrucción autoinmunitaria de la glándula. También puede producirse tras el uso prolongado de corticoides, o por hemorragia, infección o tumor su-

prarrenal. Se observa también en la adrenoleucodistrofia. Los signos y síntomas incluyen anorexia, debilidad muscular, astenia, pérdida de peso, hipotensión y cefaleas. La pigmentación de la piel en la cara y en las manos aumenta por el exceso de secreción de ACTH.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing es consecuencia de un nivel elevado de cortisol producido por una función excesiva de la corteza suprarrenal. El síndrome puede ser dependiente de corticotropina (ACTH), como en los tumores hipofisarios o la producción ectópica de ACTH, o independiente de ACTH, como en la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria, la hiperplasia suprarrenal bilateral y el síndrome de McCune-Albright. Las manifestaciones clínicas son aspecto cushingoide, cara de luna llena, joroba de búfalo, estrías violáceas en la piel de las caderas y del abdomen e hipertensión. Los problemas neurológicos consisten en debilidad, cefalea, miopatía proximal, labilidad emocional y disminución del rendimiento escolar.

Exceso de secreción mineralocorticoide

El aldosteronismo primario y el feocromocitoma dan lugar a un aumento de la secreción de aldosterona. Se puede producir hipertensión, cefaleas, astenia, mareo, alteraciones visuales, debilidad muscular, tetania y parálisis intermitente.

Patología hipofisaria

El panhipopituitarismo puede aparecer con la displasia septoóptica (síndrome de Morsier), la holoprosencefalia y el síndrome de Laurence-Moon-Bield. Los síntomas neurológicos dependen de las hormonas deficitarias y de los rasgos específicos de las patologías genéticas. La diabetes insípida se manifiesta con irritabilidad, poliuria y polidipsia. Si no se trata, el trastorno progresa a coma y muerte.

Los adenomas hipofisarios pueden causar cefalea, trastornos visuales, hidrocefalia, parálisis de los nervios craneales y crisis epilépticas. Los adenomas secretores de la hormona del crecimiento producen gigantismo en los niños, y acromegalia en los adolescentes. Las características clínicas incluyen cefaleas, alteraciones visuales, miopatía y síndrome del túnel carpiano.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) es el trastorno endocrino más frecuente de la infancia. Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se han estudiado cada vez más. La incidencia de neuropatía diabética en la DM1 de inicio en la infancia alcanza del 28 al 40% tras 20 años de síntomas, y el 70% después de 30 años. La neuropatía diabética es infrecuente en los niños y en los adolescentes, pero es detectable en estudios neurofisiológicos.

Nery Ferreira et al (2005) valoraron a 48 niños con DM1 durante períodos de 5 a 10 años. Se describieron síntomas neurológicos, como dolor y acorchamiento de la extremidad inferior, en el 6,3% de los pacientes. Casi el 65% mostraron alteraciones en la exploración compatibles con neuropatía: ausencia de reflejos tendinosos profundos y de la sensibilidad vibratoria. El 70% mostraron cambios en la conducción nerviosa sensitiva y motora. El Bahri-Ben Mrad et al (2000) describieron un 10% de incidencia de neuropatía clínica, en comparación con el 29% con evidencia neurofisiológica, predominantemente en las piernas.

Un estudio epidemiológico longitudinal de la evolución de la enfermedad diabética microvascular y de la función autónoma mostró una prevalencia importante de alteraciones microvasculares y neurológicas (Karavanaki y Baum, 1999). La reducción de la adaptación pupilar a la oscuridad se observó en el 7,9% de los pacientes, y la alteración de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores, en el 6,2%. La baja conducción del nervio sensitivo y la disfunción autónoma fueron hallazgos en el 25% de los niños diabéticos de reciente diagnóstico, cuya enfermedad todavía no estaba bien controlada (Solders et al, 1997). Turgut et al (2004) sugirieron que la monitorización del potencial de acción del nervio sensitivo sural dorsal (PANS) es un método sensible para la detección de neuropatía periférica en los estadios precoces de diabetes en los niños.

Nordwall et al (2006) encontraron evidencias de neuropatía subclínica en el 59% de los niños y adolescentes con una duración de la diabetes de más de 3 años, a pesar del tratamiento insulínico intensivo y del buen control.

Las neuropatías craneales (III, IV y VI pares) son infrecuentes en los niños. La polirradiculopatía, una complicación bien documentada en la diabetes del adulto, rara vez aparece en los niños y adolescentes diabéticos. El síndrome del túnel carpiano es poco frecuente. La incidencia de ictus es mayor en los niños diabéticos que en la población general.

La cetoacidosis diabética es la complicación más grave de la diabetes y la causa más frecuente de muerte. El edema cerebral se desarrolla en el 1% de los casos, y raramente se produce en los diabéticos mayores de 20 años. La etiología atribuida del edema cerebral es la retención de osmolitos intracelulares en el cerebro durante la hidratación, que produce una desviación del agua en el espacio intracelular. Los signos de edema cerebral incluyen agitación, confusión, letargia, cefalea, vómitos e incontinencia.

La prevención del edema cerebral se realiza con la rehidratación gradual en unas 48 horas y evitando los líquidos hipotónicos. El tratamiento consiste en manitol, restricción de líquidos e hiperventilación.

La hipoglucemia, una complicación conocida del tratamiento de la diabetes, suele producirse por la noche o durante las primeras horas de la mañana. Shehadeh et al (1998) describieron que el 32% de los pacientes pediátricos diabéticos experimentaron por lo menos un episodio de hipoglucemia grave. En todos los casos se producen signos y síntomas neurológicos variables, como confusión, temblor, crisis epilépticas, cambios en el comportamiento, visión borrosa, hemiparesia transitoria y coma. Un paciente tuvo una hemiparesia permanente.

ENFERMEDADES RENALES

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal aguda o crónica produce múltiples alteraciones metabólicas y vasculares, que pueden afectar al SNC y al sistema nervioso periférico.

La encefalopatía urémica se manifiesta inicialmente con astenia, somnolencia, inquietud y falta de atención. Estos síntomas pueden fluctuar. Las cefaleas leves se producen principalmente durante la diálisis. Las cefaleas graves suelen aparecer al mismo tiempo que la hipertensión. Con la progresión de la azoemia, se produce anorexia y debilidad generalizada. También pueden aparecer disartria, calambres, fasciculaciones, torsión y asterixis. Los síntomas psiquiátricos incluyen confusión, alucinaciones y una psicosis franca. Los espas-

mos mioclónicos, las crisis epilépticas, el estupor y el coma se producen en los casos graves no tratados.

Otras causas pueden incluir signos neurológicos focales transitorios, como una pérdida transitoria de la visión (amaurosis urémica). La parálisis de los nervios craneales, la pérdida de audición, las alteraciones de la marcha, la ataxia, el temblor, la monoplejía y la hemiplejía también se observan algunas veces en asociación con lesiones isquémicas causadas por la encefalopatía hipertensiva, el ictus isquémico o la hemorragia intracerebral.

La polineuropatía mixta motora y sensitiva simétrica y distal clínicamente franca, que afecta principalmente a las piernas, es infrecuente en la infancia precoz. Sin embargo, una velocidad de conducción reducida en el nervio motor peroneo es habitual en los niños en diálisis, incluso sin evidencia clínica de neuropatía. Se produce una disfunción autónoma que da lugar a hipotensión postural. La neuropatía se manifiesta inicialmente como el *síndrome de piernas inquietas*, caracterizado por una sensación de pinchazos y de picor. Otras características pueden incluir hipersensibilidad marcada al tacto y sensación de quemazón en los pies conocida como el *síndrome de los pies ardientes*. La neuropatía puede evolucionar a debilidad, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, principalmente en las rodillas y en los tobillos, y una pérdida sensitiva distal. Los cambios anatomopatológicos consisten en degeneración y desmielinización segmentaria.

Los estudios psicométricos han mostrado una afectación intelectual en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal en diálisis. La encefalopatía hipertensiva puede producirse en la enfermedad renal terminal. Los espasmos mioclónicos, las crisis focales o generalizadas y el estatus epiléptico se observan con frecuencia en la insuficiencia renal. Las crisis epilépticas urémicas suelen ser mioclónicas o generalizadas. La presencia de crisis focales, por tanto, sugiere una lesión cerebral estructural o la coexistencia de otra patología. Los espasmos mioclónicos no son rítmicos. Pueden ser simétricos o asimétricos, sensibles al estímulo y, en ocasiones, generalizados. Los cambios metabólicos rápidos en el pH sanguíneo y en los electrolitos y una caída rápida en los niveles de urea son antecedentes habituales. Es preferible no tratar las mioclonías, a no ser que sean molestas. El clonazepam y el ácido valproico son los fármacos de elección. Las dosis de fármacos anticonvulsivos requieren ajustes, y los controles frecuentes de los niveles sanguíneos son importantes en el tratamiento de las crisis en los pacientes con insuficiencia renal.

Complicaciones de la diálisis

Cefaleas

Las cefaleas se producen hasta en el 70% de los pacientes en diálisis (Antoniazzi et al, 2003a). Alrededor de la mitad de estos pacientes tienen evidencia de un trastorno migrañoso. La International Headache Society ha definido los criterios de las cefaleas debidas a la hemodiálisis. La cefalea debe comenzar durante la hemodiálisis y finalizar en 24 horas.

La cefalea grave puede asociarse con hipertensión y con hemorragia cerebral. La hemorragia subdural se produce en el 1-3% de casos. En la exploración post mórtem, la hemorragia intracerebral se observó en el 6% de los pacientes que requirieron diálisis en vida.

Síndrome del desequilibrio de la diálisis

Las principales características del síndrome de desequilibrio de la diálisis son crisis epilépticas aisladas o recurrentes, encefalopatía

tóxica y psicosis. Este trastorno es más habitual en los niños que en los adultos, y se produce con mayor frecuencia después de la hemodiálisis que tras la diálisis peritoneal. Es más probable que se produzca con: 1) inicio de la diálisis en los pacientes gravemente urémicos; 2) protocolo de diálisis rápida, y 3) diálisis con ultrafiltración. El inicio puede ser tan precoz como a las 3 horas, y tan tardío como a las 48 horas después de la diálisis. La causa es el gradiente osmótico que da lugar a que se produzca un flujo de agua al cerebro, con el resultado final de edema cerebral.

Demencia dialítica progresiva

La demencia dialítica progresiva, reconocida por primera vez en pacientes adultos en diálisis crónica, se relaciona con el contenido del aluminio de la diálisis. Ahora es menos frecuente, desde que se elimina el aluminio de los dializadores. Los pacientes afectados tienen niveles elevados de aluminio en el cerebro, el músculo y el hueso.

Las características clínicas son disartria, apraxia al hablar y cambios de la personalidad. Finalmente, se produce demencia con mioclonías graves y convulsiones. Los síntomas precoces pueden ser intermitentes y empeorar durante la diálisis. Se han descrito presentaciones similares en niños cuya insuficiencia renal comenzó en la lactancia y que recibieron hidróxido de aluminio por vía oral, pero que no se dializaron. Pueden producirse formas más leves de encefalopatía con CI más bajo, problemas de memoria y falta de atención. Otras complicaciones que se observan en la diálisis incluyen miopatía urémica, encefalopatía de Wernicke y mielínolisis central pontina.

Trasplante renal

Los recientes avances en las técnicas quirúrgicas y en el tratamiento inmunodepresor han mejorado mucho el pronóstico del trasplante renal y la supervivencia del injerto. Mir et al (2004) analizaron datos de 72 pacientes pediátricos receptores de trasplante renal y describieron hipertensión en el 31,9%, rechazo agudo en el 27,8%, rechazo crónico en el 13,9% e infecciones por citomegalovirus en el 20,8% de los pacientes.

La encefalopatía del rechazo se manifiesta con cefaleas, confusión, fiebre, irritabilidad y crisis epilépticas. Los síntomas se desarrollan en los 3 meses siguientes al trasplante en más de la mitad de los pacientes afectados. Las infecciones contribuyen significativamente a la mortalidad y morbilidad asociadas con el trasplante, desarrollándose en más del 80% de los receptores de un trasplante; de ellas, entre el 5 y el 10% son infecciones del sistema nervioso central (meningitis, abscesos cerebrales). Tres cuartas partes de las infecciones intracerebrales posteriores a un trasplante renal se deben a *Listeria*. Los microorganismos causantes son *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus* y *Toxoplasma gondii*. La aspergilosis es la causa más frecuente de abscesos cerebrales. Las infecciones por CMV y por VEB rara vez producen encefalitis.

La incidencia de linfoma del SNC aumenta en los receptores de trasplantes, y puede manifestarse como alteraciones neurológicas focales, crisis epilépticas o un aumento de la presión intracraneal. Es frecuente la neurotoxicidad secundaria al uso de fármacos inmunodepresores, como la ciclosporina, el tacrolimus y los corticoides de forma prolongada. Las características clínicas incluyen crisis epilépticas, encefalopatía hipertensiva, mialgias, temblor y astenia.

Qvist et al (2002) estudiaron el pronóstico del neurodesarrollo en 33 niños en edad escolar que fueron sometidos a un trasplante renal antes de los 5 años. El CI medio era de 87. Las pruebas neuropsiquiá-

tricas estaban alteradas entre el 6 y el 24%. Los niños con problemas de aprendizaje tenían un mayor número de crisis hipertensivas y de crisis epilépticas, y una mayor incidencia de prematuridad. Seis de siete niños que iban a un colegio especial tenían evidencia de infartos cerebrales en la RM. No existían diferencias significativas en los niveles séricos medios de aluminio entre estos pacientes y los niños que habían sido sometidos a un trasplante y mostraban una actividad escolar normal.

Bibliografía

- Adams, R. J., McKie, V. C., Hsu, L., et al. 1998, Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography, *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 5-11
- Al-Matar, M. J., Petty, R. E., Tucker, L. B., et al. 2002, The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciar-ticular) juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, vol. 46, pp. 2708-2715
- Antoniazzi, A. L., Bigal, M. E., Bordini, C. A., et al. 2003a, Headache associated with dialysis: the International Headache Society criteria revisited, *Cephalgia*, vol. 23, pp. 146-149
- Antoniazzi, A. L., Bigal, M. E., Bordini, C. A., et al. 2003b, Headache and hemo-dialysis: a prospective study, *Headache*, vol. 43, pp. 99-102
- Aries, P. M., Hellmich, B., & Gross, W. L. 2005, Intravenous immunoglobulin therapy in vasculitis: speculation or evidence? *Clin Rev Allergy Immunol*, vol. 29, pp. 237-245
- Baumann, R. J., & Robertson, W. C., Jr. 2003, Neurosarcoïd presents differently in children than in adults, *Pediatrics*, vol. 112, pp. 480-486
- Carlin, T. M., & Channugam, A. 2002, Stroke in children, *Emerg Med Clin North Am*, vol. 20, pp. 671-685
- Cemillan, C. A., Alonso-Pulpon, L., Burgos-Lazaro, R., et al. 2004, Neurological complications in a series of 205 orthotopic heart transplant patients, *Rev Neurol*, vol. 38, pp. 906-912
- Dittrich, H., Buhrer, C., Grimmer, I., et al. 2003, Neurodevelopment at 1 year of age in infants with congenital heart disease, *Heart*, vol. 89, pp. 365-366
- Du Plessis, A. J. 1999, Mechanisms of brain injury during infant cardiac surgery, *Semin Pediatr Neurol*, vol. 6, pp. 32-47
- Du Plessis, A. J., Bellinger, D. C., Gauvreau, K., et al. 2002, Neurologic outcome of choreoathetoid encephalopathy after cardiac surgery, *Pediatr Neurol*, vol. 27, pp. 9-17
- El Bahri-Ben Mrad, F., Gouider, R., Fredj, M., et al. 2000, Childhood diabetic neuropathy: a clinical and electrophysiological study, *Funct Neurol*, vol. 15, pp. 35-40
- El-Otmami, H., Moutaouakil, F., Aghai, R., et al. 2006, Symptomatic periodic paralysis secondary to primary Sjögren's syndrome, *Rev Neurol*, vol. 162, pp. 640-642
- Fallon, P., Aparicio, J. M., Elliott, M. J., et al. 1995, Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease, *Arch Dis Child*, vol. 72, pp. 418-422
- Fryer, R. H., Anderson, R. C., Chiriboga, C. A., et al. 2003, Sickle cell anemia with moyamoya disease: outcomes after EDAS procedure, *Pediatr Neurol*, vol. 29, pp. 124-130
- Gattomo, M., Buoncompagni, A., Molinari, A. C., et al. 1995, Antiphospholipid antibodies in paediatric systemic lupus erythematosus, juvenile chronic arthritis and overlap syndrome: SLE patients with both lupus anticoagulant and high-titre anticardiolipin antibodies are at risk for clinical manifestations related to the antiphospholipid syndrome, *Br J Rheumatol*, vol. 34, pp. 873-881
- Ghaus, N., Bohlega, S., & Rezeig, M. 2001, Neurological complications in liver transplantation, *J Neurol*, vol. 248, pp. 1042-1048
- Ghosh, J. B., & Gupta, D. 2005, Chorea and microphonia as presenting feature of SLE, *Indian J Pediatr*, vol. 72, p. 85
- Glastras, S. J., Moshin, F., & Donaghue, K. C. 2005, Complications of diabetes mellitus in childhood, *Pediatr Clin North Am*, vol. 52, pp. 1735-1753

- Guerin, P., Dos Santos, P., Jimenez, M., et al. 1997, Cerebral abscess and cyanotic congenital heart disease, *Arch Mal Coeur Vaiss*, vol. 90, pp. 651-654
- Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., et al. 1996, A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, *N Engl J Med*, vol. 334, pp. 494-500
- Hopwood, N. J. 2002, Treatment of infants with congenital hypothyroidism, *J Pediatr*, vol. 141, pp. 752-754
- Karavanaki, K., & Baum, J. D. 1999, Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children, *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 12, pp. 411-422
- Keane, S., Gallagher, A., Ackroyd, S., et al. 2002, Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis, *Arch Dis Child*, vol. 86, pp. 204-205
- Kinney, T. R., Sleeper, L. A., & Wang, W. C., et al. 1999, Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. The cooperative study of sickle cell disease, *Pediatrics*, vol. 103, pp. 640-645
- Kirkham, F. J., & DeBaun, M. R. 2004, Stroke in children with sickle cell disease, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 6, pp. 357-375
- Kirkham, F. J., Lerner, N. B., Noetzel, M., et al. 2006, Trials in sickle cell disease, *Pediatr Neurol*, vol. 34, pp. 450-458
- Klinge, J., Auberger, K., Auerswald, G., et al. 1999, Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs—a survey of the Paediatric Group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH), *Eur J Pediatr*, vol. 158, suppl. 3, pp. 162-165
- Kumar, K. 2000, Neurological complications of congenital heart disease, *Indian J Pediatr*, vol. 67, suppl., pp. S15-S19
- Kupsky, W. J., Drozd, M. A., & Barlow, C. F. 1995, Selective injury of the globus pallidus in children with post-cardiac surgery choreic syndrome, *Dev Med Child Neurol*, vol. 37, pp. 135-144
- Kwong, K. L., Chu, R., & Wong, S. N. 2000, Parkinsonism as unusual neurologic complication in childhood systemic lupus erythematosus, *Lupus*, vol. 9, pp. 474-477
- Leiba, H., Siatkowski, R. M., Culbertson, W. W., et al. 1996, Neurosarcoidosis presenting as an intracranial mass in childhood, *J Neuro-ophthalmol*, vol. 16, pp. 269-273
- Lutterman, J., Scott, M., Nass, R., et al. 1998, Moyamoya syndrome associated with congenital heart disease, *Pediatrics*, vol. 101, pp. 57-60
- Lynch, J. K., Pavlakis, S., & DeVeber, G. 2005, Treatment and prevention of cerebrovascular disorders in children, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 7, pp. 469-480
- Majnemer, A., Riley, P., Shevell, M., et al. 2000, Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors, *Dev Med Child Neurol*, vol. 42, pp. 53-60
- Marelli, D., Laks, H., Kobashigawa, J. A., et al. 2002, Seventeen-year experience with 1,083 heart transplants at a single institution, *Ann Thorac Surg*, vol. 74, pp. 1558-1566
- Mir, S., Erdogan, H., Serdaroglu, E., et al. 2005, Pediatric renal transplantation: single center experience, *Pediatr Transplant*, vol. 9, pp. 56-61
- Morin, A., Guimarey, L., Apezteguia, M., et al. 2002, Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early: a longitudinal study, *J Pediatr Endocrinol Metabol*, vol. 15, pp. 973-977
- Morris, E. B., Laningham, F. H., Sandlund, J. T., & Khan, R. B. 2005, Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer, *Pediatr Blood Cancer*, vol. 48, pp. 152-159
- Muir, A. B., Quisling, R. G., Yang, M. C., et al. 2004, Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification, *Diabetes Care*, vol. 27, pp. 1541-1546
- Muneuchi, J., Kusuvara, K., Kanaya, Y., et al. 2006, Magnetic resonance studies of brain lesions in patients with Kawasaki disease, *Brain Dev*, vol. 28, pp. 30-33
- Nadeau, S. E. 2002, Neurologic manifestations of systemic vasculitis, *Neurol Clin*, vol. 20, pp. 123-150
- Needleman, J. P., Panitch, H. B., Bierbrauer, K. S., et al. 2000, Chiari type I malformation in children and adolescents with cystic fibrosis, *Pediatr Pulmonol*, vol. 30, pp. 490-492
- Nelson, M. D., Jr., Wilson, D. A., Kisker, C. T., et al. 2000, Incidence of focal white matter lesions in a population of hemophilic children and their normal siblings. Hemophilia growth and development study, *Pediatr Radiol*, vol. 30, pp. 705-709
- Nery Ferreira, B. E., Silva, I. N., & de Oliveira, J. T. 2005, High prevalence of diabetic polyneuropathy in a group of Brazilian children with type 1 diabetes mellitus, *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 18, pp. 1087-1094
- Nordwall, M., Hyllienmark, L., & Ludvigsson, J. 2006, Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment, *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 19, pp. 45-54
- Ochi, H., Horiuchi, I., & Arali, N. 2002, Proteomic analysis of human brain identifies α -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy, *FEBS Lett*, vol. 528, pp. 197-202
- Olley, P. M. 1999, Congenital heart disease: six decades of progress, *Semin Pediatr Neurol*, vol. 6, pp. 3-11
- Palmer, C. A. 2002, Neurological manifestations of renal disease, *Neurol Clin*, vol. 20, pp. 23-24
- Perez-Mirallas, F., Sanchez-Manso, J. C., Almenar-Bonet, L., et al. 2005, Incidence of and risk factors for neurologic complications after heart transplantation, *Transplant Proc*, vol. 37, pp. 4067-4070
- Playfor, S. D., & Smyth, A. R. 1999, Paradoxical embolism in a boy with cystic fibrosis and a stroke, *Thorax*, vol. 54, no. 12, pp. 1139-1140
- Plumacher-R., Z., Ferrer-Ocandó, O., Arteaga-Vizcaino, M., et al. 2004, Cerebrovascular disease in sickle cell anemia patients, *Invest Clin*, vol. 45, pp. 43-51
- Pregler, M., Pavlakis, S. G., Boyd, S., et al. 2005, Sickle cell disease: ischemia and seizures, *Ann Neurol*, vol. 58, pp. 290-302
- Qvist, E., Pihko, H., Fagerudd, P., et al. 2002, Neurodevelopmental outcome in high-risk patients after renal transplantation in early childhood, *Pediatr Transplant*, vol. 6, pp. 53-62
- Routhieux, J., Sarcone, S., & Stegenga, K. 2005, Neurocognitive sequelae of sickle cell disease: current issues and future directions, *J Pediatr Oncol Nurs*, vol. 22, pp. 160-167
- Saip, S., Siva, A., Altintas, A., et al. 2005, Headache in Behçet's syndrome, *Headache*, vol. 45, pp. 911-919
- Selva, K. A., Mandel, S. H., Rien, I., et al. 2002, Initial treatment dose of L-thyroxine in congenital hypothyroidism, *J Pediatr*, vol. 141, pp. 786-792
- Shehadeh, N., Kassem, J., Tchaban, I., et al. 1998, High incidence of hypoglycemic episodes with neurologic manifestations in children with insulin dependent diabetes mellitus, *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 11, suppl. 1, pp. 183-187
- Sibbitt, W. L., Jr., Brandt, J. R., Johnson, C. R., et al. 2002, The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol*, vol. 29, pp. 1536-1542
- Smith, J. M., Ho, P. L., & McDonald, R. A. 2002, Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, *Pediatr Transplant*, vol. 6, pp. 493-499
- Smith, J. M., & McDonald, R. A. 2005, Renal transplantation in adolescents, *Adolesc Med Clin*, vol. 16, pp. 201-214
- Solders, G., Thalme, B., Aguirre-Aquino, M., et al. 1997, Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study, *Acta Paediatr*, vol. 86, pp. 361-366
- Stabile, A., Bertoni, B., Ansuini, V., et al. 2006, The clinical spectrum and treatment options of macrophage activation syndrome in the pediatric age, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 10, pp. 53-59
- Stott, V. L., Hurrell, M. A., & Anderson, T. J. 2005, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed, *Intern Med J*, vol. 35, pp. 83-90
- Suda, K., Matsumura, M., & Ohta, S. 2003, Kawasaki disease complicated by cerebral infarction, *Cardiol Young*, vol. 13, pp. 103-105
- Tak, T., Reed, K. D., Haselby, R. C., et al. 2002, An update on the epidemiology, pathogenesis and management of infective endocarditis with emphasis on *Staphylococcus aureus*, *WMI*, vol. 101, pp. 24-33
- Tessier, G., Villeneuve, E., & Villeneuve, J. P. 2002, Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal, *Can J Gastroenterol*, vol. 16, pp. 672-676
- Turgut, N., Karasalihoglu, S., Kucukugurluoglu, Y., et al. 2004, Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children, *Clin Neurophysiol*, vol. 115, pp. 1452-1456
- Ueno, H., Katamura, K., Hattori, H., et al. 2002, Acute lethal encephalopathy in systemic juvenile rheumatoid arthritis, *Pediatr Neurol*, vol. 26, pp. 315-317

- Van Houten, J. P., Rothman, A., & Bejar, R. 1996, High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease, *Am J Perinatol*, vol. 14, pp. 225-236
- Walsh, E. P. 2002, Arrhythmias in patients with congenital heart disease, *Cardiac Electrophysiol Rev*, vol. 6, pp. 422-430
- Waternberg, N., Greenstein, D., & Levine, A. 2006, Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective, *J Child Neurol*, vol. 21, pp. 1-5
- Wessel, D., & du Plessis, A. J. 1995, Choreoathetosis, in *Brain Injury and Pediatric Cardiac Surgery*, edited by J. Volpe, Butterworth-Heinemann, Boston, p. 353
- Yanardag, H., Pamuk, O. N., Uygun, S., et al. 2006, Sarcoidosis: child vs adult, *Indian J Pediatr*, vol. 73, pp. 143-145
- Se puede encontrar una lista de lecturas recomendadas para este capítulo en www.nicp.com.

www.medilibros.com

CAPÍTULO KE1 TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO

A

NEUROLOGÍA BÁSICA DE LOS TRAUMATISMOS NERVIOSOS

W. Dalton Dietrich y Helen M. Bramlett

Modelos experimentales de traumatismo craneoencefálico 1091

Conmoción por percusión 1091
Conmoción por aceleración 1092
Modelos de lesión tipo combate 1092
Modelos in vitro 1092

Daños neurológicos tras un traumatismo craneoencefálico 1092

Patrones temporales de muerte neuronal 1092
Vulnerabilidad neuronal selectiva 1093
Daño progresivo 1093
Daño secundario y repetitivo 1094
Daño dendrítico y axonal 1095
La importancia del género 1095

Mecanismos básicos del daño 1096

Mecanismos primarios del daño 1096
Mecanismos secundarios del daño 1096

Intervenciones terapéuticas dirigidas a los procesos fisiopatológicos 1097

Antagonistas del glutamato 1098
Antioxidantes 1098
Factores neurotróficos 1098
Protección con especies relacionadas con óxido nítrico 1098

Inflamación 1098

Agentes antiapoptóticos 1099
Hipotermia terapéutica 1100

Recuperación de la función 1100

Enriquecimiento ambiental 1100
Estrategias de reparación y trasplante 1100

Resumen y direcciones futuras 1101

www.medilibros.com

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de muerte y discapacidad entre los niños y adultos jóvenes. Además, las lesiones de la cabeza que padecen los ancianos en sus caídas constituyen un problema clínico creciente. Para investigar la fisiopatología de la lesión cerebral y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para tratar este cuadro, se han desarrollado modelos experimentales de TCE. A pesar de que ningún modelo experimental puede imitar por completo la condición humana, los modelos individuales reproducen muchas de las características de la lesión cerebral humana. Basándose en estos modelos, se han iniciado una serie de estrategias terapéuticas dirigidas contra mecanismos fisiopatológicos específicos.

Este capítulo revisa las bases científicas del traumatismo nervioso y resume las diferentes estrategias experimentales utilizadas para investigar y tratar el TCE.

MODELOS EXPERIMENTALES DE TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Las heridas cerradas graves de la cabeza producen una serie de lesiones cerebrales que pueden clasificarse en cuatro categorías generales: 1) lesión axonal difusa; 2) lesiones vasculares, incluido el hematoma subdural; 3) contusión; y 4) degeneración neuronal en regiones vulnerables selectivas. En una revisión de modelos animales de traumatismo craneal, Cernak (2005) clasificó los modelos de lesión cefálica

en función del método utilizado para producirla. Los modelos de percusión líquida y de impacto cortical controlado se caracterizan como un modelo de lesión directa con deformación cerebral limitada, mientras que los modelos de lesión inercial y aceleración con impacto se consideran ilimitados respecto al movimiento de la cabeza y se parecen más a un TCE humano. Otros modelos se han centrado específicamente en el traumatismo craneal que se produce en situaciones de combate, como lesiones penetrantes a gran velocidad y por onda expansiva. En un intento por investigar los efectos de la deformación mecánica sobre determinados tipos de células, también se han desarrollado modelos in vitro de lesiones inducidas por estiramiento.

Conmoción por percusión

El modelo de lesión por *percusión líquida* (PL) produce una deformación breve (de 22 ms) de la corteza expuesta. Se realiza una craneotomía y se introduce un cilindro de plástico lleno de suero salino estéril para producir un pulso de presión en la corteza. Los modelos central, lateral y parasagital de PL se caracterizan por una breve ausencia de respuesta conductual (p. ej., coma), trastornos metabólicos, cambios del riego sanguíneo cerebral local (RSCL) y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), así como déficit de comportamiento. El modelo de PL central tiende a generar contusiones variables y pequeñas en la proximidad del impacto líquido, y daños axonales dispersos, esencialmente limitados al tronco encefálico.

Por el contrario, las PL lateral y parasagital se caracterizan por una contusión cortical lateral remota al punto de impacto. Se observan signos de lesión axonal en el seno de la sustancia blanca del hemisferio cerebral ipsilateral, y se observan desgarrs en la interfase entre la sustancia gris y la sustancia blanca. En los modelos de lesión por PL lateral y parasagital aparece un daño marcado en el hipocampo, con escasa lesión en el tronco encefálico. Por tanto, el modelo de lesión por PL produce toda una serie de trastornos, incluida la contusión, la lesión axonal extensa y la necrosis neuronal selectiva.

Otro modelo de TCE utilizado habitualmente en roedores es la lesión por impacto cortical controlado. En este modelo, se extrae una ventana ósea y se dirige un dispositivo de impacto en dirección perpendicular a la corteza cerebral, que causa un desplazamiento tisular. Este modelo produce una contusión cortical bien delimitada, con grados variables de afectación del hipocampo, dependiendo de la velocidad y la profundidad de la deformación. Una de las ventajas del impacto cortical controlado es que se puede utilizar en ratones y permite probar ratones modificados genéticamente para ayudar a determinar la relación causa-efecto entre expresión de genes y daño celular.

Conmoción por aceleración

Los modelos de *aceleración inercial* pueden producir hematomas subdurales agudos puros y daño axonal difuso. Estos modelos aceleran la cabeza del animal en un plano, seguido de una rápida desaceleración, causando un movimiento del cerebro dentro de la cavidad craneal. Los modelos de aceleración inercial se diseñan para simular accidentes de automóvil. Pueden producirse hemorragias por desgarro tisular en la sustancia blanca central, así como contusiones de deslizamiento en las zonas de contacto entre la sustancia gris y la sustancia blanca. Estos modelos se caracterizan por un periodo variable de coma y lesión axonal en el tronco encefálico superior y el cerebelo. En el modelo de aceleración con impacto, el animal se coloca en un lecho de espuma con un disco de metal pegado al cráneo expuesto, y se tira un peso desde una altura especificada para producir una lesión cerebral. Este modelo también produce un coma prolongado y un extenso daño axonal. Sin embargo, estos modelos se caracterizan por fracturas craneales variables, y hasta cierto punto, descontroladas.

La lesión en la cabeza humana nunca es tan pura como en el modelo experimental, y con un único modelo animal no se pueden estudiar adecuadamente todas las circunstancias que rodean a la lesión humana. Por tanto, el uso de modelos complejos para evaluar los mecanismos patológicos después de un TCE puede aportar datos valiosos (Statler et al, 2001). Muchos de estos estudios han añadido componentes secundarios, como hipotensión (shock), hipoxia o hipertermia, después de la lesión primaria, para parecerse más a un traumatismo craneal humano. Sin embargo, la adición de estos componentes al modelo puede dar lugar a una interpretación de datos compleja, por lo que se debe ser cauto al preparar e interpretar los datos. Sin embargo, una vez se ha reproducido una característica concreta de una lesión cerebral humana con un modelo experimental, la patogénesis de la lesión puede investigarse objetivamente.

Modelos de lesión tipo combate

Actualmente, se calcula que la incidencia de lesión cerebral es de hasta el 40-70% en las víctimas de combates. Los avances en elementos de protección corporal han limitado el número de lesiones por impacto de alta velocidad en el cerebro, pero debido al uso de dispositivos explosivos improvisados, la lesión por onda expansiva es cada vez más pre-

valente. No ha sido hasta hace poco que se han desarrollado modelos militares, y debe realizarse mucho trabajo para estudiar plenamente los mecanismos patológicos inducidos por estos modelos. Dos modelos importantes son el modelo de lesión cerebral balística penetrante y un modelo de lesión por onda expansiva con un tubo de metal y una pequeña cantidad de explosivos de plástico en un extremo. El modelo de *lesión cerebral penetrante* (LCP) simula una herida de bala al expandir y contraer un globo que se ha insertado en el cerebro (Williams et al, 2005). La gravedad de la lesión y la colocación de la sonda pueden variarse, de forma que puedan estudiarse diferentes tipos de lesiones por bala. La LCP produce un gran daño histopatológico, y aumenta la presión intracraneal y la hemorragia. Además, se observan déficits sensitivomotores en este modelo, junto con actividad epiléptica.

Se han creado modelos de *lesión por onda expansiva* que simulan una lesión por onda expansiva en todo el cuerpo o local (Cemak et al, 2001). Este tipo de traumatismo produce déficits cognitivos, con daño ultraestructural y oxidativo en el hipocampo. También se produce daño axonal, como indican los aumentos de proteínas neurofilamentosas fosforiladas. Estos modelos de lesión militares pueden aportar información valiosa para el control y el tratamiento de lesiones de combate.

Modelos in vitro

Uno de los defectos de los modelos animales es que impiden una valoración crítica de la respuesta celular individual al traumatismo. Por ejemplo, en los experimentos con animales la respuesta celular a la lesión puede ser la consecuencia tanto de acontecimientos primarios como de otros secundarios iniciados por una compleja cascada de interacciones celulares. Por tanto, se han desarrollado diversos modelos de cultivo celular in vitro para investigar objetivamente las consecuencias de una lesión sobre un tipo específico de células y descartar la posibilidad de confusión entre los factores celulares y los sistémicos. Los modelos varían desde raspar el cultivo con la punta de una pipeta hasta producir una deformación celular estirando las células cultivadas.

Al utilizar estos diseños, los investigadores han descubierto que el traumatismo provoca un amplio abanico de alteraciones celulares primarias. Entre las respuestas astrocíticas se encuentra hiperplasia, hipertrofia y aumento del contenido de proteína ácida fibrilar glial. También se producen incrementos del calcio intracelular, que son bloqueados por antagonistas de los receptores específicos. Los astrocitos traumatizados también producen interleucinas y factores neurotróficos. Las neuronas corticales de los recién nacidos sometidas a estiramiento experimentan una despolarización retardada que depende de la activación de poblaciones de receptores específicos. La combinación del traumatismo mecánico con la alteración metabólica in vivo también produce una muerte celular neuronal dependiente del receptor de W-metil-D-aspartato (NMDA) y apoptosis dependiente de la caspasa-3. Los diseños experimentales in vitro aportan nuevos datos sobre los mecanismos de las respuestas celulares al traumatismo y el papel de algunos tipos específicos de células en la fisiopatología del traumatismo cerebral (Floyd et al, 2001; Neary et al, 2005).

DAÑOS NEUROLÓGICOS TRAS UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Patrones temporales de muerte neuronal

Las secuelas neuropatológicas del TCE en las personas están bien descritas (para revisiones, v. Bramlett y Dietrich, 2004, y Graham

et al, 2000). En el TCE experimental también se han caracterizado los patrones temporales de daño neuronal. A las 6 horas de la lesión de contusión cortical el tejido tiene un aspecto edematoso, y en la zona de la lesión hay neuronas picnóticas. Al cabo de 8 días se ha desarrollado una cavidad cortical rodeada de un borde que contiene tejido necrótico, una cicatriz de glía o ambas cosas. El perfil temporal del daño neuronal tras una lesión cerebral por PL parasagital también se ha estudiado con microscopía óptica y electrónica. Apenas transcurrida una hora desde el impacto, se observan neuronas oscuras y arrugadas, lo que indica un daño irreversible en las capas corticales que se encuentran sobre la contusión y que constituye una rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) para los trazadores proteicos. Los estudios de ultraestructura demuestran que la disfunción precoz de la BHE es la consecuencia del daño mecánico provocado en las pequeñas vénulas de las regiones vulnerables, incluida la cápsula externa. En algunas regiones del cerebro aparecen focos de daño neuronal agudo acompañados de extravasación de proteínas, mientras que en otras regiones se produce un daño neuronal sin que se aprecie una rotura manifiesta de la BHE. Se observa una inflamación de los astrocitos inmediatamente después de la lesión, y más adelante aparece un incremento de la inmunorreactividad de la proteína ácida glial fibrilar en algunas zonas, lo que demuestra un daño histopatológico (Fig. 54A.1). En términos de neuroprotección, la naturaleza aguda de este daño limita las posibilidades de cualquier intervención destinada a limitar las respuestas iniciales, neuronal y glial, al TCE.

Se han documentado patrones más subagudos de lesión neuronal en diversos modelos de TCE. A los 3 días de una lesión cerebral por PL parasagital moderada se observan neuronas necróticas dispersas por toda la corteza cerebral frontoparietal alejada del punto de impacto (Fig. 54A.2). Además, se observa un daño neuronal selectivo en los subsectores CA3 y CA4 del hipocampo, el hilio del núcleo dentado y el tálamo ipsolateral al traumatismo. Estos patrones de daño neuronal selectivo se asocian con una contusión bien demarcada sobre la cápsula externa lateral. Tras un TCE se han descrito cambios ultraestructurales coherentes con una apoptosis. Por tanto, los patrones tardíos de muerte celular neuronal pueden incluir procesos de muerte celular, tanto necrótica como programada.

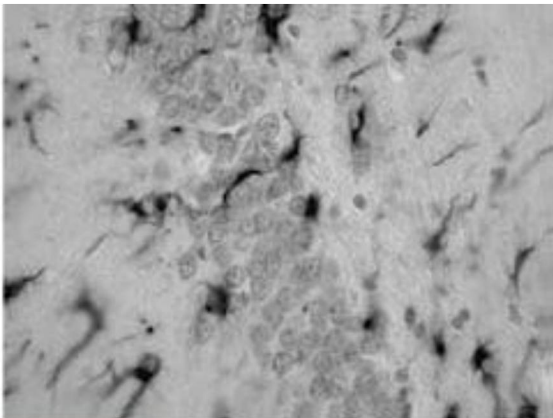


FIGURA 54A. 1 Tres días después de una lesión por percusión líquida en el hipocampo se observan astrocitos y procesos con abundante proteína ácida fibrilar glial (x1.200).

Vulnerabilidad neuronal selectiva

En las autopsias de los pacientes fallecidos por lesiones cerebrales es frecuente que se describan daños en el hipocampo. Los estudios clínicos y experimentales describen alteraciones cognitivas que se cree que están asociadas con una disfunción del hipocampo. En el modelo de lesión cerebral por aceleración en primates no humanos, en la mayoría de los animales se describió una lesión histopatológica en el hipocampo CAL. Los daños en CAI no estaban producidos por una isquemia global secundaria, por la elevación de la presión intracraneal ni por actividad epiléptica. A este respecto, habitualmente no se describe ninguna lesión del hipocampo CAI en los otros modelos de TCE, incluidas la contusión cortical y una lesión moderada por PL. Sin embargo, la lesión por PL de línea media seguida por una lesión isquémica global subletal retardada produce un daño neuronal en CAL. Estos resultados indican la importancia de la gravedad de la lesión sobre el resultado de la vulnerabilidad del cerebro postraumático a las lesiones secundarias. Finalmente, también se ha publicado que algunos modelos de PL lesionan selectivamente la circunvolución dentada (hilio dentado bilateral) y el hipocampo CA3.

En estudios clínicos y experimentales se describen daños en el tálamo tras una lesión cerebral. En la lesión del cerebro humano se ha propuesto que la pérdida de neuronas reticulares inhibitoras del tálamo es la causa de algunas formas de déficit de atención. En los estudios con resonancia magnética (RM) de pacientes con TCE se han publicado relaciones entre la gravedad de la lesión, el volumen de la misma, la relación ventrículo-cerebro y el volumen del tálamo. Los pacientes con lesiones entre moderadas y graves tienen un volumen del tálamo menor y una proporción ventrículo-cerebro mayor que los pacientes con lesiones de leves a moderadas. La reducción del volumen del tálamo sugiere que las estructuras subcorticales del cerebro pueden ser sensibles a una degeneración transneuronal tras la lesión cortical. La lesión focal de los núcleos talámicos observada tras una lesión por PL prolongada es el resultado de una degeneración progresiva del circuito después del daño axonal, de la muerte celular neuronal o de la falta de impulsos neurotróficos.

Daño progresivo

Hasta hace poco, todavía no se había apreciado la naturaleza progresiva de las consecuencias histopatológicas del TCE (Bramlett y Dietrich, 2002). Al cabo de 2 meses de una lesión moderada parasagital por PL en los cortes histológicos aparece una atrofia significativa de la corteza cerebral, hipocampo y tálamo (Fig. 54A.3A). Se ha descrito una pérdida progresiva de tejido en la corteza y en el hipocampo en diversas ocasiones hasta 1 año después de una lesión lateral por PL. También se han encontrado hallazgos similares en un modelo de lesión por impacto cortical controlado. Al cabo de 3 semanas y 1 año después de la lesión, el análisis demostró una pérdida significativa del volumen del hemisferio y una expansión del ventrículo ipsolateral. Por tanto, la atrofia de las estructuras de la sustancia gris va acompañada de una dilatación significativa del ventrículo lateral (Dixon et al, 1999).

La expansión del ventrículo que no va acompañada de hidrocefalia o de un incremento de la presión intracraneal se considera un indicador sensible del daño estructural y una medida indirecta de la atrofia de la sustancia blanca. De hecho, el tamaño del ventrículo se ha relacionado con problemas de memoria, puesto que los pacientes con un volumen ventricular significativamente mayor obtuvieron puntuaciones de memoria significativamente menores. Los hallazgos