

metabolismo cerebral (convulsiones o bajo nivel de anestesia) y con el ultrasonido Doppler para detectar problemas que afectan exclusivamente la oxigenación (no cambios en la velocidad del flujo sanguíneo) y la perfusión (disminución en la velocidad del flujo sanguíneo) cerebral. [REV NEUROL 2002; 34: 27-30]

**Palabras clave.** Convulsiones. Espectroscopía con ondas cercanas al espectro de la luz infrarroja. Monitorización electroencefalográfica continua. Oxigenación cerebral.

detectar aumentos no metabolismo cerebral (convulsões ou baixo nível de anestesia), e com ultra-sons Doppler para detectar problemas que afectam exclusivamente a oxigenação (sem alterações na velocidade do fluxo sanguíneo) e a perfusão (diminuição da velocidade de fluxo sanguíneo) cerebral. [REV NEUROL 2002; 34: 27-30]

**Palavras chave.** Convulsões. Espectroscopia com ondas próximas do espectro da luz infravermelha. Monitorização electroencefalográfica continua. Oxigenação cerebral.

## Trastornos del sistema nervioso y alteraciones en el fondo de ojo

### I. Pascual-Castroviejo

#### DISORDERS OF THE NERVOUS SYSTEM AND ALTERATIONS OF THE OCULAR FUNDUS

**Summary.** Objective. To show the neurological disorders associated with ocular changes mainly affecting retina and which can be seen during the first year of age. Development. It is used the personal experience and the reported papers of the literature related with the subject to make a short review of the main neurological, biochemical, radiological and genetical alterations as well as the peculiarities of the lesions that we can see by the ocular fundus exploration, and we try to show through images the retinal alterations associated with the neurological diseases of very young children. Conclusion. The retinal alterations that we can see by ocular fundus exploration can lead us to an early neurological diagnosis. [REV NEUROL 2002; 34: 30-47]

**Key words.** Cherry red spots. Neurological diseases associated with retinal alterations. Ocular fundus alterations in infancy. Pallor of the optic disc. Retinal lesions. Retinitis pigmentaria.

#### INTRODUCCIÓN

La visualización del fondo de ojo forma parte de la exploración neurológica, sea cual fuere la edad de los pacientes, y no es raro que los residentes de Pediatría aprendan a distinguir los principales signos de alteraciones retinianas en los servicios o unidades de Neurología Pediátrica durante sus rotaciones—obligadas en muchos hospitales—y no en los de Oftalmología, por donde no suelen pasar. Verdaderamente, las imágenes que observamos en la retina en muchas ocasiones pueden hacernos variar el juicio diagnóstico que habíamos concebido al realizar la historia clínica y dirigirnos hacia la búsqueda o la confirmación de algunos trastornos en los que habíamos pensado—o no—previamente.

Es incuestionable que un neurólogo precisa del oftalmólogo estudios que no pueden realizarse sino con aparatos y técnicas que sólo están al alcance y bajo el dominio de estos especialistas (lámpara de hendidura, angiografía retiniana con fluoresceína, técnica de verde-indocianina, etc.). Sin embargo, un buen neurólogo pediatra debe saber examinar bien el fondo de ojo y debe poder extraer el 80-85% de toda la riqueza de datos que proporciona el examen de fondo de ojo al diagnóstico clínico. Es indudable que el dominio de esta técnica sólo se adquiere con la práctica y ésta debe ejercitarse con mucha paciencia y con las pupilas bien dilatadas en el niño.

Existen bastantes tipos de enfermedades de origen bien distinto que muestran imágenes fundamentales para el diagnóstico clínico desde el nacimiento o a lo largo de la primera época de la vida (Tabla), que es la edad a la que nos circunscribiremos en el comen-

tario de este artículo. En su exposición vamos a limitarnos a describir las características de las lesiones retinianas y a hacer un breve comentario sobre las alteraciones neurológicas fundamentales de los diversos cuadros en los que se encuentran aquéllas.

#### PATOLOGÍA NEUROLÓGICA MALFORMATIVA RELACIONADA CON LESIONES OCULARES

Existen algunos síndromes que sistemáticamente—algunos de ellos imprescindiblemente—se acompañan de lesiones retinianas más o menos características.

##### *Síndrome de Aicardi*

El síndrome de Aicardi [1] es el trastorno malformativo cerebral que cursa con alteraciones coriorretinianas más peculiares. Ellas constituyen uno de los parámetros fundamentales que definen al síndrome, y que son: 1. Presentación exclusivamente en mujeres con herencia dominante ligada al cromosoma X. El trastorno es letal intrauterinamente para el varón. La transmisión se lleva a cabo a través de la zona distal del brazo corto del cromosoma X (Xp). 2. Agenesia del cuerpo calloso y, en ocasiones, también del cerebelo; puede acompañarse de trastornos en la migración con heterotopías en el epéndimo o en cualquier zona del cerebro. 3. Espasmos en flexión con trazado de hipsarritmia, a veces asimétrica, que constituye el síndrome de West. 4. Lesiones coriorretinianas que en la mayoría de las ocasiones se acompañan de microftalmia uni o bilateral. 5. Retraso psicomotor grave; son pocos los casos que llegan a contactar con el medio circundante. 6. Vida generalmente corta.

Hay algunas alteraciones adicionales, tales como malformaciones vertebrales y costales, y deformidad progresiva corporal a medida que crecen. El síndrome de West comienza a manifestarse muy pronto y presenta mala respuesta a las terapias aplicadas. Las lesiones coriorretinianas son bilaterales en la mayoría de los casos, presentan color blanquecino o amarillento y tienen tamaños

Recibido: 25.07.01. Aceptado: 01.10.01.

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Pascual-Castroviejo. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. P.º de la Castellana, 261. E-28046 Madrid. Fax: +34 9172 77033. E-mail: pascas@inves.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA



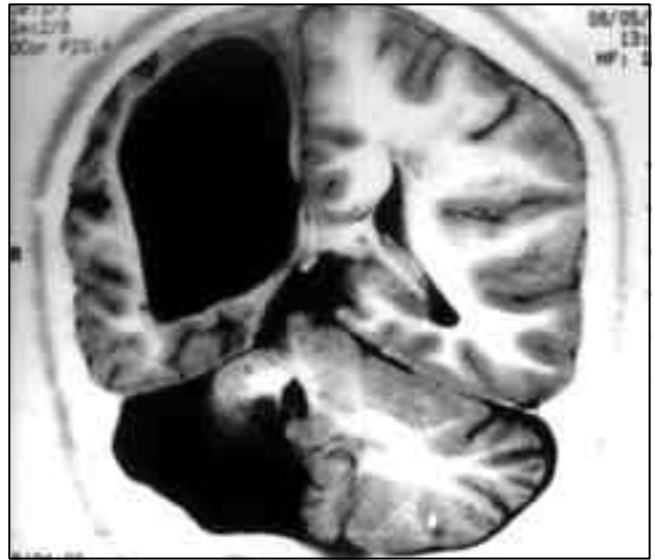
**Figura 1.** Síndrome de Aicardi. Imagen lacunar típica de este síndrome en la periferia del campo retiniano de la imagen.

variables, aunque pueden ser bastante amplias; se localizan en cualquier zona de la estructura coriorretiniana. Se acompañan ocasionalmente de colobomas y también pueden aparecer sinquiás del iris y masas intraoculares. Hay casos en que la microftalmia es tan grave –creemos que puede darse hasta la anoftalmia– que pueden surgir muchas dificultades o incluso imposibilidad para objetivar las lesiones coriorretinianas, las cuales tienen aspecto lacunar (Fig. 1). Pocos pacientes alcanzan la tercera década de la vida y también son excepcionales los que consiguen la marcha sin ayuda.

#### **Displasias septo-ópticas**

Existen cuadros en los que se relacionan la agenesia del cuerpo calloso y del *septum pellucidum*, y en los que el trastorno puede afectar también a las estructuras vecinas, como son el hipotálamo y las vías ópticas intracraneales. Por ello, se distinguen tres defectos: 1. El que afecta al plano comisural, que comprende el cuerpo calloso y el *septum*, con la correspondiente agenesia de estas estructuras; en este trastorno no tiene por qué existir defecto visual alguno ni alteraciones coriorretinianas. 2. El que alcanza a las comisuras y a la estructura quiasmática, que constituye la entidad conocida como displasia septo-óptica. 3. El que alcanza a las comisuras, a las estructuras quiasmáticas y a las hipotalámicas, que constituye lo que se conoce como displasia septo-óptico-hipotalámica [2].

Son cuadros en los que se combina patología de la línea media cerebral en su porción anterior (agenesia del cuerpo calloso y del *septum pellucidum*), insuficiencia hipotálamo-hipofisaria (con talla corta por déficit de hormona del crecimiento, y diabetes insípida en bastantes casos) e hipoplasia de los nervios ópticos con afectación importante de la visión. Las alteraciones visuales, que pueden llegar a la ceguera total o parcial, son evidentes desde el nacimiento, momento en que comienza a ponerse de manifiesto un nistagmo pendular, que puede ser el primer signo clínico que nos ponga en el camino del diagnóstico. El examen del fondo de ojo muestra una papila muy pequeña, quizá algo coloreada, pero con un halo peripapilar despigmentado, que suele ser bilateral. Los potenciales evocados visuales muestran una respuesta pobre



**Figura 2.** Hipoplasia unilateral. La resonancia magnética, en corte coronal, muestra la hipoplasia de los hemisferios cerebral y cerebeloso derechos, la dilatación del ventrículo lateral derecho y la presencia de polimicrogiria en la corteza del hemisferio cerebral derecho.

o nula. El retinograma es normal. Los nervios ópticos son finos y están estirados; asimismo, aparecen importantes alteraciones en el examen histológico, en el cual destaca la pobreza de fibras mielinizadas [3].

La evolución clínica es variable desde el punto de vista mental y, aunque en la mayoría de los casos se observa algún tipo de retraso, hay sujetos que presentan nivel mental normal en la edad adulta.

#### **Hipoplasia unilateral somática e intracraneal**

Es un trastorno malformativo recientemente descrito [4] cuyas características son: hipoplasia cerebral, cerebelosa y mesencefálica del mismo lado (Fig. 2), agenesia del cuerpo calloso, microftalmia con catarata y atrofia papilar, hipoplasia pectoral y de mama (cuando se trata de una mujer) (Fig. 3), e hipoplasia de miembro superior e inferior del mismo lado de la hipoplasia de las estructuras intracraneales, hemiparesia contralateral y retraso psicomotor. Aunque se ha descrito un solo caso hasta el momento, el cuadro no es tan raro como pudiera deducirse de la escasez de aportaciones en la literatura, ya que nosotros tenemos algún otro caso que todavía no hemos publicado.

### **ALTERACIONES CORIORRETINIANAS EN TRASTORNOS NEURO CUTÁNEOS**

Como se sabe, el primitivo nombre genérico aplicado a estos trastornos es el de ‘facomatosis’ por la presencia en la retina, en los tres cuadros primitivamente conocidos (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y síndrome de Von Hippel-Lindau), de unas lesiones hamartomatosas que recordaban a las leguminosas. Con posterioridad, el número de entidades ha crecido de forma desmesurada y cada año se van añadiendo trastornos nuevos [5].

Si bien no todas las entidades presentan lesiones oculares y, especialmente, lesiones coriorretinianas, existen varias que las tienen entre sus características fundamentales y, por ello, se hace necesario el examen de fondo de ojo en cada caso como un paso obligatorio en el estudio del cuadro patológico. Están entre ellas,



**Figura 3.** Aspecto general de la paciente de la figura 2. En la imagen se observa ptosis palpebral e hipoplasia de mama derechos.

la neurofibromatosis tipo I, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Von Hippel-Lindau, la angiomatosis encéfalo-trigeminal de Sturge-Weber, el síndrome de Wyburn-Mason, el síndrome de Pascual-Castroviejo II, la incontinencia pigmenti, el *nnevus sebaceus* o *verrucosus* y algunos otros cuyas alteraciones coriorretinianas se dan con rareza o son imposibles de ver—caso del síndrome de Goltz—por la hipoplasia o aplasia de los globos oculares.

### **Neurofibromatosis tipo I**

Es el más frecuente de los trastornos neurocutáneos clásicos. Aproximadamente se da en uno de entre 3.000 nacidos y la complejidad de su patología—quizá el trastorno sistémico que afecta a más órganos del cuerpo—queda reflejada en todos los tratados modernos sobre esta entidad, transmitida por vía autosómica dominante por un fallo de la neurofibromina, que se codifica en el cromosoma 17q11.2[6].

Aunque se dice que las alteraciones en el fondo de ojo son del tipo de las que se observan en la esclerosis tuberosa, lo cierto es que se ven excepcionalmente y suelen constituir, cuando aparecen, lesiones planas en forma de depigmentación localizada en la retina, que no supera en tamaño al de la papila. Sin duda, la alteración más frecuente e importante en los casos de neurofibromatosis tipo I es la atrofia papilar—rarísimas veces edema de

**Tabla.** Trastornos del sistema nervioso y alteraciones en el fondo de ojo en la infancia.

#### Alteraciones retinianas en los procesos malformativos

Síndrome de Aicardi

Displasia septo-óptica

Hipoplasia unilateral somática e intracaneal

#### Alteraciones coriorretinianas en trastornos neurocutáneos

Neurofibromatosis tipo I

Esclerosis tuberosa

Síndrome de Sturge-Weber

Síndrome de Von Hippel-Lindau

Síndrome de Pascual-Castroviejo II

*Nevus sebaceous* de Jadasshon

Incontinencia pigmenti

Síndrome de Wyburn-Mason

Síndrome de Goltz

#### Retinopatías parasitarias y víricas

Toxoplasmosis congénita

Citomegalia congénita

Rubéola congénita

Sífilis congénita

Toxocariasis

Paragonimiasis

#### Patología retiniana neonatal adquirida

Retinopatía de la prematuridad

Síndrome inflamatorio multisistémico de comienzo neonatal

Hemorragia subhialoidea

#### Alteraciones retinianas en ataxias hereditarias

Síndrome de Behr

Ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay

#### Alteraciones oculares y retinianas en la patología muscular

Enfermedad músculo-ojo-cerebro

Síndrome de Walker-Warburg

Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama

Distrofia facio-escápulo-humeral

Enfermedad de Kearns-Sayre

#### Amaurosis congénita y retinitis pigmentarias

Amaurosis congénita de Leber

Neuropatía óptica hereditaria de Leber

Retinitis pigmentaria

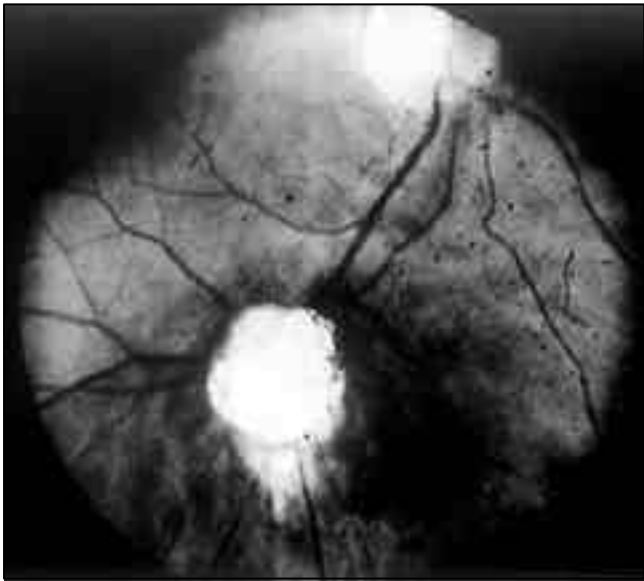
#### Enfermedades que cursan con mancha macular color cereza

Enfermedad de Tay-Sachs

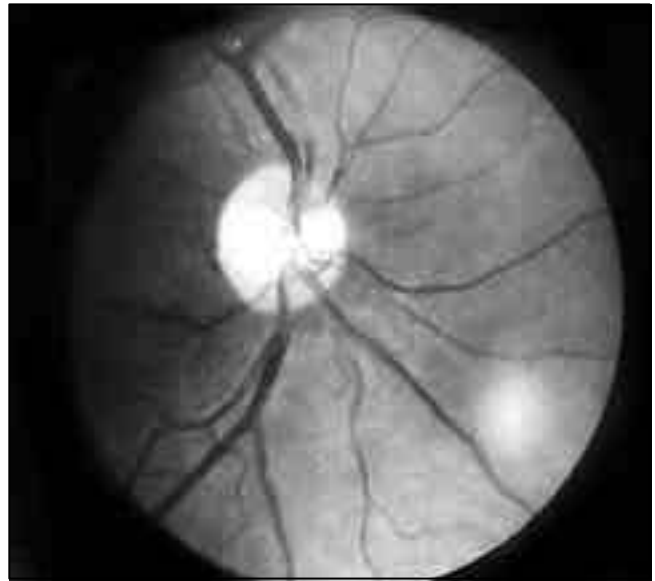
Gangliosidosis GM-1

Enfermedad de Niemann-Pick

Enfermedad de Gaucher



**Figura 4.** Esclerosis tuberosa. Facoma retiniano prominente en el trayecto de una vena y una arteria.



**Figura 5.** Esclerosis tuberosa. Lesión retiniana plana tipo decoloración, bien delimitada en la zona interna de la retina.

papila—que presentan desde los primeros meses de vida los niños con tumor (astrocitoma pilocítico) en uno o en ambos nervios ópticos, en muchas ocasiones también en el quiasma; pese a ello, la mayoría de las veces no van a precisar tratamiento.

#### **Esclerosis tuberosa**

Este trastorno neurocutáneo es bien conocido por la gran cantidad de patología que produce. De ahí que, al igual que la neurofibromatosis tipo I, también se considere una enfermedad compleja, capaz de afectar a muchas estructuras del organismo [7]. Entre ellas, piel, ojos, sistema nervioso central (SNC), riñones, corazón, uñas y dientes se afectan con mayor frecuencia y gravedad. Se estima que la prevalencia de la esclerosis tuberosa está en un caso por cada 10.000 sujetos. A pesar de que, desde el punto de vista clínico, lo más descolante aparentemente son los angiofibromas de Pringle faciales, los trastornos más frecuentes son los tumores cerebrales (astrocitoma giganteocelular), las crisis epilépticas—presentes en aproximadamente el 90% de los casos; de tipo espasmos en flexión y con electroencefalografía de hipsarritmia (síndrome de West) en el 20-25% de los pacientes—y el retraso mental. La mayor gravedad de la esclerosis tuberosa y la causa del fallecimiento provienen mayormente del fallo renal provocado por los angiofibromas, los cuales pueden sustituir casi por completo al tejido noble de los riñones y provocar el fallo de los mismos, la necesidad de diálisis y, después, del trasplante renal.

El origen de la esclerosis tuberosa—cuadro heredado por vía autosómica dominante—es algo complejo y no está totalmente aclarado, aunque ya se conocen dos *loci* cromosómicos que transmiten la enfermedad: uno está en el cromosoma 9q34 y el otro en el cromosoma 16p13.3. Se conoce a la proteína causante de la deficiencia genética, que lleva a la enfermedad, con el nombre de tuberina.

El examen de fondo de ojo evidencia la presencia de facoma (hamartoma astrocítico) entre el 49 y el 54% de los casos con esclerosis tuberosa en los centros de más prestigio [8]. El promedio de hallazgo en los hospitales estándares no suele pasar del 20-25% de los casos. Debe reconocerse, sin embargo, que para

conseguir ver los facomas es preciso intentarlo con pupilas miátricas, el paciente muy colaborador o anestesiado, buen oftalmoscopio y utilizando el tiempo que haga falta. Naturalmente, un hospital pediátrico no es el centro más recomendable para competir por el éxito en el estudio del fondo ocular. Las lesiones (facomas) oculares pueden ser: a) Nodular, la más común, y que corresponde a tumores calcificados (Fig. 4); b) Plana, semitransparente (Fig. 5), y c) Una forma que presenta hechos de las dos anteriores.

#### **Angiomatosis encéfalo-trigeminal o síndrome de Sturge-Weber**

Es un trastorno no hereditario, relativamente escaso, que se caracteriza por la presencia de *nevus flammeus* facial—es imprescindible que una de las zonas en que se localice sea la correspondiente a la primera rama sensitiva trigeminal (cabeza y cara) para que se considere como síndrome de Sturge-Weber, ya que si esta parte no está afectada, no existe lesión intracraneal—, angioma leptomeníngeo en el hemisferio cerebral ipsilateral al angioma cutáneo y, en la mayoría de los casos, atrofia progresiva del hemisferio cerebral de este mismo lado. En un 30% de los casos el trastorno cutáneo y cerebral es bilateral, aunque casi siempre hay predominio en un lado [9]. El angioma leptomeníngeo puede observarse en algunos pacientes con toda la sintomatología del síndrome de Sturge-Weber, aunque sin la presencia del *nevus flammeus* facial [10]. Desde el punto de vista clínico, los hechos más destacados son la hemiparesia en el lado contralateral al del angioma facial; las crisis epilépticas, que se observan en el 80% de los casos [9], son de predominio focal y presentación preferente en el lado hemiparético; el retraso mental progresivo, ligado a la presencia de las crisis y a su mal control, así como a la gravedad de las lesiones cerebrales y también a la bilateralidad de las mismas; y la pérdida de visión en los casos de glaucoma importante. El angioma leptomeníngeo sólo puede verse si se realiza el estudio de resonancia magnética (RM) con gadolinio (no se ve por angio-RM); esta técnica permite observar también el angioma retiniano a cualquier edad [9], pero sólo los pacientes en los que



**Figura 6.** Síndrome de Sturge-Weber. Corte sagital de resonancia magnética con gadolinio que muestra un angioma leptomeningeo occipital, gran captación del contraste por el plexo coroideo y angioma con hemorragia retiniana (flecha).

el *nevus flammeus* alcanza el párpado presentan angioma retiniano visible por RM con gadolinio que puede acabar en hemorragia (Figs. 6 y 7).

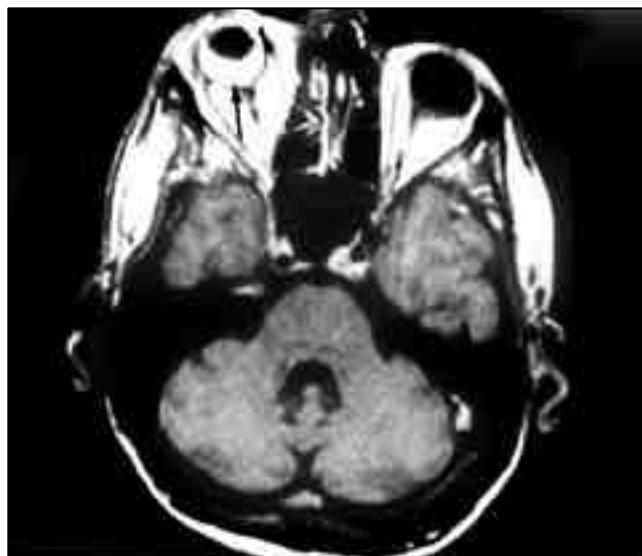
En el ojo, la lesión más frecuente es el glaucoma con gran aumento de la tensión ocular, el cual puede causar una importante pérdida de visión o, incluso, pérdida total; los resultados quirúrgicos todavía son insatisfactorios. El glaucoma va también muy ligado a la presencia de angioma retiniano. Raras veces se ve el angioma retiniano directamente al mirar el fondo de ojo, pero sí es más usual observar dilatación tortuosa de las venas retinianas y palidez de la papila. El control de las crisis con farmacoterapia se consigue en el 50% de los casos. En los pacientes en los que las crisis se inician muy temprano, se acompañan de atrofia hemisférica grave y no responden a las medicaciones antiepilépticas. Una hemisferectomía a lo largo del primer año de vida suele conseguir el control de las crisis.

#### **Enfermedad de Von Hippel-Lindau**

Es un trastorno heredado por vía autosómica dominante cuya característica fundamental es la presencia de hemangioblastosis de múltiples localizaciones. Las lesiones retinianas fueron las primeras en describirse y son las primeras en aparecer. Los hemangioblastomas retinianos son pequeños en un principio, pero van creciendo poco a poco hasta alcanzar un tamaño superior al de la papila. Pueden localizarse en uno o en ambos ojos, y presentan una arteria de entrada y una vena de salida. Estos tumores pueden llegar a sangrar en casos con hipertensión intracraneal.

Se describen cuatro fases en el desarrollo de las lesiones hemangioblastomatosas retinianas: 1) Dilatación de los vasos; 2) Aparición de hemorragias; 3) Exudación masiva y despegamiento de la retina, y 4) Glaucoma y destrucción del globo.

El gen transmisor, encontrado en 1988 [11], está en el cromosoma 3p25. Junto a las lesiones retinianas se observan, por orden de frecuencia, los hemangioblastomas de cerebelo y de médula espinal, así como el carcinoma renal y el feocromocitoma. El descubrimiento de un hemangioblastoma retiniano durante los primeros años es muy poco frecuente.



**Figura 7.** Síndrome de Sturge-Weber (mismo caso de la figura 6). Se aprecia una lesión retiniana, angioma y hemorragia, en el ojo derecho (flecha).

#### **Síndrome de Pascual-Castroviejo II**

Es el trastorno neurocutáneo más frecuente y pertenece a los que tienen origen vascular. El trastorno cutáneo consiste en la presencia de hemangiomas faciales, del cuello y torácicos [12-15], pero también pueden estar en otras partes del cuerpo. Se acompaña de malformaciones de las arterias intra y extracraneales, coartación aórtica y defectos del cerebelo. Cuando el hemangioma facial es muy voluminoso y mantiene el párpado cerrado mucho tiempo puede provocar atrofia de papila óptica y pérdida permanente de la visión en ese ojo.

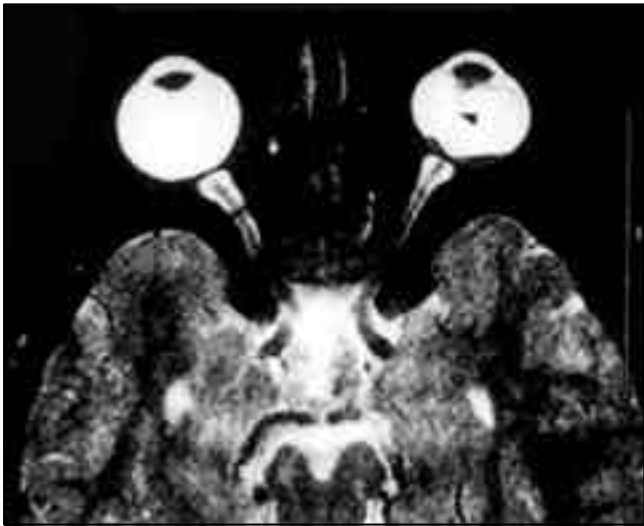
#### **Nevus sebaceous de Jadasshon**

Es un trastorno neurocutáneo relativamente poco frecuente, localizado en los lugares en que las glándulas sebáceas son más abundantes: el cuero cabelludo y la región fronto-ocular, aunque puede encontrarse en otras partes del cuerpo. En muchas publicaciones, y cuando afectan a un solo lado—como es habitual—sin sobrepasar la línea media, este trastorno suele denominarse *nevus unis lateris*, pero también se refiere como *nevus organoide*, *nevus epidermal* y *nevus sebaceous lineal*.

Sea cual fuere su localización, este *nevus* está presente desde el nacimiento. La localización fronto-orbitaria es una de las más frecuentes y alcanza a la piel frontal. Puede incluir cuero cabelludo, cejas, párpados y globo ocular con tejido graso, muscular y conjuntivo de la órbita, e incluso puede pasar al cerebro. Aunque las lesiones oculares suelen corresponder a tumores—generalmente benignos, de tipo teratoma, lipodermoide, hemangioma, leucoqueratoma, fibroma, coloboma de iris, etc.—, que pocas veces permiten ver la zona retiniana en el examen del fondo de ojo, en la mayoría de las ocasiones son procesos recidivantes, pese a su benignidad histológica, que provocan pérdida de la visión ocular y hay que acabar con la enucleación del globo.

#### **Incontinencia pigmenti**

Es un trastorno de herencia dominante ligada al sexo y transmitida, por lo tanto, de mujer a mujer—sólo un varón de cada 37 mujeres—, con fallecimiento intrauterino y aborto de los varones.



**Figura 8.** Incontinencia *pigmenti*. El corte axial de la resonancia magnética revela importantes alteraciones en las cámaras del ojo izquierdo con persistencia del canal de Cloquet (punta de flecha), así como menor tamaño del globo ocular y menor grosor del nervio en el lado izquierdo.



**Figura 9.** Síndrome de Wyburn-Mason. La retina muestra unos vasos (arterias y venas en continuidad indistinguible) de gran grosor y trayecto tortuoso.



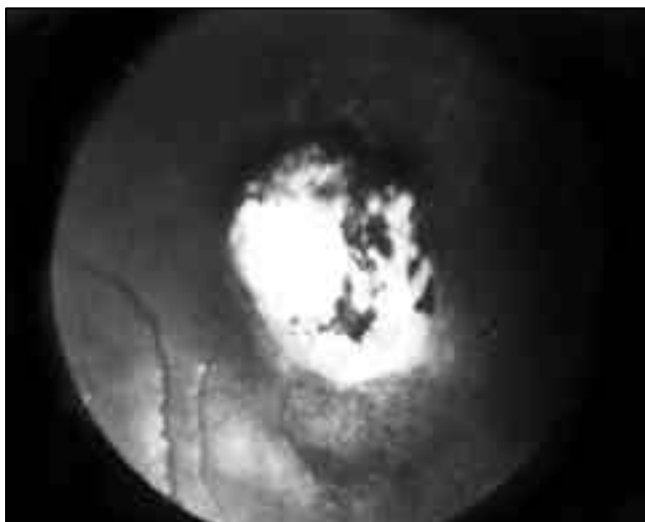
**Figura 10.** Síndrome de Wyburn-Mason (mismo caso de la figura 9). La imagen muestra la malformación arteriovenosa que afecta al hipotálamo, con vena de evacuación (flecha), y a la arteria oftálmica (punta de flecha).

Las alteraciones clínicas alcanzan preferentemente a la piel y a las faneras, al SNC y al ojo, y están presentes prácticamente desde el nacimiento. Las lesiones cutáneas pasan por cuatro estadios, que se van sucediendo desde el nacimiento hasta la preadolescencia: 1. Eritematoso-macular-papuloso-vesicular-buloso; 2. Pus-

tuloso-liquenoide-verrucoso; 3. Cicatricial con placas violáceas-marrones-pizarrosas, y 4. Hipomelanóticas poscicatriciales, que pueden remedar *alnevus* hipomelánico de Ito con tejidos subyacentes (músculo, grasa, celular subcutáneo, etc.) atróficos. En las faneras resalta el retraso en la erupción de los dientes, la ausencia de los incisivos laterales en muchos casos y los cambios de pigmentación del cabello en las zonas en las que ha existido lesión cutánea; llegada a la edad adulta, destaca la frecuente presencia de tumores benignos, pero dolorosos, subungueales, que acaban casi siempre con la extirpación del tumor y de la última falange del dedo. En el SNC destaca la lesión cicatricial en uno o en ambos hemisferios, que suele extenderse entre la pared del ventrículo lateral y el espacio aracnoideo, con atrofia localizada del parénquima, y que origina alteraciones motoras –casi siempre hemiparesia–, así como crisis epilépticas –generalmente parciales– y retraso psicomotor. Los ojos pueden mostrar todo tipo de alteraciones, tales como microftalmos, opacidad, papilitis, deformidades de los párpados y despoblación más o menos acusada de pestañas y de cejas. En cualquier caso, suelen producirse serios problemas de visión por ese ojo y frecuentemente la total pérdida de visión por el mismo. Cuando el trastorno del ojo es grave pueden apreciarse incluso alteraciones en las cámaras oculares [16] y la persistencia del canal de Cloquet (vítreo primario); este hecho puede objetivarse muy bien mediante estudio de RM en corte axial (Fig. 8).

#### **Síndrome de Wyburn-Mason**

También conocido como síndrome de Bonet-Dechaume-Blanc por haber sido estos autores franceses los primeros en describirlo (1938) [17]; sin embargo, tuvo más repercusión el trabajo de Wyburn-Mason en 1943 [18] y es éste el que ha trascendido. Se trata de uno de los trastornos neurocutáneos de origen vascular más raros, aunque, en verdad, no hay lesión cutánea. A lo sumo aparecen vasos prominentes en la esclerótica y menos frecuentemente en la cara, en un momento dado y no en las primeras edades. El trastorno se caracteriza por la presencia de angiomas arteriovenosos en retina y en hipotálamo. La lesión retiniana puede ocasionar pérdida de la visión por el ojo afectado. Muchas veces



**Figura 11.** Lesión retiniana toxoplásmica en fase activa.

resulta difícil distinguir las arterias de las venas en la imagen del fondo de ojo (Fig. 6). Cuando las fístulas arteriovenosas son gruesas puede oírse un soplo en la órbita. La malformación arteriovenosa hipotalámica consta de un conglomerado de arterias alimentadas a través de ramas de la carótida interna y de la oftálmica—de uno o de ambos lados—, con una o más venas de evacuación que llevan la sangre a un seno venoso.

### Síndrome de Goltz

Es una rara forma de trastorno neurocutáneo que afecta sólo a mujeres ya que se hereda por vía dominante ligada al sexo. Este cuadro cursa con: a) Lesiones cutáneas en forma de áreas atróficas, o bien pseudotumores lipomatosos, o lesiones papilomatosas, telangiectasias, pigmentaciones cutáneas, zonas de alopecia, distrofias ungueales y algunos tipos más de afectación externa. b) Anomalías oculares de diversos tipos, que van desde microftalmia, coloboma y diferentes anomalías de retina o coroides, hasta anoftalmia con ceguera bilateral. c) Anomalías de los miembros con ausencia de dedos, asimilación de unos dedos en otros, etc. d) Anomalías bucales que afectan a dientes, labios y lengua. e) Alteraciones psicomotoras. f) Anomalías de tronco.

### RETINOPATÍAS PARASITARIAS Y VÍRICAS

Los dos tipos más habituales son las retinopatías por toxoplasma y por citomegalia (CMG). En realidad, son dos infecciones intrauterinas que afectan a tejidos derivados del SNC, es decir, a cerebro y ojo, y en este último, especialmente a retina y coroides.

#### Toxoplasmosis congénita

El tipo de toxoplasma más relacionado con la patología humana es el *gondii*, el cual afecta fundamentalmente al gato y cuyas heces son el principal transmisor, junto a la ingesta por parte de la mujer embarazada de carnes infestadas por el parásito y sometidas a temperaturas no lo suficientemente altas como para que el toxoplasma muera. La madre pasa la enfermedad de manera asintomática al feto o bien tras padecer leves signos pseudogripales (mialgias, astenia, anorexia, linfadenopatía e incluso ictericia) entre el tercer y el octavo mes de gestación. Unas veces se produce el aborto y otras queda el feto muerto en el útero; pero, en un buen

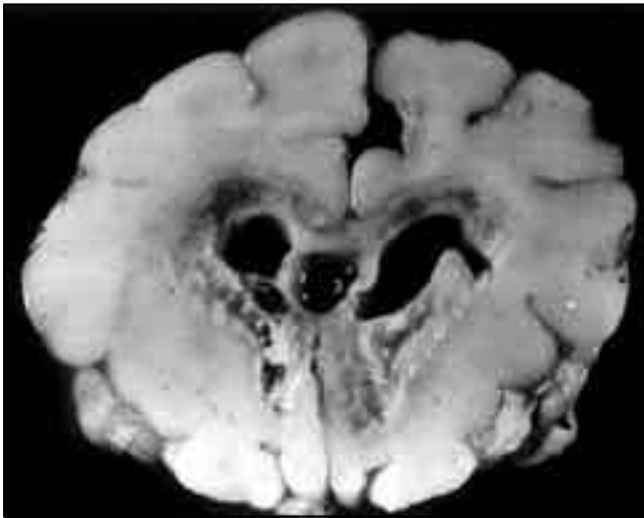


**Figura 12.** Lesión retiniana toxoplásmica en fase cicatricial.

número de casos, la gestación llega a término y el niño nace con lesiones toxoplásmicas importantes en cerebro y ojos, y, con menos frecuencia, en hígado, ganglios linfáticos y otros órganos. En raras ocasiones puede darse la circunstancia de la parasitación del feto como consecuencia del padecimiento por la madre de la forma crónica. El contagio de la madre a través del intercambio de saliva durante el beso o la transmisión de la madre durante el parto se da circunstancialmente, pero no es lo habitual. En este comentario nos referimos a la toxoplasmosis intrauterina y no a la adquirida posnatalmente y que se observa con mucha frecuencia como ‘una afectación más’ por agentes oportunistas en los enfermos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

En la toxoplasmosis intrauterina, los hechos clínicos más característicos son: coriorretinitis, retraso psicomotor, hidrocefalia, microftalmia uni o bilateral—dependiendo de que el toxoplasma haya llegado a uno o a los dos ojos—, nistagmo, movimientos espontáneos de uno o de ambos ojos, cataratas, queratosis, colobomas, etc. Alrededor del 80% de los niños parasitados muestran lesiones coriorretinianas [19]. Dichas alteraciones ocurren preferentemente en la región macular de uno o de los dos ojos (se encuentran bilateralmente en aproximadamente el 85% de los casos). Habitualmente, solemos ver las lesiones oculares cuando ya están en la fase de cicatriz, pero también las podemos encontrar en la fase activa, especialmente en neonatos. Durante la fase inflamatoria tienen forma irregular y, en un principio, aparecen con puntado oscuro en una zona inflamatoria circunscrita, de color ligeramente rojizo y con abundante vascularización (Fig. 11). En la fase cicatricial, la pigmentación se hace más oscura y se repliega en placas irregulares, que suelen rodear a la cicatriz coriorretiniana, cuyo color es blanco nacarado (Fig. 12). Normalmente dichas cicatrices provocan defectos muy importantes de la visión, los cuales en muchos casos conducen a la ceguera total. Desde el punto de vista histológico, las lesiones oculares tienen diferentes características según el período de la parasitación: agudo, subagudo y crónico. Hay muchos casos en que la parasitación del feto se realiza solamente en el ámbito ocular y no alcanza a ninguna otra parte del organismo, aunque deberán buscarse siempre algunos signos de afectación cerebral.

Los signos más claros de afectación cerebral vienen determinados por microftalmia, retraso en la evolución psicomotora e



**Figura 13.** Corte coronal de un cerebro con toxoplasmosis en un neonato. Se aprecia gran infiltración parasitaria periventricular y en zonas adyacentes con destrucción parenquimatosa. Dilatación de ambos ventrículos laterales y del *septum pellucidum*.

hidrocefalia, —generalmente debida a la obstrucción del acueducto de Silvio por la parasitación en un lugar próximo a él—, inflamación de la zona y compresión extrínseca, que impide el paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) del III al IV ventrículos. La obstrucción también puede llevarse a cabo por parasitación de la misma zona endimaria del acueducto. Aunque hay casos en los que, tras pasar la fase aguda y ceder la inflamación, el acueducto queda permeable y permite de nuevo la circulación del LCR, resolviéndose la hidrocefalia, en la mayoría de los casos conviene aplicar una válvula de drenaje del LCR tan pronto como se detecta la hidrocefalia y se comprueba que ésta es activa. Dado el carácter destructivo del parásito sobre el parénquima cerebral, especialmente con afectación de zonas endimarias y subependimarias (Fig. 13), habrá que tener en cuenta la gravedad de estas lesiones a la hora de emitir un juicio pronóstico. Con el tiempo, el parásito se enquistas y se calcifica, se hace inactivo y provoca inmunidad en la persona parasitada, la cual, excepto en raros casos, no volverá a padecer el mismo trastorno. Las lesiones primarias de la parasitosis toxoplásmica (quistes calcificados) y las secundarias (microftalmia, dilatación ventricular, calcificaciones endimarias y destrucciones parenquimatosas) pueden objetivarse con bastante facilidad por imágenes simples de radiografía craneal, tomografía computarizada (TC) o RM.

Aunque con los hechos descritos anteriormente quedan pocas dudas sobre el diagnóstico pueden confirmarlo, la presencia de los parásitos en la tinción del frotis del sedimento del LCR, que puede observarse en la fase aguda, la positividad en las numerosas pruebas de laboratorio, o la presencia de anticuerpos IgG en la prueba del colorante de Sabin-Feldman.

Las lesiones oculares residuales de la toxoplasmosis (cicatrices) son irreversibles. La parasitosis, en cambio, responde bien a la combinación de pirimetamina (Daraprim) y sulfadiazina o trisulfapirimidinas.

### **Citomegalia congénita**

La infección del SNC, con inclusión del ojo, por contagio intrauterino del feto por el virus de la CMG constituye, junto con la

toxoplasmosis, la causa más frecuente de lesiones coriorretinianas en el recién nacido y la más grave viriasis encontrada entre los neonatos, especialmente después de que se vacune sistemáticamente de rubéola a todas las jóvenes adolescentes, aunque la susceptibilidad para padecer intrauterinamente esta viriasis siempre fue doble que para contraer la rubéola [20]. No obstante, se estima que en la actualidad cada año nacen 40.000 niños con CMG en Estados Unidos, lo que constituye el 1% de todos los recién nacidos [21]. Pese a esta alta prevalencia, el número de niños infectados representa una pequeña cantidad respecto al número de mujeres embarazadas que expulsan virus de la CMG por la orina o que lo presentan en la zona del cérvix, y que pueden alcanzar cifras tan altas como entre el 10 y el 28% en mujeres japonesas y australianas [22]. Se calcula que presentan lesiones del SNC entre el 5 y el 15% de los neonatos infectados intraútero. Los niños nacen generalmente con un peso inferior a 2.500 g.

El cuadro se caracteriza por hepatomegalia, que puede persistir varios meses, esplenomegalia, microcefalia, ictericia, petequias, sordera neurosensorial, crisis convulsivas, letargia y coriorretinitis. Una vez pasado el cuadro agudo, que puede durar varias semanas, las secuelas son principalmente las derivadas de la afectación del SNC y de los ojos. Ello quiere decir que las alteraciones consisten en microcefalia, gran retraso psicomotor, sordera neurosensorial, crisis convulsivas y defectos de la visión que pueden llegar a la ceguera debido a la coriorretinitis. Los sujetos inmunodeprimidos contraen con facilidad lesiones retinianas [23,24], pero estos casos corresponden a la CMG adquirida y no a la intrauterina, que es la que estamos describiendo. En la mayoría de los casos, el virus no se elimina después de la primera infección, de manera que queda latente y puede reactivarse posteriormente, en especial, en sujetos con problemas de inmunidad o durante el embarazo, período en que, en opinión de algunos, se asocia a problemas de inmunosupresión fisiológica [25]. No obstante, y a pesar de que el riesgo de padecer CMG sigue latente en cada embarazo, la mayor gravedad de la enfermedad se encuentra en la primera gestación, de manera que posee un carácter más benigno, especialmente en lo que concierne al daño en el SNC, en los embarazos sucesivos [26].

Las lesiones oculares consisten en zonas cicatriciales coriorretinianas similares a las observadas en la toxoplasmosis. El virus de la CMG es muy neurotrópico y puede alcanzar a cualquier estructura parenquimatosa, pero lo hace fundamentalmente sobre el cerebelo, dando origen a diversas malformaciones que conducen a la hipoplasia de esta estructura.

El estudio por imagen (radiografías simples de cráneo, TC y RM) muestra alteraciones muy peculiares de esta afectación vírica. Dichos trastornos consisten en microcefalia, generalmente grave, calcificaciones que parecen dibujar las paredes de los ventrículos laterales, hidrocefalia, hipoplasia del cerebelo, retraso en la mielinización cerebral y alteraciones de la organización cortical expresada, entre otros defectos, como polimicrogiria, lisencefalia y paquigiria [27-29].

El mejor tratamiento es la profilaxis a base de limpieza de manos, contacto muy cuidadoso con animales domésticos (gatos y perros), a los que debe inspeccionarse bien periódicamente, y utilización de donantes sanguíneos seronegativos para la CMG en las transfusiones a neonatos. La utilización de fármacos antivíricos permite inhibir transitoriamente la viruria, pero carece de efecto sobre la afectación del SNC.

La presencia o no de microcefalia en el momento del nacimiento es el parámetro más fiel para predecir el pronóstico de los sujetos. Aquellos que presentan un perímetro cefálico proporcio-

nal al peso del cuerpo y en medidas normales y, además, no muestran lesiones parenquimatosas en las imágenes neurorradiológicas, tendrán un buen desarrollo cognitivo; no es así en aquellos niños que no se ajustan a este patrón y, además, presentan pérdida de audición neurosensorial [30].

### **Rubéola congénita**

La rubéola se produce por un virus muy neurotrópico, al igual que ocurre con el del herpes simple y el de la CMG. Su importancia patológica ha decrecido de forma espectacular—hasta el grado de no ver casos con secuelas del padecimiento intrauterino de este virus—desde que es obligatoria la vacunación contra ella en épocas previas a presentar la menarquia. Con ello se consigue evitar la fetopatía rubeólica, que cursa con malformaciones oculares, auditivas y cardíacas relacionadas con encefalopatía grave. En cualquier caso, la retinopatía rubeólica por infección intrauterina consiste en un moteado oscuro—parecido a la piel de leopardo—localizado en el polo posterior del ojo y que resalta sobre un fondo rojizo-marrón. No puede decirse que sea una pigmentación específica de la retinopatía rubeólica, ya que también se producen alteraciones similares en otros tipos de viriasis [31].

### **Sífilis congénita**

Ocurre con la sífilis algo similar a lo comentado en la retinopatía rubeólica. En el momento actual es una entidad que, si no ha desaparecido en España, al menos está ‘dormida’; no la vemos. El hecho de que exista una fuerte presión inmigratoria en España y en Europa en general, procedente del resto de continentes, pero especialmente de Iberoamérica y de África, hace que puedan surgir brotes de enfermedades que ya parecían erradicadas; así pues, no debe descartarse todavía la presencia de sífilis, de parasitosis y de viriasis que creíamos haber erradicado y a las que es preciso tener de nuevo en cuenta a la hora de realizar los diagnósticos.

En cualquier caso, la sífilis fetal puede causar retinopatía pigmentaria congénita difusa, indistinguible de formas de retinitis pigmentarias avanzadas. La retinopatía puede ser unilateral o bilateral. El diagnóstico diferencial de la retinopatía por sífilis congénita habrá de hacerse principalmente con las retinitis pigmentarias hereditarias. La ausencia de historia familiar anterior y la procedencia de los pacientes, unido a los tests específicos, ayudarán a la aclaración rápida del origen del trastorno.

### **Toxocariasis**

Es una parasitosis producida por la larva *Toxocara*, que en los humanos puede provocar convulsiones, ceguera, infección pulmonar, enfermedad prolongada e incluso la muerte. La enfermedad cursa con urticaria, hepatomegalia, ascitis, fiebre, distensión abdominal, peritonitis, pericarditis, fallo cardíaco, afectación pulmonar con bronconeumonía y disnea. La parasitación cerebral puede ocasionar un granuloma con hemorragias perilesionales, lo que ocasiona un foco epiléptico orgánico y crisis convulsivas. Las lesiones oculares pueden ser muy graves y acabar en ceguera [32].

El origen de la infección en los niños pequeños es el contacto con perros y gatos (grandes o pequeños) o con las zonas por donde éstos se mueven (parques, casa), debido a la abundancia de animales infectados. Pudo observarse que uno de cada cinco perros y gatos de Londres y sus alrededores estaban infectados [33]. Además, una perra embarazada, infectada por *Toxocara*, puede transmitir intrauterinamente el parásito a sus cachorros, los cuales nacen ya infectados. Es obvio que el contacto de un niño pequeño con estos perritos provoca que se contagie fácilmente y corra el riesgo

de presentar una sintomatología de causa inexplicable, con crisis febriles sin foco infeccioso aparente, eosinofilia en sangre periférica y la sintomatología clínica anteriormente señalada, que nos puede hacer pensar en leucemia cuando se trata de niños pequeños.

La TC y la RM muestran los granulomas intracerebrales cuando hay afectación del SNC.

El tratamiento consiste en la aplicación de 25 mg/kg/día de tiabendazol tras las comidas, al menos durante siete días [33]. Sin embargo, lo más efectivo es la prevención: evitar la suciedad y la entrada de perros y gatos en los parques donde jueguen los niños e impedir que los niños jueguen en casa con estos animales, si no existe la absoluta certeza de que están libres de toda parasitación.

### **Paragonimiasis**

Es una parasitosis benigna causada por la ingestión de crustáceos contaminados por *Paragonimus westermani*. El primer órgano afectado es el pulmón y, posteriormente, el parásito pasa al cerebro, médula, ojos, genitales, abdomen y tejido celular subcutáneo. No suele encontrarse en Europa—aunque ello no puede asegurarse en los momentos actuales, en los que los movimientos migratorios sobrepasan todas las perspectivas—y se ve con rareza en los continentes americano y africano, pero es endémica en el suroeste asiático.

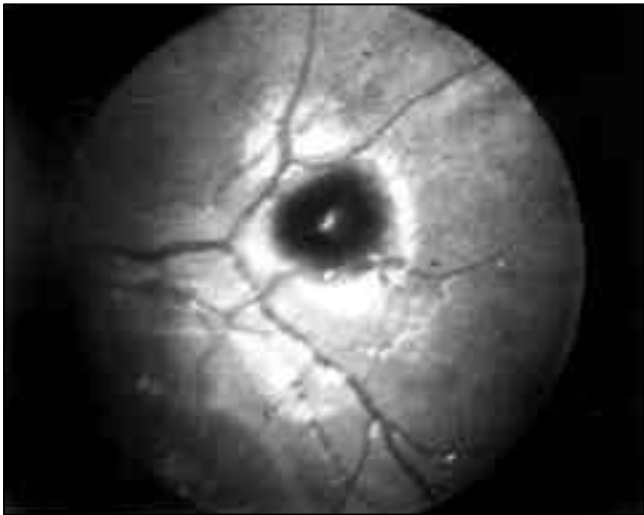
La sintomatología clínica consiste en un cuadro pseudomeningítico con rigidez de nuca, hipertensión intracraneal, cefaleas, convulsiones, piramidismo y alteraciones visuales que pueden llegar a la atrofia óptica.

## **PATOLOGÍA RETINIANA NEONATAL ADQUIRIDA**

En este apartado se recoge la presencia de trastornos coriorretinianos muy peculiares por patología adquirida en la época neonatal o durante los primeros meses de la vida. Describimos las entidades en las que las lesiones que podemos ver en el examen de fondo de ojo son más comunes.

### **Retinopatía de la prematuridad**

En los últimos años se está dando la importancia que merece esta anomalía, debido a la supervivencia que alcanzan prematuros de relativamente corta edad gestacional y de muy poco peso al nacer—algunos de ellos nacidos de partos dobles o múltiples, con menos de 32 semanas de gestación y con menos de 1 kg de peso—. No obstante, estos niños llegan a sobrevivir gracias a los excelentes medios de los cuidados intensivos neonatales, y hay que procurar para ellos las condiciones más adecuadas para la consecución de la mejor calidad de vida posible. A largo plazo, el trastorno predominante en estos niños va a ser el síndrome de déficit de la atención con hiperactividad [34]. A corto plazo, aparte los problemas propios de la supervivencia del niño, habrá que atender a lo que se conoce como retinopatía de la prematuridad. Esta alteración está producida por el efecto vasoconstrictivo de niveles altos de oxígeno en la sangre, muchas veces ocasionados al tratar la membrana hialina que aparece consustancialmente con la prematuridad. Hay una vasoconstricción que ocasiona isquemia retiniana crónica y, de rebote, ello provoca neovascularización. Esta neovascularización y su subsiguiente regresión causan exudado subretiniano, hemorragia y cicatriz. El exudado subretiniano y la cicatriz pueden originar el desprendimiento crónico de la retina, así como microftalmia. Esta entidad la vemos actualmente con bastante frecuencia en niños nacidos de partos múltiples, con muy bajo peso y en el curso de una gestación considerablemente corta.



**Figura 14.** Imagen de sangre bien delimitada en la retina (zona próxima a vasos) correspondiente a hemorragia hialoidea.

La prematuridad rara vez provoca sólo las alteraciones oculares, que es preciso que traten de forma inmediata los oftalmólogos entrenados para este tipo de lesión, sino que suele acompañarse de patología neurológica florida, tal como zonas hiperecogénicas en la sustancia blanca cerebral que rodea a los ventrículos—que, posteriormente, van a evolucionar hacia áreas de leucomalacia o incluso a verdaderas cavidades porencefálicas—, atrofia del cuerpo calloso o pérdida—por necrosis—del *septum pellucidum*. El neurólogo pediatra puede confirmar las lesiones retinianas a través de la imagen. Si el desprendimiento de retina es agudo, el derrame subretiniano aparecerá altamente atenuado en la TC debido a su alto contenido en sangre, y se mostrará con alta intensidad de señal en las imágenes  $T_1$  de la RM, mientras que aparecerá con baja intensidad de señal en  $T_2$ . La cicatriz en las zonas posteriores del vítreo puede mostrarnos imágenes difíciles de diferenciar de las del retinoblastoma en el estudio por RM. Por ello, resulta preferible el estudio con TC, pues muestra mucho mejor las calcificaciones con las que habitualmente cursa el retinoblastoma, algo inexistente en la retinopatía por prematuridad [35].

#### **Síndrome inflamatorio multisistémico de comienzo neonatal**

Se trata de un trastorno de reconocimiento reciente, cuya descripción se realizó en la década de los 70 [36,37], aunque su reconocimiento tuviera lugar una década más tarde [38]. Este síndrome se caracteriza por la presentación de exantema cutáneo, fiebre, manifestaciones articulares y afectación del SNC, incluyendo órganos sensoriales, especialmente oído y ojos. Los primeros síntomas ocurren entre el nacimiento y los seis primeros meses de la vida. El exantema cutáneo, que suele ser el primer síntoma, consiste en unas lesiones tipo urticaria no pruriginosa que cambian de aspecto durante el día. Las alteraciones articulares se manifiestan como inflamación, pueden localizarse en cualquiera de las articulaciones (rodillas, codos, pies, muñecas, manos) y varían considerablemente en su gravedad; pueden verificarse importantes cambios radiológicos. Las alteraciones neurológicas consisten en meningitis crónica y atrofia cerebral secundaria; algunos pacientes quedan con retraso mental permanente. Las alteraciones sensoriales afectan preferentemente a la pérdida progresiva de audición, que conduce a la sordera en el 22% de los casos, y manifestacio-

nes oculares, que pueden verse desde el primer mes de vida, aunque también pueden aparecer a lo largo de los primeros meses o los primeros años. La afectación ocular alcanza a espacios anteriores en forma de enrojecimiento, con inflamación de esclerótica o de córnea, de conjuntiva y de todas las estructuras (conjuntivitis crónica, episcleritis, enrojecimiento perilimbal crónico, escleritis, nódulos escleróticos y otras lesiones).

Una de las lesiones más frecuentes es la uveítis anterior, que está presente en más del 50% de los casos [39], mientras que el glaucoma no suele formar parte de los trastornos oculares. En el fondo de ojo se encuentran anomalías del disco papilar hasta en un 84% de los niños afectados por este trastorno [39]; en la mitad de los casos corresponde a edema papilar, a pseudooedema papilar en una cuarta parte, y a atrofia papilar en algo más de otra cuarta parte.

Cuando hablamos de edema papilar nos referimos a la inflamación primaria de la propia papila y no al efecto de la retención de la sangre venosa en el ojo por la existencia de hipertensión intracraneal. El pseudopapiledema es un criterio oftalmológico en el que se incluye cierto efecto reaccional de la papila por los exámenes muy repetitivos [39]. En cualquier caso, la prueba de la fluoresceína es el método de elección para diferenciar las distintas naturalezas de las lesiones papilares. Las pérdidas de visión forman parte de las secuelas de este cuadro. A veces, el trastorno crónico puede ocasionar el fallecimiento de los sujetos por infección o por caquexia.

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con la artritis reumatoide, hiperinmunoglobulinemia D, histiocitosis, mastocitosis y algunos otros síndromes poco frecuentes. Todavía no existe un tratamiento de constatada eficacia.

#### **Hemorragia subhialoidea**

La hemorragia subhialoidea, que se ve muy bien en el examen de fondo de ojo en niños muy pequeños, es un signo típico de hemorragia subdural aguda o crónica (higroma) en niños recién nacidos o durante los primeros meses de vida. Esta alteración se objetivaba con mucha más frecuencia en España hace dos o tres décadas, cuando era usual la utilización de fórceps, ventosa y espátulas para ayudar en la última fase del parto, que en la actualidad, en que se lleva a cabo un tratamiento preventivo con cesárea en los casos con claros indicios de problemas en el alumbramiento. Las hemorragias subhialoideas se veían en mayor número en varones que en mujeres y podían encontrarse en ambos ojos o solamente en el lado donde estaba el hematoma subdural en el caso de que fuera unilateral [40]. Aparece como una a varias colecciones hemáticas, casi siempre bien delimitadas, en forma de gota o en forma de laguna, decolor bastante oscuro (Fig. 14). Suele encontrarse cerca de las venas retinianas. Algunas se extienden hacia fuera en forma de láminas siguiendo las capas de las fibras del nervio; otras rompen hacia la superficie de la retina, y en alguna ocasión se extienden hacia la fovea. En ocasiones, estas hemorragias pueden ser tan copiosas que provocan el llenado de la cámara posterior del ojo y dan lugar, posteriormente, a ceguera irreversible.

#### **ALTERACIONES RETINIANAS EN ATAXIAS HEREDITARIAS**

Existen pocos cuadros atáxicos hereditarios sin alteraciones metabólicas reconocidas que presenten desde el nacimiento alteraciones retinianas y que éstas sean signos característicos de la enfermedad. Expondremos los dos más conocidos.

### Síndrome de Behr

El síndrome de Behr fue descrito por este autor en 1909 [41] como un cuadro de carácter familiar y de herencia autosómica recesiva, cuyas alteraciones fundamentales consistían en atrofia óptica con pérdida de visión, afectación de vía piramidal—principalmente de los miembros inferiores—retraso mental, marcha atáxica, nistagmo, incontinencia urinaria, pies cavos y alteraciones de la sensibilidad. La incorporación del estudio del cerebro por RM hizo que pudiera constatar la presencia de una atrofia cerebelosa de grado variable. Pese a encontrarse esta entidad en todas las clasificaciones de ataxias cerebelosas [42,43] y ser un cuadro relativamente frecuente en comparación con otros tipos de ataxia, el desconocimiento que se tiene de él hace que esté considerablemente infradiagnosticado [44] y que, o bien se diagnostique su presencia simplemente como ataxia espino-cerebelosa—sin mayor precisión—, o bien los afectados se diagnostiquen de parálisis cerebral, lo cual indicaría que la atrofia óptica se consideraría como secundaria a una hipotética lesión cerebral y no como un hecho primario que forma parte consustancial de la enfermedad.

La evolución psicomotora de los sujetos que presentan síndrome de Behr se realiza con gran retraso—marcha independiente en una edad promedio de 4 años, con un intervalo que va de los 13 a los 84 meses, en los casos de nuestra serie [44]—, y siempre queda en ellos torpeza motora con mezcla de trastorno piramidal y cerebeloso, disminución de la agudeza visual con nistagmo, así como nivel mental por debajo de la normalidad, en grado variable.

Sigue siendo desconocida la etiología del síndrome de Behr. Sin embargo, en los últimos años se han referido similitudes entre este cuadro y las alteraciones oftalmológicas observadas en sujetos con excreción urinaria de excesivas cantidades de ácidos 3-metilglutacónico y 3-metilglutárico [45,46], si bien en estos casos—judíos de origen iraquí—no ha podido confirmarse la atrofia cerebelosa tras estudios por RM.

### Ataxia espástica tipo Charlevoix-Saguenay

Es uno de los cuadros patológicos que presenta alteraciones más peculiares en el examen de fondo de ojo. Se trata de la presencia de fibras de mielina en la retina (Fig. 15), que constituyen, junto al retraso en la marcha por ataxia espástica de herencia autosómica recesiva, el retraso psíquico moderado y la atrofia selectiva de las porciones superiores del cerebelo (vermis y hemisferios) (Fig. 16), los signos más peculiares de esta enfermedad. Es uno de los tipos más particulares de ataxia, ya que hasta hace poco sólo se observaba en estas dos poblaciones canadienses, próximas a Québec, cuyos pobladores procedían primitivamente de Francia, desde donde habían llegado a comienzos del siglo XVII [47]. No obstante, recientemente se ha descrito fuera de Canadá, aunque de forma escasa [48]. El cuadro muestra una evolución muy tórpidas, con tendencia a una mejoría paulatina, que no permite a los sujetos una autonomía de vida. Los afectados logran andar de forma independiente, pero con torpeza. Se ve en ambos sexos, pero con cierta mayor frecuencia en el masculino. Parece que hacia los 25-30 años comienza un cierto declive en las condiciones psicomotoras de estos pacientes.

### ALTERACIONES OCULARES Y RETINIANAS EN LA PATOLOGÍA MUSCULAR

Existen algunos trastornos musculares de diferente naturaleza en los que pueden observarse lesiones retinianas de aparición muy

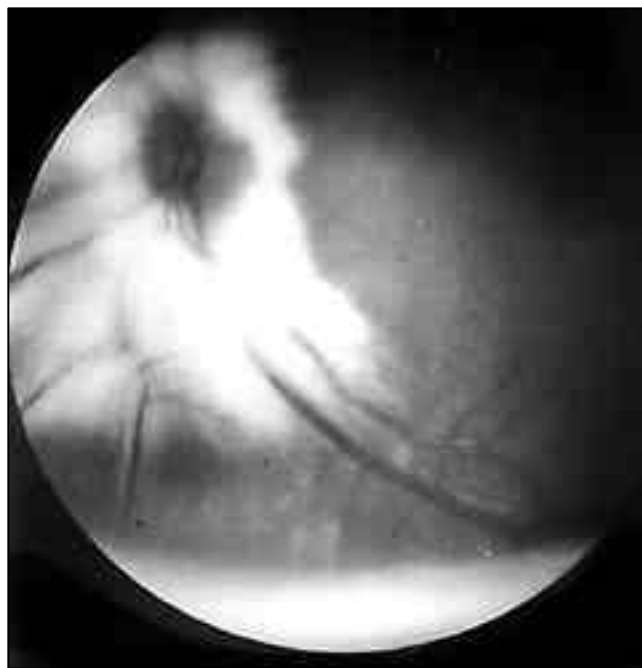


Figura 15. Franja blanca retiniana muy amplia correspondiente a fibras de mielina en un caso de ataxia espástica de Charlevoix-Saguenay.

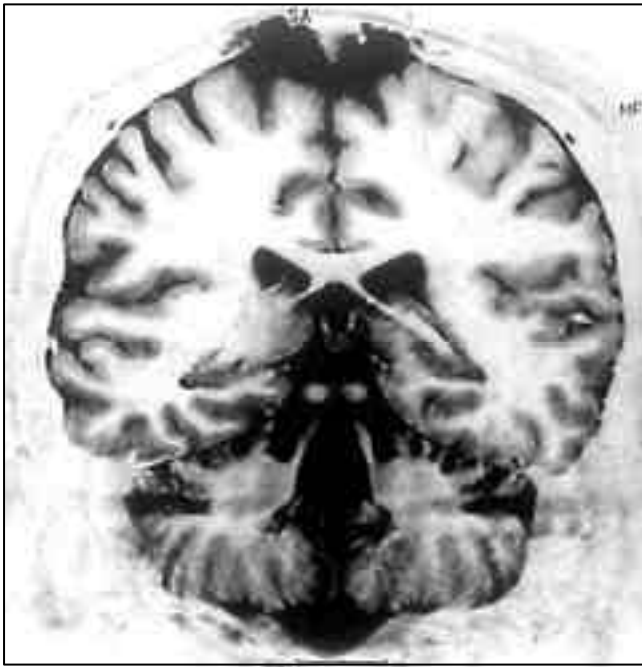
temprana entre sus alteraciones clínicas. Vamos a referirnos brevemente a los cuadros más conocidos.

### Enfermedad músculo-ojo-cerebro

Consiste en una distrofia muscular congénita que cursa con lesiones retinianas progresivas en el contexto de una retina hipoplásica y se acompaña también de malformaciones en la organización cortical. Los niños presentan hipotonía con debilidad muscular, espasticidad distal moderada, visión pobre y retraso mental que va de moderado a grave [49]. La mayoría de los casos presentan lisencefalia-paquigiria, más evidente en la región occipital. No son frecuentes los cambios en la sustancia blanca. Algunos pueden desarrollar hidrocefalia. La pérdida de visión se pone en evidencia entre el primer y segundo año de la vida. El electroretinograma puede ser normal durante los primeros meses e incluso el primer año de vida, pero es siempre anormal a partir del segundo año y llega a mostrar una respuesta reducida o ausente al cabo de pocos años. Algunos pacientes fallecen durante la niñez, pero otros viven hasta los 10-30 años y pocos sobreviven después de la cuarta década de la vida. La RM puede mostrar la pequeñez de la retina y la delgadez de los nervios ópticos.

### Síndrome de Walker-Warburg

Este cuadro se incluye normalmente entre las lisencefalias tipo II por ser esta alteración de la organización cortical uno de sus puntos cardinales—suelen mezclarse zonas de lisencefalia-paquigiria con otras de polimicrogiria—. El cerebelo suele mostrar defectos vermianos y hemisféricos tipo malformación de Dandy-Walker e hipoplasia global cerebelosa. La sustancia blanca de los hemisferios cerebrales aparece casi siempre alterada. Las lesiones oculares son muy variadas y graves, especialmente las retinianas, y, en general, se produce desprendimiento de retina, hipoplasia de la retina y de la coroides, hipoplasia del nervio óptico y atrofia papilar. Externamente pueden apreciarse diversas



**Figura 16.** Corte coronal de resonancia magnética del mismo caso de la figura 15. Se aprecia atrofia de la mitad superior del cerebelo (vermis y hemisferios).

anormalidades oculares, tales como microftalmia, adherencias córnea-iris-cristalino, cataratas y persistencia de vasos fetales, todo lo cual conlleva una pérdida importante de la visión. El retraso psicomotor es muy grave, y nosotros hemos visto este cuadro acompañado ocasionalmente de artrogriposis en los miembros inferiores. Muchos casos muestran hidrocefalia y otras malformaciones externas. La vida suele ser de pocos meses y sólo algunos casos alcanzan supervivencia de unos pocos años.

#### **Distrofia muscular congénita tipo Fukuyama**

Es la forma más frecuente de distrofia muscular congénita en Japón. Se caracteriza por cursar con debilidad muscular generalizada (facies, tronco y extremidades), que acaba en contractura articular y postración temprana en una silla de ruedas. Casi ningún paciente llega a andar y los que lo consiguen muestran gran torpeza y debilidad en los músculos del cuello, lo que hace que se les doble con facilidad y se ladee la cabeza. Además, existen alteraciones en la organización cortical, tipolisencefalia-paquigiria, de menor gravedad que en la enfermedad músculo-ojo-cerebro y en el síndrome de Walker-Warburg. El nivel mental es generalmente muy bajo, aunque pueden haber casos menos graves. Existe afectación de la sustancia blanca en la mayoría de los casos no japoneses, al menos en los nuestros, que constituyen una serie importante.

Las alteraciones oculares se presentan en menos de la mitad de los casos y carecen de la importancia de las descritas en los dos trastornos anteriores. Consisten en miopía discreta, movimientos anormales de los ojos, catarata, palidez papilar y alguna lesión poco significativa en las zonas retinianas periféricas. La distrofia muscular congénita tipo Fukuyama se transmite por vía autosómica recesiva a través del cromosoma 9q31-33 [50,51].

#### **Distrofia facio-escápulo-humeral**

También se conoce como distrofia muscular de LandouzyDérjérine al haber sido descrita por estos neurólogos franceses a finales del



**Figura 17.** Imagen de retinitis pigmentaria en un niño con síndrome de Kearns-Sayre.

siglo pasado. Es una forma de distrofia muscular progresiva que puede llegar a manifestarse durante los primeros años con aspecto de facies de Moebius por la atrofia de la musculatura facial, la cual lleva a los niños a una cara muy inexpresiva, excepto en los ojos, que intentan compensar la falta de movimientos de la cara; después, los hombros, brazos y pectorales también muestran la atrofia muscular. La enfermedad se transmite por vía autosómica recesiva –también hay casos por mutación *de novo*– a través de una mutación en el cromosoma 4q35. Hay algunos casos con afectación sensitiva, especialmente sordera progresiva y, en menor grado, afectación retiniana con manifestaciones preferentemente vasculares, tales como oclusiones arteriales, microaneurismas y telangiectasias capilares [52], pero ello no suele ocurrir en las primeras edades, sino más tarde.

#### **Enfermedad de Kearns-Sayre**

Es una de las típicas enfermedades por defecto en el metabolismo mitocondrial y de las primeras en ser descrita, en 1958, precisamente en una revista oftalmológica y en atención a los problemas oculares [53]. También se la conoce como ‘oftalmoplejía plus’. Actualmente queda incluida en el grupo de las oftalmoplejías externas progresivas.

Las alteraciones clínicas más características son oftalmoplejía externa con paralización de la musculatura extrínseca del ojo y ptosis palpebral, miopatía descendente (comienza en la musculatura facial y se extiende al resto de estructuras corporales de arriba hacia abajo), retinitis pigmentaria (Fig. 17) y cardiopatía por defecto de conducción (bloqueo de rama, que suele precisar tratamiento con marcapasos). A medida que pasa el tiempo, se va produciendo sordera progresiva y ataxia con afectación global de las funciones cerebelosas. En algunos casos se observan diabetes u otras alteraciones endocrinas –uno de nuestros casos mostró síndrome de Addison desde los primeros años de vida–, cataratas, neuropatías periféricas, ictiosis, acidosis tubular proximal renal y otros trastornos más raros. Los sujetos pueden sobrevivir hasta la tercera década de la vida e incluso más en algunos casos, debido a la aplicación de marcapasos cardíacos que impiden o retrasan el

fallo cardíaco brusco; la supervivencia resultaba más corta cuando no disponíamos de esta posibilidad terapéutica.

El laboratorio muestra hiperproteíorraquia, bloqueo de rama en el ecocardiograma, acidemia láctica y pirúvica, presencia de fibras rojas rasgadas en la histología muscular, así como depósitos de mitocondrias y espongiosis cerebral en la sustancia blanca que afecta especialmente a estructuras del tronco cerebral.

Casi todos los pacientes con la enfermedad de Kearns-Sayre presentan grandes deleciones únicas del ADN mitocondrial [54].

### AMAUROSIS CONGÉNITAS, NEUROPATÍAS ÓPTICAS Y RETINITIS PIGMENTARIAS

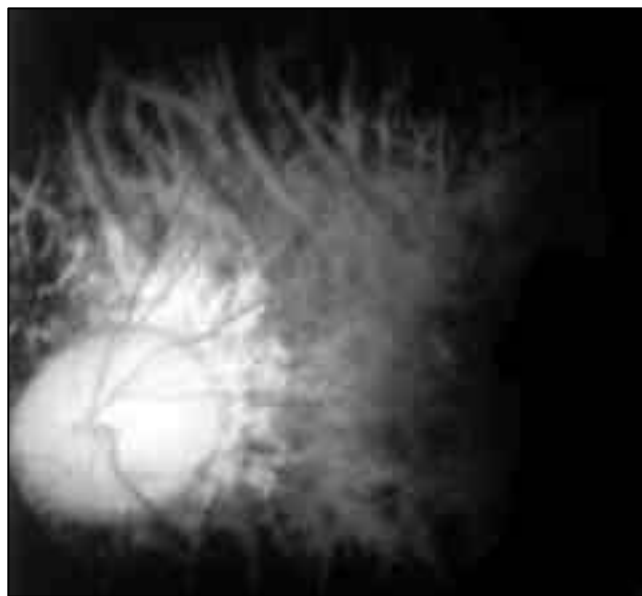
Se trata de trastornos en los que el hecho característico es la presentación de pérdida de visión muy temprana. Debido a la descripción originaria de Von Graefe [55] y especialmente a la aportación de Leber [56], que dio a conocer el cuadro y finalmente también su nombre, con el tiempo se han ido refiriendo en la literatura bajo la denominación de enfermedad de Leber dos trastornos que parecen ser diferentes. Uno es la amaurosis congénita de Leber, de presentación muy temprana y de patología fundamentalmente visual, observada por los oftalmólogos y de la que empiezan a publicarse abundantes trabajos de enfoque genético. El otro, conocido como neuropatía óptica hereditaria de Leber, conlleva manifestaciones clínicas algo más tardías, tiene su origen en un trastorno mitocondrial y su patología es de predominio neurológico [57] acompañando a la neuropatía óptica. Probablemente no existe relación entre ambos cuadros.

Por otro lado, están las retinitis pigmentarias, de las que puede haber diversas formas; pueden constituir entidades con afectación meramente retiniana o bien pueden ser un signo más de otros síndromes y, por lo tanto, una entidad más abierta en cuanto a su origen.

#### *Amaurosis congénita de Leber*

Este trastorno fue descrito por Von Graefe en 1858 [55], pero su estudio completo se debe a Leber (1871) [56]. Las revistas de oftalmología estiman que un pequeño porcentaje de casos cursan con alteraciones neurológicas [58,59], y el retraso en la evolución psicomotora es el trastorno más frecuente. Las publicaciones existentes parecen indicar que la amaurosis congénita debe de relacionarse con el metabolismo del retinol [58,59]. Los estudios de genética molecular llevados a cabo en los últimos años han puesto en evidencia la participación de diversos genes que codifican diferentes proteínas, las cuales son fundamentales para el desarrollo de distintas estructuras retinianas, como quedará expuesto posteriormente. Incluso se confunden o coinciden genes que pueden provocar amaurosis congénita y retinitis pigmentaria, por lo que no puede descartarse que en algunas entidades coincidan ambas anomalías.

El término amaurosis congénita de Leber se utiliza para referirse a un grupo de alteraciones caracterizadas por pérdida de visión importante y bilateral, que ocurre ya durante el primer año de vida y que se exterioriza en un principio por nistagmo y alteraciones muy marcadas en el electroretinograma. El fondo de ojo puede ser normal al principio, pero después aparecen colobomas maculares, edema de la papila óptica, pigmentación tipo estriación ósea y atenuación vascular [60,61] (Fig. 18). En la mayoría de las ocasiones se hereda por vía autosómica recesiva; no obstante, hay una variedad enorme en la expresión clínica de los pacientes. Mientras una buena parte de ellos están completa y



**Figura 18.** Amaurosis congénita de Leber. Pigmentación tipo estriación ósea alrededor de la papila y atenuación vascular generalizada.

permanentemente ciegos desde la infancia, otros mantienen una útil agudeza visual durante décadas. No es raro ver, en pacientes adultos, el desarrollo de queratocono, presumiblemente derivado del trauma crónico del reflejo óculo-digital.

Un paso importante en el estudio para el entendimiento de la amaurosis congénita de Leber fue el descubrimiento del primer gen que conduce a este trastorno [62] y que codifica la guanilatociclasa retiniana. En los últimos años se han hallado otros genes, cada uno de ellos relacionado con la codificación de diversas sustancias que intervienen en el desarrollo normal de la retina. En un reciente estudio genético multicéntrico, realizado en Estados Unidos, se ha encontrado que el gen *CRB1* aparece relacionado con la presencia de amaurosis congénita de Leber más que ningún otro de los descritos en los últimos años [59]. La heterogeneidad de genes involucrados con esta entidad tal vez pueda explicar la gran variedad de expresiones clínicas del trastorno, especialmente en lo referente a la afectación de órganos diferentes a la retina y a la evolución.

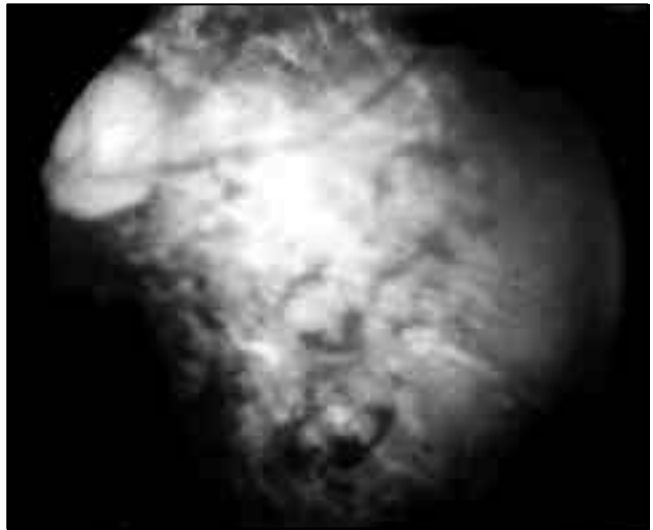
El descubrimiento de los diferentes genes codificadores de alguna de las diversas sustancias que participan en la estructura de la visión ha sido un estímulo para la búsqueda de terapias que puedan conducir a alguna solución de este cuadro todavía intratable, aunque hasta el momento, los pasos se han dado por los caminos de la experimentación [63].

Sin embargo, a la vista de los hallazgos genéticos, queda bastante camino por andar antes de que clarifiquemos el ámbito de las amaurosis congénitas [58,59], las distrofias retinianas [64] y la retinitis pigmentaria [65]. El gen que codifica la proteína específica del epitelio retiniano pigmentario es el *ERP65* (en inglés, *RPE65*), del que pueden observarse distintas mutaciones. Este gen se relaciona con el metabolismo del retinol. A algunas de las mutaciones que afectan a la codificación del retinaldehído se han visto involucradas en el origen de la retinitis pigmentaria [65].

El diagnóstico diferencial de la amaurosis congénita de Leber se hace fundamentalmente con la retinitis pigmentaria, un término utilizado para referir otro grupo heterogéneo de degeneración retiniana que provoca un cuadro similar. En los momentos actua-



**Figura 19.** Madre y tres hijos (una mujer y dos varones) con neuropatía atrófica hereditaria de Leber.



**Figura 20.** Depósitos importantes de pigmento oscuro por todo el campo retiniano en un caso de retinitis pigmentaria.



**Figura 21.** Típica mancha macular color cereza rodeada de un halo de palidez.

les, en pleno desarrollo de la investigación genética de los problemas degenerativos de la retina de comienzo temprano, algunos autores opinan que los casos de amaurosis congénita de Leber suelen comenzar a mostrar alteraciones antes del año, y es probable que los sujetos que muestren la sintomatología visual después del año presenten retinitis pigmentaria [59]. Parece probable el que algunos genes descritos como causantes de retinitis pigmentaria puedan originar también amaurosis congénita de Leber, lo cual muestra lo cerca que se hallan ambos procesos en su origen. De hecho, el gen *CRB1* se había publicado en relación con una forma de retinitis pigmentaria de herencia autosómica recesiva [66]; asimismo, el gen *ERP65* y alguno más de la familia vinculado con la codificación del retinaldehído pueden originar otros tipos de retinitis pigmentaria [65,67]. Los genes mencionados y algunos otros derivados de las mutaciones de este mismo gen se relacionan con la ceguera nocturna, lo cual puede indicar su conexión con el defecto en los bastones retinianos y con los problemas del metabolismo de la vitamina A retiniana [68,69].

#### **Neuropatía óptica hereditaria de Leber**

La atrofia óptica de Leber –bajo el prisma neurológico– es una

enfermedad mitocondrial cuya mutación provoca cambios en los aminoácidos del complejo I de la cadena respiratoria. Hay muchos más afectados varones que mujeres sin que se sepa la razón de ello [70], pero es evidente que casi el 100% de las mujeres portadoras transmiten la enfermedad, la padezcan ellas o no (Fig. 19). Los exámenes patológicos ponen en evidencia la pérdida de células ganglionares de la fovea retiniana central y la atrofia de los nervios ópticos, así como la desmielinización de la zona papilomacular, del quiasma y de los tractos; los cuerpos geniculados muestran moderada pérdida celular y gliosis, y queda sin afectar histológicamente la corteza visual [71]. Los potenciales evocados muestran pronto enlentecimiento y progresivamente llegan a la extinción completa [72]. El examen de fondo de ojo con fluoresceína durante los primeros estadios de la enfermedad ha mostrado tortuosidad de las arteriolas en fases muy tempranas en las zonas que circundan la papila, lo que hace pensar en que el principio de la degeneración retiniana puede ser de origen vascular [73].

En cualquier caso, se espera que la genética molecular pueda clarificar aún más qué trastorno puede identificarse con las descripciones de Von Graefe [55] y de Leber [56] y cuáles pueden corresponder a otros tipos de enfermedad que confluyen con la entidad anterior en la afectación retiniana.

#### **Retinitis pigmentaria**

Retinitis pigmentaria es el término aplicado a los casos en los que la retina muestra una pigmentación especial, unas veces con depósitos de pigmento y otras con cambios de color en la superficie retiniana, distribuidos de forma diferente por el campo que podemos ver en el examen de fondo de ojo (Fig. 20). Aunque es una entidad un tanto ambigua, compleja y no bien definida, parece que podemos distinguir dos grupos. Uno estaría constituido por las retinitis pigmentarias primarias o de afectación meramente retiniana, derivadas del fallo genético para codificar algunas de las sustancias que intervienen en el desarrollo normal de las estructuras retinianas o bien en su funcionamiento fisiológico, sin descartarse que algunos casos o familias de sujetos afectados no se relacionen con algunas formas de amaurosis congénitas [64-66]. Otro, más multifactorial y menos específico, formaría parte de un signo más de diversas entidades, casi siempre relacionadas con

problemas neurológicos que no tienen nada en común o que, aparentemente, tienen muy poco que ver unos cuadros con otros (p. ej., ceroidolipofuscinosis y ataxia de Friedreich, enfermedad de Refsum y síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, etc.). El número de cuadros patológicos que pueden mostrar alteraciones pigmentarias en la retina es muy considerable [74] y abarca entidades diferentes, tales como errores del metabolismo, ceroidolipofuscinosis, alteraciones en el metabolismo de los mucopolisacáridos, de los peroxisomas y de las mitocondrias, diferentes trastornos hereditarios de origen muy diverso (ataxia de Friedreich, Hallevorden-Spatz, Cockayne, Chediak-Higashi, etc.) y trastornos hereditarios de otras causas diversas (síndromes de Sjögren-Larsson, Laurence-Moon-Bardet-Biedl, etc.).

En las retinitis pigmentarias consideradas como primarias, la historia familiar, los estudios con potenciales evocados visuales, el electroretinograma y, especialmente, las investigaciones por genética molecular en cada familia serán determinantes en la previsión diagnóstica, pronóstica y quizá terapéutica en un futuro imprevisible. Los casos de retinitis pigmentaria como signo acompañante de otras entidades llevarán su destino relacionado con el del cuadro al que acompañan.

### ENFERMEDADES QUE CURSAN CON MANCHA MACULAR COLOR CEREZA

Se trata de una serie de cuadros metabólico-degenerativos que fueron englobados con el denominador común de 'idiocias amauróticas' antes de que la bioquímica y la genética irrumpieran en el estudio de estos pacientes.

La lesión consiste en una zona de color blanco grisáceo de mayor o menor extensión, que circunda a la fovea macular, cuyo color rojizo resalta en el centro (Fig. 21). La mácula es normalmente gris rojiza, una combinación de coroides roja cubierta por una fina lámina de pigmento retiniano. En los sujetos de raza negra, la mácula es negra debido a la intensa pigmentación en la coroides. Por ello, en estas personas, lo que se conoce como mancha color cereza no muestra este aspecto, sino que es una zona retiniana de un color anormal gris-blanquecino que rodea a una mancha negra [74].

El sustrato que da origen a la formación de la mancha color cereza radica en que la capa de células ganglionares es normalmente gruesa en el área parafoveal, mientras que no existe esta capa en la fovea. La acumulación anormal de glicolípidos en el citoplasma de las células ganglionares hace que resalte más la coloración de la fovea. El disco papilar puede aparecer pálido en épocas tempranas, sin que exista afectación de los vasos retinianos en muchos casos de enfermedades de Tay-Sachs, Niemann-Pick y todas aquellas entidades que pueden presentar la retina con mancha color cereza. Hasta el momento se ha descrito la presencia de la mancha macular color cereza en las enfermedades de Tay-Sachs y de Niemann-



Figura 22. Niña con enfermedad de Tay-Sachs mostrando reacción masiva ante un estímulo.

Pick (tipos A y C), y en los siguientes cuadros: gangliosidosis generalizada GM1, lipogranulomatosis de Farber, forma infantil de la enfermedad de Gaucher, leucodistrofia metacromática y sialidosis.

### Enfermedades que pueden presentar mancha macular color cereza en el primer año de la vida

Se trata de una serie de entidades desglosadas de aquel 'cajón de sastre' conocido como 'idiocias amauróticas' en el que se incluían todos los trastornos de la primera infancia que cursaban con encefalopatía grave y pérdida de la visión. Son enfermedades de depósito por alteraciones metabólicas de diferente tipo. Dada la complejidad de estas entidades y la extensión que podría ocuparnos su descripción detallada, vamos a hacer una breve exposición de las principales peculiaridades de cada uno de estos cuadros, remitiendo a otros tratados clásicos de neurología pediátrica a cuantos deseen tener un amplio conocimiento de todas las características de estas enfermedades [74-78].

#### Enfermedad de Tay-Sachs

También se conoce como gangliosidosis tipo 2 o GM2. La alteración patológica consiste en la acumulación del gangliósido GM2 de 100 a 300 veces superior de la que tienen los sujetos normales en la sustancia gris cerebral y en el cerebelo. El gangliósido GM2 es un cerámico que contiene una molécula de glucosa, una de galactosa, una de N-acetilgalactosamina y una de ácido N-acetilneuramínico. Cantidades menores de gangliósido GM2 pueden encontrarse en la sustancia blanca cerebral, hígado, bazo y sangre. El acúmulo de GM2 se produce por defecto de la enzima hexosaminidasa, de la que existen dos isoenzimas, A y B.

La hexosaminidasa A está integrada por dos subunidades, la alfa y la beta, mientras que la hexosaminidasa B está compuesta por dos subunidades beta que muestran pequeñas diferencias. El gen

que codifica la subunidad alfa se ha encontrado en el cromosoma 15 (15q23-q24), mientras que la subunidad beta está codificada por el cromosoma 5 (5q11.2-13.3). En la clásica forma de Tay-Sachs aparece la hexosaminidasa A inactivada por afectación de la subunidad alfa; este tipo de GM2 es el más frecuente entre los judíos askenazíes. Cuando el defecto se debe a una mutación en el gen que codifica la subunidad beta, el resultado es una deficiencia de las hexosaminidasas A y B, cuyo trastorno se conoce como enfermedad de Sandhoff, un cuadro relativamente raro—alrededor del 7% de los casos de GM2—que no se relaciona con la raza judía. Hay una tercera variante, la AB, en la que existe defecto de un tercer gen que codifica la proteína activadora del GM2, la cual actúa como verdadero sustrato de la hexosaminidasa A. Es una forma rara, que se encuentra aproximadamente en el 4% de los sujetos con GM2. Existen otras formas de GM2, presentes en la edad infantil tardía y en la juvenil, que no vamos a comentar aquí.

Desde el punto de vista clínico, estos pacientes nacen aparentemente normales y se desarrollan bien hasta los 3-10 meses, momento en que comienzan a mostrarse irritables y a asustarse más de lo habitual por cualquier ruido (Fig. 22), se detiene la evolución psicomotora y comienza una involución con hipoacusia, pérdida de la atención por las personas y cosas del entorno, mirada indiferente e hipotonía generalizada, que posteriormente puede pasar a ser hipertónica y llegar a una posición en opistótonos en los últimos tiempos de su vida; la muerte llega como máximo a los 3-5 años y casi siempre por un proceso intercurrente. La ceguera sobreviene casi desde el comienzo de la enfermedad y entonces se objetiva la mancha macular color cereza. Generalmente no hay hepatomegalia. Al final del proceso pueden aparecer crisis epilépticas de diversos tipos.

La variedad de Sandhoff no se diferencia clínicamente de la de Tay-Sachs, si bien en ella se presenta la macrocefalia con mayor frecuencia y su aparición ocurre en cualquier raza—no es patrimonio de la judía—, aunque en ambas la herencia es autosómica recesiva. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con todos los cuadros cuya patología se pone en marcha a lo largo de los primeros meses de la vida y cursan con mancha macular rojo cereza.

#### *Enfermedad de Niemann-Pick*

Existen cuatro tipos (A, B, C y D) pero sólo la A y la C cursan con mancha macular color cereza, y, de estas dos, únicamente la A aparece siempre a lo largo del primer año de vida; en el tipo C, sólo una minoría de casos presentan el trastorno en época neonatal o en los primeros meses de la vida, y la mayoría de ellos pertenecen a la forma infantil, que suele comenzar entre los 2 y los 4 años.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo A es un trastorno de herencia autosómica recesiva, que se presenta preferentemente en los judíos askenazíes. La sintomatología comienza a manifestarse durante el primer año por hepatoesplenomegalia voluminosa, retraso psicomotor y, en algunos casos, prolongación de la

ictericia neonatal, diarrea, linfadenopatía generalizada, crisis mioclónicas y fallecimiento durante los primeros años de vida. La mancha retiniana color cereza suele encontrarse en el 25% de los casos, y es más frecuente la presencia de opacidades corneales y lenticulares. El trastorno se produce por acúmulo de esfingomielina en los tejidos afectados, debido al defecto en la enzima lisosomal esfingomielinasa, que se codifica en el brazo corto del cromosoma 11. Se han descrito diferentes tipos de mutaciones que pueden dar origen a la enfermedad.

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C, en su forma temprana, es un cuadro muy grave que se presenta a los pocos meses de vida por prolongación de la ictericia neonatal, frecuentemente acompañada de colestasis y hepatitis de células gigantes, hepatoesplenomegalia y progresión rápida. Hay casos en los que no llegan a aparecer las alteraciones neurológicas, las cuales son muy evidentes; en cambio, en la forma infantil encontramos crisis mioclónicas o acinéticas, ataxia, distonía y parálisis de la mirada vertical, y puede verse la mancha macular rojo cereza. La mutación genética que da lugar a este trastorno se encuentra en el cromosoma 18. La proteína que codifica parece que puede participar en el transporte de colesterol a través de la membrana plasmática al retículo endoplasmático y a la mitocondria.

#### *Gangliosidosis GM1*

Sólo la variante O, conocida también como pseudo-Hurler, presenta mancha macular tipo color cereza, aunque únicamente en el 50% de los casos. Las alteraciones clínicas y radiológicas son similares a las de una mucopolisacaridosis poco importante. Los niños presentan retraso psicomotor desde el nacimiento, facies tosca, hipotonía, edema facial y periférico, cifosis dorsolumbar y algunos pueden padecer crisis convulsivas o hepatomegalia. No todos los casos presentan un aspecto tosco, aunque tienen la misma evolución. El trastorno se hereda por vía autosómica recesiva y se caracteriza por el acúmulo de gangliósido GM1 en los tejidos debido al defecto o ausencia de galactosidasa, que se codifica en el brazo corto del cromosoma 3. La muerte suele ocurrir a lo largo de los primeros años de la vida.

#### *Enfermedad de Gaucher*

Entre las tres formas (crónica, infantil y juvenil), sólo las dos últimas muestran alteraciones neurológicas y, de los casos que padecen el trastorno, generalmente después de los 3-4 años, sólo algunos pacientes de la forma juvenil presentan mancha macular color cereza. El trastorno se produce por el depósito de cerebrosidos en el sistema retículo-endotelial por disminución de la actividad de la enzima glicosil-cerámido-glucosidasa (glucocerebrosidasa). El gen que codifica esta enzima se localiza en el brazo largo del cromosoma 1. Las alteraciones clínicas consisten en involución psicomotora, esplenomegalia, hepatomegalia en algunos casos, movimientos oculares, opistótonos y dificultades para tragar. La muerte se produce a edades tempranas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Aicardi J, Lefèvre J, Leriche-Koechlin A. A new syndrome: spasm in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-10.
2. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser TS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1970; 1: 893-4.
3. Patel H, Tze WJ, Crichton JU, MacCormick AQ, Robinson GC, Dolman CL. Optic nerve hypoplasia with hypopituitarism. *Septo-optic dysplasia with hypopituitarism*. *Am J Dis Child* 1975; 129: 175-80.
4. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Víaño J, Martínez V. Unilateral somatic and intracranial hypoplasia. *Neuropediatrics* 1997; 28: 341-4.
5. Pascual-Castroviejo I. Trastornos neurocutáneos. En Glaxo Wellcome, eds. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2000. p. 383-406.
6. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre, Editorial de la Fundación Once; 2001.
7. Rodríguez-Gómez M, Sampson J, Whitemore VH. Tuberous sclerosis complex. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1999.
8. Robertson DM. Ophthalmic findings. In Rodríguez-Gómez M, Sampson J, Whitemore VH, eds. *Tuberous sclerosis complex*. 3 ed. New York: Oxford University Press; 1999. p. 145-59.
9. Pascual-Castroviejo I, Díaz-González C, García-Melián RM, Gonzá-

- lez-Casado I, Muñoz-Hiraldo E. Sturge-Weber syndrome: study of 40 patients. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 283-8.
10. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viano J, Martínez V, Coya J. Sturge-Weber syndrome without facial nevus. *Neuropediatrics* 1995; 26: 220-2.
  11. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Fane AH, Farmer GE, Lamiell JM, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 1988; 332: 268-9.
  12. Pascual-Castroviejo I. Vascular and nonvascular intracranial malformations associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology* 1978; 16: 82-4.
  13. Pascual-Castroviejo I, Viano J, Moreno F, Palencia R, Martínez-Fernández V, Pascual-Pascual SI, et al. Hemangiomas of the head, neck and chest with associated vascular and brain anomalies: a complex neurocutaneous syndrome. *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 461-71.
  14. Torres-Mohedas J, Verdú A, Vidal B, Jdraque R. Presentación conjunta de hemangioma facial, malformación de fosa posterior e hipoplasia carótido-vertebral (síndrome de Pascual-Castroviejo II): aportación de dos nuevos casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 50-4.
  15. Pascual-Castroviejo I, Cortés P, Fernández-Cuadrado J, De la Flor-Crespo M, Pascual-Pascual SI. Hemangioma cutáneo asociado a hemangioma hepático y a neurofibromatosis tipo I (NF1). *Rev Neurol* 2001; [En prensa].
  16. Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martínez-Fernández V, Pérez-Romero M, Escudero RM, García-Penas JJ, et al. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1521-7.
  17. Bonet BP, Dechaume J, Blanc E. L'anévrisme cirsoïde de la rétine (anévrisme racémeaux). Ses relations avec l'anévrisme cirsoïde du cerveau. *J Med (Lyon)* 1937; 18: 165-78.
  18. Wyburn-Mason R. Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain* 1943; 66: 163-209.
  19. Pascual-Castroviejo I. Toxoplasmosis. En Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurología infantil*. Barcelona: Científico-Médica; 1983. p. 968-75.
  20. Stern H, Tucker SM. Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Br Med J* 1973; 2: 268-70.
  21. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 7): S745-53.
  22. Numazaki Y, Yano N, Morizuka T, Takai S, Ishida N. Primary infection with human cytomegalovirus isolation from healthy infants and pregnant women. *Am J Epidemiol* 1970; 91: 410-7.
  23. Pollard RB, Egbert PR, Gallagher JG, Merigan TC. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. I. Natural history and effects of treatment with adenine arabinoside. *Ann Intern Med* 1980; 93: 655-63.
  24. Egbert PR, Pollard RB, Gallagher JG, Merigan TC. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed hosts. II. Ocular manifestations. *Ann Intern Med* 1980; 93: 664-70.
  25. St. Hill CA, Finn R, Denye V. Depression of cellular immunity in pregnancy due to a serum factor. *Br Med J* 1973; II: 513-4.
  26. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, et al. Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945-9.
  27. Hayward JC, Titebaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991; 6: 109-14.
  28. Barkovich AJ, Linden CL. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 703-15.
  29. Iannetti P, Nigro G, Spalice A, Faiella A, Boncinelli E. Cytomegalovirus infection and schizencephaly: case reports. *Ann Neurol* 1998; 43: 123-7.
  30. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138: 325-31.
  31. Hoyt WF, Beeston D. The ocular fundus in neurologic disease. A diagnostic manual and stereo atlas. St. Louis: Mosby; 1996. p. 107-9.
  32. Ashton N. Larval granulomatosis of the retina due to toxocara. *Br J Ophthalmol* 1960; 44: 129-48.
  33. Newman CGH. Toxocariasis. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 218-20.
  34. Pascual-Castroviejo I. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad. 2 ed. Barcelona: César Viguera; 2001.
  35. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000.
  36. Ansell BM, Bywaters EGL, Elderkind FM. Familial arthropathy with rash, uveitis, and mental retardation. *Proc R Soc Med* 1975; 68: 584-5.
  37. Lampert F, Belohradsky BH, Forster C, Eife R, Kollmann D, Stochdorph O, et al. Infantile chronic relapsing inflammation of the brain, skin, and joints. *Lancet* 1975; 1: 1250-1.
  38. Prieur AM, Grisicelli C, Lampert F, Trukenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic infantile neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome: a specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987; 66: 57-68.
  39. Dollfus H, Hafner R, Hofmann HM, Russo RA, Denda L, Gonzales LD, et al. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome. Ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1386-92.
  40. Pascual-Castroviejo I. Colecciones subdurales. En Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurología infantil*. Barcelona: Científico-Médica; 1983. p. 1241-6.
  41. Behr C. Die komplizierte, hereditär-familiäre Optikusatrophie des Kindesalters: ein Bisher nicht beschriebener Symptomkomplex. *Klinische Monatsbl Augenheilk* 1909; 47: 138-60.
  42. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; 1: 1151-5.
  43. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI. Ataxias congénitas de presentación en la infancia. En Berciano J, ed. *Ataxias y paraplegias hereditarias*. Aspectos clínicos y genéticos. Madrid: Ergon; 1993. p. 41-112.
  44. Pizzatto MR, Pascual-Castroviejo I. Síndrome de Behr: presentación de siete casos. *Rev Neurol* 2001; 32: 721-4.
  45. Costeff H, Gadoth N, Apter N, Prialnic M, Savir H. A familial syndrome of infantile optic atrophy, movement disorder and spastic paraplegia. *Neurology* 1989; 39: 595-7.
  46. Zeharia A, Elpelg ON, Mukamel M, Weitz R, Ariel R, Mimouni M. 3-methylglutaconic aciduria. A new variant. *Pediatrics* 1992; 89: 1080-2.
  47. Bouchard JP, Barbeau A, Bouchard R, Bouchard RW. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Can J Neurol Sci* 1978; 5: 61-9.
  48. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viano J, Martínez V. Ataxia espástica recesiva tipo Charlevoix-Saguenay: presentación de un caso español. *Rev Neurol* 2000; 31: 36-8.
  49. Santavuori P, Somer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989; 11: 147-53.
  50. Toda T, Segawa M, Nomura Y, Nonaka Y, Masuda K, Ishihara T, et al. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nat Genet* 1993; 5: 283-6.
  51. Kondo-Iida E, Saito K, Tanaka H, Tsuji S, Ishihara T, Osawa M, et al. Molecular genetic evidence of clinical heterogeneity in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Hum Genet* 1997; 99: 427-32.
  52. Padberg GW, Brouwer OF, De Keizer RJW, Gruter AM, Wigenga C, Grote JJ, et al. Retinal vascular disease and sensorineural deafness are part of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1992; 51 (Suppl): A104.
  53. Kearns TP, Sayre CP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block. Unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958; 60: 280-9.
  54. Zeviani M, Moraes CT, Di Mauro S. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38: 1339-46.
  55. Von Graefe A. Ein ungewöhnlicher Fall von hereditäre Amaurose. *Arch F Ophthalmol* 1858; 4: 266-8.
  56. Leber T. Über hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Albrecht v Graefe's. *Arch Ophthalmol* 1871; 17: 249-91.
  57. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain* 1995; 118: 319-37.
  58. Lotery AJ, Namperumalsamy P, Jacobson SG, Weleber RG, Fishman GA, Musarella MA, et al. Mutation analysis of 3 genes in patients with Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 538-43.
  59. Lotery AJ, Jacobson SG, Fishman GA, Weleber RG, Fulton AB, Namperumalsamy P, et al. Mutations in the CRB1 gene cause Leber congenital amaurosis. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 415-20.
  60. Margolis S, Scher BM, Carr RE. Macular colobomas in Leber's congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 27-31.
  61. Flynn JT, Cullen RF. Disc oedema in congenital amaurosis of Leber. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 497-502.
  62. Perrault I, Rozet JM, Calvas P, Gerber S, Camuzat A, Dollfus H, Chatelin S, et al. Retinal-specific guanilate cyclase gene mutations in Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 1996; 14: 461-4.
  63. Van Hooser JP, Aleman TS, He YG, Cideciyan AV, Kuksa V, Pittler SJ, et al. Rapid restoration of visual pigment and function with oral retinoid in a mouse model of childhood blindness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8623-8.
  64. Hamel CP, Griffioen JM, Lasquelles L, Bazalgette C, Arnaud B. Retinal dystrophies caused by mutations in RPE65: assessment of visual functions. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 424-7.
  65. Maw MA, Kennedy B, Knight A, Bridges R, Roth KE, Mani EJ, et al. Mutation of the gene encoding cellular retinaldehyde binding protein in autosomal recessive retinitis pigmentosa. *Nat Genet* 1997; 17: 198-200.
  66. den Hollander AI, ten Brink JB, de Kok YJ, van Soest S, van den Born LJ, van Driel MA, et al. Mutations in a human homologue of Drosophila crumbs cause retinitis pigmentosa (RP12). *Nat Genet* 1999; 23: 217-21.
  67. Morimura H, Berson EL, Dryja TP. Recessive mutations in the RLBPI

- gene encoding cellular retinaldehyde-binding protein in a form of retinitis punctata albescens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1000-4.
68. Fuchs A. White spots in the fundus combined with night blindness and xerosis (Uyemura's syndrome). *Am J Ophthalmol* 1959; 48: 101-3.
  69. Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus allipunctatus. *Nat Genet* 1999; 22: 188-91.
  70. Ricordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995; 32: 81-7.
  71. Adams JH, Blackwood W, Wilson J. Further clinical and pathological observations on Leber's optic atrophy. *Brain* 1996; 89: 15-26.
  72. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Wanne OP, Katila MJ, Nummelin KU. Leber's hereditary optic neuroretinopathy, a maternally inherited disease. A genealogic study in four pedigrees. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 665-71.

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO Y ALTERACIONES EN EL FONDO DE OJO

**Resumen.** Objetivo. Exponer las alteraciones neurológicas en las que existen alteraciones oculares, de afectación preferentemente retiniana, objetivables a lo largo del primer año de la vida. Desarrollo. Se utiliza la experiencia personal y las aportaciones de la literatura para describir de forma escueta las principales alteraciones bioquímicas, radiológicas y genéticas, y las peculiaridades de las lesiones retinianas que nosotros podemos observar en el examen de fondo de ojo; se trata de mostrar en imagen las alteraciones retinianas que se asocian a los diferentes trastornos neurológicos de sujetos muy jóvenes. Conclusión. Los hallazgos de tipo de lesión retiniana que nosotros vemos por el examen de fondo de ojo nos ponen frecuentemente en el camino de un diagnóstico neurológico precoz. [REV NEUROL 2002; 34: 30-47]

**Palabras clave.** Alteraciones de fondo de ojo en la primera infancia. Atrofia papilar. Enfermedades neurológicas con alteraciones retinianas en los niños. Lesiones retinianas. Mancha color cereza macular. Retinitis pigmentaria

73. Nikoskelainen E, Hoyt WF, Nummelin K, Schatz H. Fundus findings in Leber's hereditary optic neuroretinopathy. III. Fluorescein angiographic studies. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 981-9.
74. Menkes JH. Retinitis pigmentosa. In Menkes JH, Sarnat HB, eds. *Child neurology*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p.211.
75. Hoyt WF, Beeston D. The ocular fundus in neurologic diseases. St. Louis: Mosby; 1966.
76. Pascual-Castroviejo I. Patología orbitaria y ocular. En Pascual-Castroviejo I, ed. *Neurología Pediátrica*. Barcelona: Científico-Médica; 1983. p. 1519-37.
77. Menkes JH. Metabolic diseases of the nervous system. En Menkes JH, Sarnat HB, eds. *Child neurology*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 33-169.
78. Mateos-Beato F. Enfermedades lisosomales. En Glaxo Wellcome, eds. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2000. p. 115-29.

#### DOENÇAS DO SISTEMA NERVIOSO E ALTERAÇÕES DO FUNDO OCULAR

**Resumo.** Objetivo. Fazer uma exposição das alterações neurológicas em que existem alterações oculares, de envolvimento preferencialmente retiniano, objectiváveis ao longo do primeiro ano de vida. Desenvolvimento. Utiliza-se a experiência pessoal e os contributos da literatura para expor de forma sucinta as principais alterações bioquímicas, radiológicas e genéticas e as características das lesões retinianas que podemos observar no exame do fundo ocular, bem como mostrar em imagem as alterações retinianas que se associam às diferentes perturbações neurológicas de indivíduos muito jovens. Conclusão. Os achados do tipo de lesão retiniana que observamos no exame do fundo ocular põem-nos frequentemente no caminho de um diagnóstico neurológico precoce. [REV NEUROL 2002; 34: 30-47]

**Palavras chave.** Alterações do fundo ocular na primeira infância. Atrofia papilar. Doenças neurológicas com alterações retinianas na criança. Lesões retinianas. Mancha macular cor de cereja. Retinite pigmentada.