

APUNTES SOBRE PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI) CUÁNDO DUDAR DEL DIAGNÓSTICO

MIR 1 Pediatría HGUA – Àngela Vidal

Dra. Rocío Jadraque y Dr. Francisco Gómez – Neurología Pediátrica



**Servicio de
Pediatría**
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

ÍNDICE

- Conceptos generales
- Clasificación PCI
- Aproximación diagnóstica
- Cuándo dudar del diagnóstico de PCI
- Apuntes sobre los casos clínicos
- Conclusiones

CASO CLÍNICO #1

- Se deriva a CCEE de Neuropediatría niña de 2 años y 11 meses por torpeza en motricidad gruesa de miembros inferiores (MMII)
- AP: embarazo conseguido por FIV- ovodonación, preeclampsia y APP. Nace en *H. La Fe* RNPT 30+1sg, PEG (855 g). Apgar 5/8. Ingreso en Neonatología hasta los 5 meses de edad cronológica. Constan dos ecografías transfontanelares y RM cerebral normales en periodo perinatal
- EF: a la exploración física impresiona de **niña inteligente**. Camina con **aumento de base de sustentación, recurvatum de rodillas y pies talo valgo** con apoyo plantar. Consigue deambulación sobre los talones. **Hipotonía de MMII con debilidad de predominio proximal. ROT 3/2 sin clonus**. Resto normal
- Diagnóstico: **PCI CON PARAPRESIA ESPÁSTICA EN RECIÉN NACIDO DE RIESGO**
- Plan: se deriva a Rehabilitación y Atención Temprana. Revisión en 3 meses

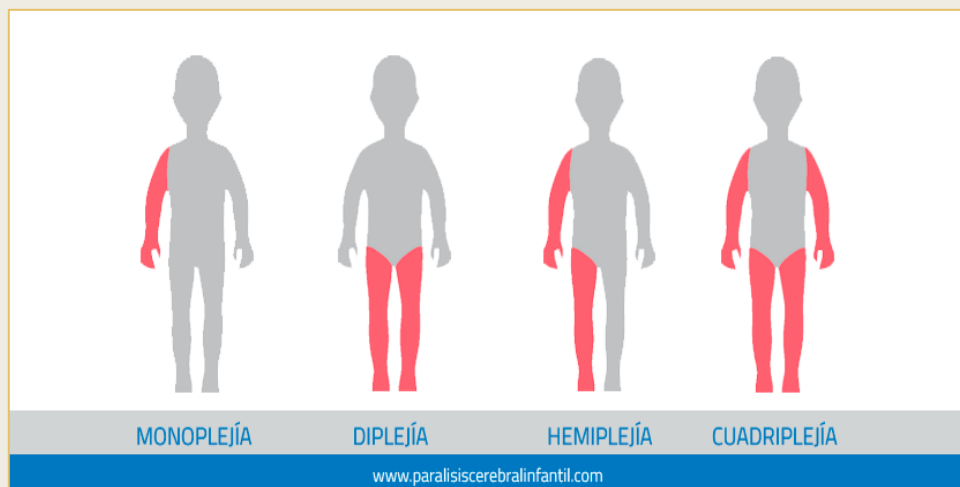
CASO CLÍNICO #2

- Se deriva a CCEE de Neuropediatría niño de 2 años y 1 mes con diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica II/III con imagen de hemorragia subependimaria izquierda y dilatación ventrículos laterales de predominio izquierdo. En seguimiento en CCEE Neonatología, Atención temprana y Rehabilitación
- AP: RNPT 33+3 sg, AEG (1970 g). Embarazo controlado. Cesárea urgente por MFNS. Apgar 6/8. Estrabismo en seguimiento por Oftalmología. Talasemia minor en seguimiento por Hemato-oncología Pediátrica
 - *No convulsiones, no regresión, mejoría lenta (aportan informe APSA)*
 - *Portador de férulas diurnas*
- EF: estrabismo bilateral convergente de predominio en ojo derecho. Hipotonía axial. Tetraparesia espástica > derecha. Consigue sedestación
- Diagnóstico: **PCI CON PATRÓN DE TETRAPARESIA ESPÁSTICA MAYOR DERECHA EN RECIÉN NACIDO DE RIESGO**
- Plan: Revisión en 3 meses

CONCEPTOS GENERALES

- Epidemiología: 1,5 – 3 casos / 1000 recién nacidos vivos. Principal causa de discapacidad en la infancia
- Definición: lesiones sobre el cerebro inmaduro fetal o infantil (prenatal – 1 o 2 años) → trastornos no progresivos del sistema motor
 - La expresión clínica varía con la maduración del niño
 - Puede acompañarse de afectación o otros niveles:
 - Cognitivo (discapacidad intelectual: 50 % y trastornos del lenguaje: 40 - 60%) y conductual (25 – 40%)
 - Sensorial (déficit auditivo: 10 - 20 % y visual: 30 – 50 %)
 - Trastornos epilépticos (25 - 45%)
 - Dolor crónico y trastornos del sueño
 - Complicaciones musculoesqueléticas, respiratorias...

CLASIFICACIÓN



Característica principal de cada nivel

I	Camina sin limitaciones
II	Camina con limitaciones
III	Camina usando dispositivos como muletas o andadores
IV	Movilidad independiente dificultosa, silla de ruedas eléctrica
V	Debe ser transportado

TIPOS MOTORES/ MOVIMIENTO

ESPÁSTICO: 70-80%.

Es la forma más común. Los músculos se encuentran rígidos y tensos. Se origina por daño en la Corteza Cerebral motora



DISCINÉTICO: 6%.

Se caracteriza por movimientos involuntarios. Se origina por un daño en los Gánglios Basales.

TIPOS MIXTOS: 6%.

Combinación de daños.

ATÁXICO: 6%

Se caracteriza por movimientos incoordinados. Afecta el equilibrio y el sentido de la posición en el espacio. Se origina por daño en el cerebelo.

CONCEPTOS GENERALES

- Etiología (habitualmente multifactorial), según el momento de su adquisición:
 - Prenatal: malformaciones cerebrales, alteraciones genéticas y metabólicas, TORCH y exposición a tóxicos
 - Perinatal (MÁS FRECUENTE):
 - Prematuridad (factor de riesgo aislado más importante)
 - Otros factores de riesgo perinatales: corioamnionitis materna, crecimiento intrauterino retardado, parto complicado
 - Postnatal: lesión cerebral traumática, semi-ahogamiento, infecciones del SNC y kernicterus

Prenatal and perinatal factors associated with an increased risk of cerebral palsy*

	Estimated risk [†]
Prematurity	
GA <28 weeks	OR 60.9, 95% CI 34.3-108.0
GA 28 to 31 weeks	OR 32.0, 95% CI 20.6-49.5
GA 32 to 36 weeks	OR 5.0, 95% CI 2.9-8.6
Low birth weight	
<1500 g	OR 44.5, 95% CI 35.6-55.5
1500 to 2499 g	OR 7.6, 95% CI 6.0-9.7
Intrauterine infection	
Any maternal infection during pregnancy	OR 2.9, 95% CI 1.7-4.8
Maternal chorioamnionitis	RR 1.9, 95% CI 1.5-2.5
Preeclampsia	OR 1.9, 95% CI 1.5-2.5
Placental abruption	OR 10.9, 95% CI 8.4-14.1
Multiple pregnancy	OR 3.7, 95% CI 3.0-4.5
Heavy maternal alcohol consumption	OR 3.3, 95% CI 1.3-8.5
Maternal smoking	HR 1.8, 95% CI 1.1-2.9
Maternal obesity (prepregnancy BMI ≥30)	RR 1.6, 95% CI 1.1-2.2
Small size for gestational age	OR 3.7, 95% CI 3.1-4.4
Other congenital abnormalities	OR 5.2, 95% CI 2.8-9.7
Apgar <7 at 5 minutes	OR 27.0, 95% CI 23.5-31.2
Neonatal infection	OR 14.7, 95% CI 1.7-126.5
Respiratory distress syndrome	HR 2.1, 95% CI 1.4-3.1
Requiring mechanical ventilation after birth	OR 2.4, 95% CI 2.4-4.5
Requiring antibiotic therapy after birth	OR 1.7, 95% CI 1.3-2.2
Neonatal seizures	OR 7.4, 95% CI 4.8-11.6

GA: gestational age; OR: odds ratio; RR: relative risk; HR: hazard ratio; BMI: body mass index; CP: cerebral palsy.

* This table summarizes prenatal and perinatal factors that have been reported to be associated with an increased risk of CP. Studies have identified associations with these factors and CP; however, in most cases, a causal relationship has not been established. While the estimated risks associated with individual factors are presented, in many cases, CP is multifactorial and multiple risk factors coexist. In most studies, prematurity and low birth weight are the strongest and most consistent predictors of CP.

[†] Baseline risk of CP is approximately 0.2 percent.

Extraído de: Glader L, Brakoudah E. Cerebral palsy: Clinical features and classification. Uptodate.[en línea] [fecha de consulta: 6-2-2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-clinical-features-and-classification>

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA



ES NECESARIO EL SEGUIMIENTO DE TODOS LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PCI puesto que las entidades neurodegenerativas, con etiología genética o metabólica, simulan clínicamente una PCI

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

CUÁNDO DERIVAR A NEUROPEDIATÍA POR SOSPECHA DE PCI

No todos los pacientes con diagnóstico clínico de PCI tienen historia con factores de riesgo antenatal, obstétrico o perinatal...

*Hasta el 39% de los pacientes en Western Cerebral Palsy Register no presentaba ningún factor de riesgo identificable**

* Extraído de McIntyre S, Badawi N, Brown C, Blair E. Population case-control study of cerebral palsy: neonatal predictors for low-risk term singletons. Pediatrics. 2011;127:e667e673.

¡Es importante la detección precoz! La edad de diagnóstico suele ser 12 - 24 meses. El inicio precoz de terapia rehabilitadora mejora el pronóstico

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

- A partir de la historia clínica:
 - Preocupación parental por el retraso en el desarrollo
 - Patrón preferencial de mano antes de los 12 meses
 - Síntomas de irritabilidad (asustadizo, llorón) o de disminución del nivel de conciencia (letargia, patrón irregular de suelo, arreactividad)
 - Problemas oromotores para la alimentación, succión pobre, salivación excesiva
 - Dificultad para cambio de pañal, rigidez cuando se sujeta en brazos, estrabismo, infecciones recurrentes,...

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

- Hitos del desarrollo:
 - Retraso o no consecución de los hitos del desarrollo motor grueso
 - Volteo de supino a prono y de prono a supino (4 - 6 meses), sentarse con/sin ayuda (7 - 9 meses), gateo, deambulación (15 - 18 meses)
 - Cociente motor grueso: $\text{Edad motora} / \text{edad motora esperada} \times 100$; $< 45-70\%$; $< 50\%$ en alguno de los hitos, más efectivo $< 37.5\%$ en 4/6
 - Consecución demasiado pronta de volteo o bipedestación (¿hipertonía?)
 - Retraso en hitos sociales

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

- En la exploración neurológica:
 - Reflejos primitivos persistentes más allá de los 4 -6 meses
 - Ausencia de reflejos primitivos como el Moro antes de los 4 meses o prensión plantar antes de los 6 meses
 - Retraso en la adquisición de reacciones posturales como el paracaídas
 - Asimetría en ángulo poplíteo, puño cerrado con 1r dedo en aducción, signo de la bufanda
 - Hipotonía en fases tempranas e hipertonía a partir de los 6 meses, marcha en tijeras o apoyo de "pie de paloma", clonus...

REFLEJO	EDAD DE APARICIÓN	EDAD DE RESOLUCIÓN
Moro	34 - 36 sg	5 - 6 meses
Reflejo tónico cervical asimétrico	38 - 40 sg	2 - 3 meses
Galant	38 - 40 sg	1 - 2 meses
Prensión palmar	38 - 40 sg	5 - 6 meses
Prensión plantar	38 - 40 sg	9 - 10 meses
Búsqueda succión	38 - 40 sg	2 - 3 meses
Paracaídas	8 - 9 meses	Persiste a lo largo de la vida

sg: semanas gestacionales
Modificado de: Glader L, Brakoudah E.
Cerebral palsy: Clinical features and
classification. Uptodate.[en línea]
[fecha de consulta: 6-2-2020]. Disponible
en:<https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-clinical-features-and-classification>

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

RM

- Hallazgos relacionados con la prematuridad y patología perinatal: leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, encefalopatía hipóxico-isquémica, ictus neonatal, hemorragia intracraneal
- Disociación clínico-radiológica (más importante valoración clínica)
- Puede ser normal o inespecífica hasta en un 30% de los pacientes, especialmente en aquellos con variantes atáxica o distónica, independientemente de su gradación GMFCS



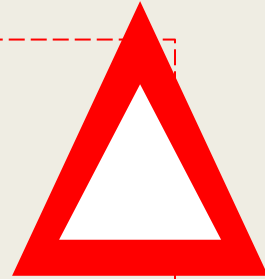
Normal Imaging in Patients with Cerebral Palsy: What Does It Tell Us?

Ruba Benini, MD, PhD¹, Lynn Dagenais, BSc², and Michael I. Shevell, MD, CM, FRCP^{3,4,5}, on behalf of the Registre de la Paralysie Cérébrale au Québec (Quebec Cerebral Palsy Registry) Consortium*

CUÁNDO DUDAR DEL DIAGNÓSTICO DE PCI

Indicación de estudio genético y metabólico

- Ausencia de factores de riesgo para PCI
- Antecedentes familiares de manifestaciones neurológicas
- Dismorfismo
- Mejoría o deterioro progresivo con pérdida de habilidades alcanzadas
- Fluctuación en los periodos de catabolismo (ayuno, fiebre)
- Atrofia muscular mayor que el grado de desnutrición o de inmovilidad
- Debilidad igual o mayor que el grado de hipotonía
- RM normal o con imagen sugestivas de metabolopatías. Ej; ojo de tigre, atrofia bitemporal



CASO CLÍNICO #1

- 3 años y 6 meses: acude a Atención Temprana. Férulas por el día.
- 3 años y 7 meses: consultan por aumento de debilidad y temblor en contexto febril
- 4 años y 3 meses: los padres refieren **fluctuación** de la clínica de distonía, con empeoramiento vespertino. EF: **temblor de intención y marcha atáxica con aumento de la base de sustentación. ROT exaltados y clonus derecho.** Resto normal

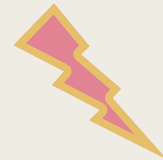


EMPEORAMIENTO +
FLUCTUACIÓN DE LA CLÍNICA

→ Segunda opinión en H. Sant Joan de Déu : **Distonía de Segawa** en tratamiento con Sinemet (carbidopa/levodopa)

CASO CLÍNICO #2

- 2 años y 4 meses: estrabismo bilateral. Escucha atento, muy inquieto, bisílabos aislados y referencias. Mueve la cabeza negando. Se desplaza "culeando". Bipedestación y algún paso con ayuda. Manipula bien. Hipotonía axial leve
 - *PEATc y EEG normales*
- 2 años y 10 meses: retraso psicomotor. Sin cambios significativos
- 3 años: se escolariza en colegio especial. Expresa sentimientos, señala ocasionalmente. Camina con apoyo
- 4 años: hipopsiquismo importante. Muy alegre, se mueve mucho. Impresiona facies sindrómica (occipucio plano, frente prominente, raíz nasal ancha, ojos antimongoloides). No clara hipotonía. Camina con su andador

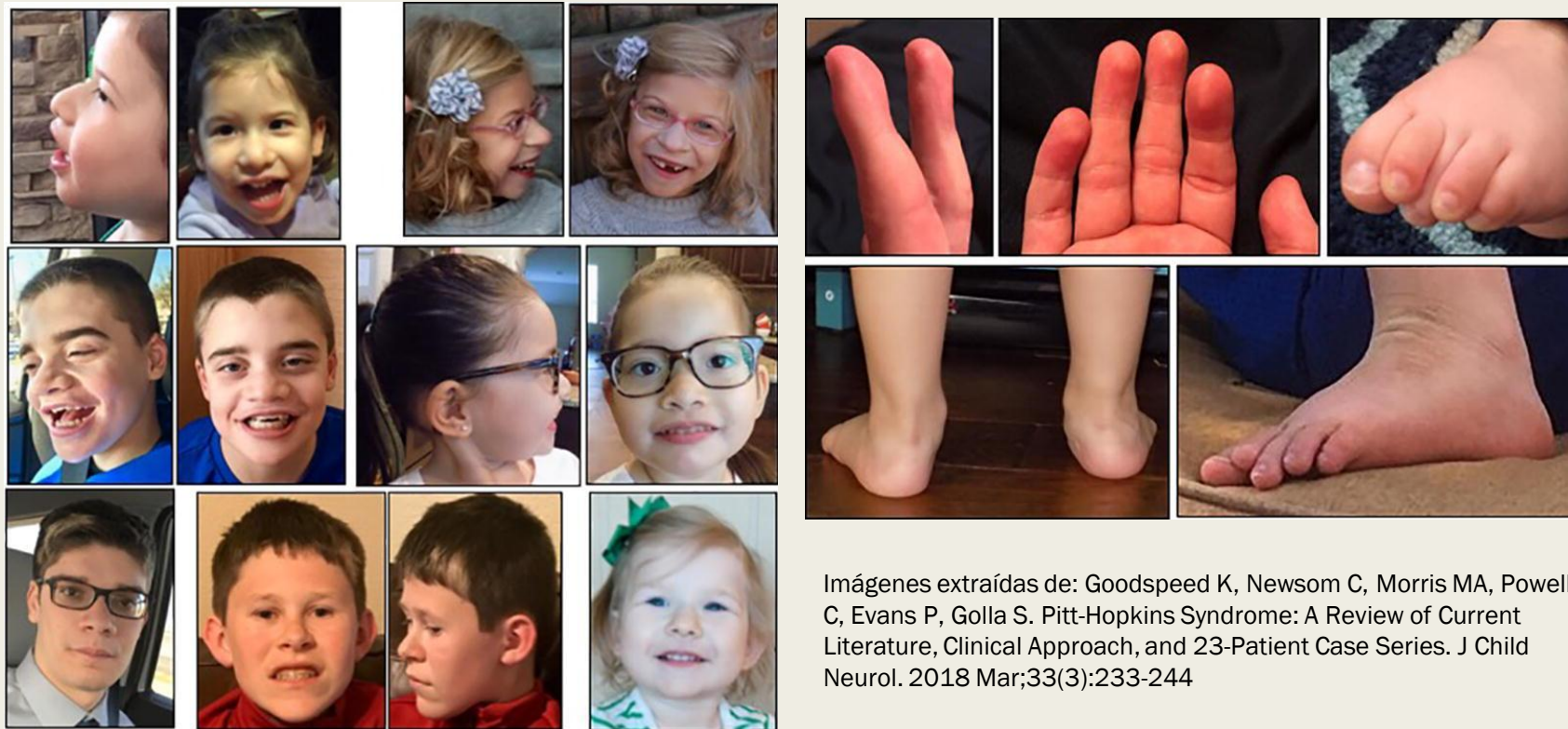


MEJORÍA + DISMOFRISMO

CASO CLÍNICO #2

→ SE SOLICITA CARIOTIPO Y ARRAY: ¿ANGELMAN SIN CRISIS, X FRÁGIL?

- 5 años: PITT HOPKINS. Del 18q21.2 (gen TCF4)



Imágenes extraídas de: Goodspeed K, Newsom C, Morris MA, Powell C, Evans P, Golla S. Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. J Child Neurol. 2018 Mar;33(3):233-244

Trastornos más frecuentes que pueden ser catalogados erróneamente como PCI

Extraído de: Appleton RE, Gutpa R. Cerebral palsy: not always what it seems. Arch Dis Child. 2019, 104: 809-814

Con las técnicas de secuenciación de nueva generación se han detectado variantes genéticas potencialmente causantes de enfermedades y variaciones clínicamente significativas en el número de copias en hasta 15 a 30% de los pacientes con PCI sin causa aparente

- With apparent or real muscle weakness
 - ▶ Duchenne/Becker muscular dystrophy.
 - ▶ Infantile neuroaxonal dystrophy.
 - ▶ Joubert syndrome.
 - ▶ *MECP2* duplication syndrome.
 - ▶ Mitochondrial cytopathy.
 - ▶ Prader-Willi syndrome.
- With predominant diplegia or tetraplegia
 - ▶ Adrenoleucodystrophy; adrenomyeloneuropathy.
 - ▶ Aicardi-Goutières syndrome (AGS).
 - ▶ Arginase deficiency.
 - ▶ Hereditary progressive spastic paraplegia (HSP).
 - ▶ Holocarboxylase synthetase deficiency.
 - ▶ Metachromatic leucodystrophy.
- With significant dystonia or involuntary movements
 - ▶ Dopa-responsive dystonia.
 - ▶ Glutaric aciduria type 1.
 - ▶ Hyperekplexia.
 - ▶ Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis.
 - ▶ Lesch-Nyhan syndrome.
 - ▶ Pelizaeus-Merzbacher disease.
 - ▶ Pyruvate dehydrogenase deficiency (and other mitochondrial cytopathies presenting with a Leigh syndrome phenotype).
 - ▶ Rett syndrome.
 - ▶ 3-Methylglutaconic aciduria.
 - ▶ 3-Methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency.
- With significant ataxia
 - ▶ Angelman syndrome.
 - ▶ Ataxia telangiectasia.
 - ▶ Chronic/adult GM 1 gangliosidosis.
 - ▶ Glucose transporter protein deficiency type 1 (Glut-1 deficiency).
 - ▶ Mitochondrial cytopathy (specifically due to the 'NARP' mutation).
 - ▶ Niemann-Pick disease types C1 and C2
 - ▶ Pontocerebellar hypoplasias (in isolation or as part of the carbohydrate-deficient glycoprotein (CDG) syndrome).
 - ▶ Posterior fossa tumour.
 - ▶ X linked spinocerebellar ataxias.

APUNTES SOBRE LOS CASOS CLÍNICOS

DISTONÍA HEREDITARIA PROGRESIVA CON MARCADA FLUCTUACIÓN DIURNA - ENFERMEDAD DE SEGAWA – DISTONÍA SENSIBLE A DOPA

- Mutaciones en genes específicos: el déficit de GTP ciclohidrolasa 1 (GCH1) es la forma AD más común; forma AR más grave asociada a déficit de tirosina hidroxilasa (TH)
- Clínica típica:
 - Debut en la infancia, habitualmente alrededor de los 5 – 6 años
 - Distonía progresiva de MMII, que empeora al final del día y mejora con el sueño, con cognición normal
 - Respuesta a dosis bajas de L-dopa
- El análisis de LCR puede mostrar niveles bajos de biopterina, neopterina y ácido homovalínico
- El tratamiento con L-dopa mejora la clínica y evita la progresión

APUNTES SOBRE LOS CASOS CLÍNICOS

SÍNDROME DE PITT HOPKINS

- Enfermedad genética rara AR causada por una variante molecular del factor de transcripción 4 (TCF4), implicada en la diferenciación neuronal embriológica
- Clínica típica: rasgos dismórficos, retraso psicomotor y discapacidad intelectual que se acompañan de otros rasgos como miopía precoz, crisis comiciales, estreñimiento y patrones respiratorios de hiperventilación-apnea.
- Se encuentran en investigación tratamientos dirigidos a dianas moleculares específicas

CONCLUSIONES

- La mayoría de las PCI son pre o perinatales
- Los pacientes con factores de riesgo conocidos tienen seguimiento especializado con detección precoz de síntomas y signos de PCI. En pacientes sin factores de riesgo es necesario conocer los signos de alerta tempranos y aplicar evaluaciones estandarizadas durante los controles rutinarios de salud
- El seguimiento de los pacientes permite detectar alteraciones progresivas o síntomas/signos que orienten a una etiología concreta
- Son características sugestivas de enfermedad metabólica o neurodegenerativa subyacente los AF de alteración neurológica y la ausencia de factores de riesgo personales conocidos, la progresión clínica, los empeoramientos en situaciones de estrés metabólico y las pruebas de imagen normales
- El diagnóstico etiológico puede ofrecer medidas terapéuticas concretas, aportar un pronóstico más preciso y ser de valor en el consejo genético familiar

BIBLIOGRAFÍA

- Appleton RE, Gutpa R. Cerebral palsy: not always what it seems. *Arch Dis Child*. 2019, 104: 809-814
- Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev*. 2010; 33(3): 195-201
- Benini R, Dagenais L, Shevell MI. Normal imaging in patients with cerebral palsy: what does it tell us?. *J Pediatr*. 2013; 162(2):369-374.
- Garfinle J, Li P, Boychuck Z, Bussières A, Majnemer A. Early Clinical Features of Cerebral Palsy in Children Without Perinatal Risk Factors: A Scoping Review. *Pediatr. Neurol*. 2020. 102; 56-61
- Capute AJ, Shapiro BK. The Motor Quotient: A Method for the Early Detection of Motor Delay. *Am J Dis Child*. 1985;139(9):940-942
- Glader L, Brakoudah E. Cerebral palsy: Clinical features and classification. Uptodate. [en línea] [fecha de consulta: 6-2-2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-clinical-features-and-classification>
- McIntyre S, Badawi N, Brown C, Blair E. Population case-control study of cerebral palsy: neonatal predictors for low-risk term singletons. *Pediatrics*. 2011;127:667- 673.

BIBLIOGRAFÍA

- Allen MC, Alexander GR. Using motor milestones as a multistep process to screen preterm infants for cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997;39(1):12
- Glader L, Brakoudah E. Cerebral palsy: Evaluation and diagnosis. Uptodate. [en línea] [fecha de consulta: 6-2-2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-evaluation-and-diagnosis>
- Glader L, Brakoudah E. Cerebral palsy: Overview of management and prognosis. Uptodate. [en línea] [fecha de consulta: 6-2-2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis>
- Glader L, Brakoudah E. Cerebral palsy: Epidemiology, etiology, and prevention. Uptodate. [en línea] [fecha de consulta: 6-2-2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-epidemiology-etiology-and-prevention>
- Goodspeed K, Newsom C, Morris MA, Powell C, Evans P, Golla S. Pitt-Hopkins Syndrome: A Review of Current Literature, Clinical Approach, and 23-Patient Case Series. J Child Neurol. 2018 Mar;33(3):233-244