

# Retraso del desarrollo psicomotor. Abordaje práctico

A. García Pérez<sup>1</sup>, J. M. García Cruz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neuropediatra. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. España. Sociedad Española de Neurología Infantil.

<sup>2</sup>Pediatra. CS San Martín. Vitoria. España. Grupo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y Desarrollo Psicoeducativo AEPap.

En este segundo artículo sobre el retraso psicomotor (RPM) se expone el abordaje diagnóstico y terapéutico práctico y secuencial.

### ANÁLITICA INICIAL O DE PRIMER NIVEL

Se podría realizar junto a los *arrays* de hibridación genómica comparativa (*arrays*-CGH) y la analítica genética de X-frágil si el niño cumple criterios de la UK Genetic Testing Network (UKGTN):

- Hemograma y extensión de sangre periférica.
- Gasometría venosa y cálculo del *anion gap*.
- Aminoácidos (AA) y ácidos orgánicos (AO). Formarían parte de esta analítica inicial si no hay constancia del cribado metabólico o se dan alguno de los puntos que obligan al estudio metabólico. Deben hacerse siempre que haya sospecha y principalmente los AO, ya que en el cribado neonatal se analizan acilcarnitinas (ACC), no AO. Hay muchos más AO patológicos que ACC y la mayoría de ellos están relacionados con RPM, por ejemplo, la aciduria 4-OH-butírica, rara pero que no se detecta en el cribado.
- Creatina-fosfoquinasa (CPK).
- Glucosa.
- Función hepática.
- Urea y electrolitos.
- Colesterol y triglicéridos.
- Ácido úrico/creatinina en plasma.

- Ferritina, hierro y transferrina.
- Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.
- Función tiroidea.

### Explicación a la analítica inicial o primer nivel<sup>2-5</sup>

Hemograma y extensión de sangre periférica:

- Vemos anemia macrocítica en acidurias orgánicas (especialmente en la metilmalónica), en aciduria orótica, homocistinuria, alteraciones del metabolismo de cobalaminas (vitamina B<sub>12</sub>) y del ácido fólico.
- Anemia normocítica también en las acidurias orgánicas.
- Neutropenia en acidurias orgánicas, glucogenosis y síndrome de Barth.
- Trombocitopenia en acidurias orgánicas y trastornos lisosomales.
- Linfocitos vacuolados sugieren trastorno lisosomal (lipo-fuscinosis entre ellos)
- $\alpha$ -talasemia (Hb H) en mutaciones del gen *ATRX* con retraso grave ligado a X.

Gasometría venosa y cálculo del *anion-gap*:

- Un pH bajo indica acidosis metabólica por aciduria orgánica o acidosis láctica.
- Un pH alto puede indicar alcalosis respiratoria por trastornos del ciclo de la urea.
- Un bicarbonato bajo puede indicar una aciduria orgánica.

AO (con ácido orótico si hay aumento de amonio), en orina de 12-24h, para:

**Cómo citar este artículo:** García Pérez A, García Cruz JM. Retraso del desarrollo psicomotor. Abordaje práctico. Form Act Pediatr Aten Prim. 2018;11(1):4-8.

- Diagnosticar acidurias orgánicas (por ejemplo, metilmalónica, propiónica) y déficit de ornitina transcarbamilasa (OTC).
- De ayuda en trastornos mitocondriales, de pirimidinas, sensibles a la biotina, de cetogénesis y cetolisis. Determinar glucemia y cuerpos cetónicos a la vez.

**AA** en plasma y orina, para:

- Las aminoacidopatías y defectos del ciclo de la urea (por ejemplo, citrulinemia).
- De ayuda en trastornos mitocondriales. Si hay microcefalia al nacimiento, debemos fijarnos en las alteraciones de la serina (también en el líquido cefalorraquídeo [LCR]), y valoraremos la fenilalanina materna.

Las **CPK** se elevan en las distrofias musculares, errores mitocondriales y de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos (AG), glucogenosis, trastornos de glucolisis y déficit de mioadenilato deaminasa.

La **glucosa** puede estar disminuida en los trastornos de la  $\beta$ -oxidación de AG, mitocondriopatías y acidurias orgánicas. Elevaciones posprandiales de glucosa están presentes en el déficit de glucógeno sintasa (glucogenosis), que a su vez se presenta como hipoglucemia recurrente con cetosis en ayuno.

La función hepática se altera en la tirosinemia, alteraciones del ciclo de la urea y  $\beta$ -oxidación de AG, en enfermedades mitocondriales, peroxisomales y defectos congénitos de la glicosilación de proteínas (CDG).

Urea y electrolitos pueden alterarse en tubulopatías y deshidratación. La urea es normalmente baja en alteraciones del ciclo de la urea, y la creatinina puede ser baja en los defectos de síntesis de creatina.

Disminución de **colesterol** en abetalipoproteinemia, defecto de síntesis de colesterol (Smith-Lemli-Opitz) y trastornos peroxisomales. Aumento de **triglicéridos** en glucogenosis y alteraciones de la  $\beta$ -oxidación de AG de cadena larga y trastorno de las lipoproteínas.

**Ácido úrico** en plasma y cociente ácido úrico/creatinina en plasma. Un ácido úrico sérico bajo y un cociente plasmático úrico/creatinina bajo indican un defecto en el metabolismo de purinas (déficit adenilossuccinato liasa) o del cofactor molibdeno. Un ácido úrico alto en plasma o cociente urinario alto úrico/creatinina sugiere Lesch-Nyhan, hiperactividad fosforribosil-pirofosfato-sintetasa, glucogenosis I y trastornos de gluconeogénesis. El ácido úrico puede estar alto también en errores mitocondriales y de la  $\beta$ -oxidación de AG.

**Aumento del hierro y transferrina** en trastornos peroxisomales.

El perfil del **metabolismo óseo** se necesita para calcular la reabsorción de **fosfato**, reducida en mitocondriopatías y tubulopatías como la cistinosis y el Hartnup. Hay aumento de la

**fosfatasa alcalina** en el hipoparatiroidismo, defectos de síntesis de ácidos biliares, y en el raquitismo del lactante con hipotonía.

**Función tiroidea** para detectar hipotiroidismos que conlleven RPM. El síndrome de Allan-Herndon-Dudley (retraso ligado a X con niveles muy altos de triyodotironina [T3], bajos o normales de tiroxina [T4] y normales de tirotrópina [TSH]) puede no detectarse sin T3. Podemos encontrar hipotiroidismo en enfermedad mitocondrial y defectos congénitos de la glicosilación (CDG). El hipotiroidismo congénito se detecta en las pruebas metabólicas a nivel nacional, por lo que esta determinación nos serviría principalmente para los hipotiroidismos adquiridos en retrasos de otras etiologías.

## ANALÍTICA DE SEGUNDO NIVEL

Es obligada si se dan alguno de los puntos que obligan al estudio metabólico<sup>1</sup>. Se puede realizar en el ingreso para resonancia bajo sedación, en un segundo tiempo, y si las pruebas iniciales no son concluyentes.

1. AA y AO (si no se han hecho antes).
2. Amonio, lactato (si no se ha hecho antes, cuidando la extracción).
3. Cobre y ceruloplasmina.
4. Homocisteína.
5. Carnitina y perfil de acilcarnitinas.
6. Purinas/pirimidinas (orina). Test de Saicar, xantina e hipoxantina.
7. Metabolitos de la creatina (orina).
8. Mucopolisacáridos y oligosacáridos (orina).
9. Biotinidasa.

### Explicación a la analítica de segundo nivel<sup>2-5</sup>

**AA y AO** (si no se han hecho antes, ver explicaciones a la analítica inicial).

**Amonio**, no lo incluimos en la analítica inicial por el alto número de falsos positivos, debidas a dificultades en la extracción y dificultades técnicas.

- Los aminoácidos y ácidos orgánicos detectan la mayor parte de errores del metabolismo que aumentan el amonio plasmático. Se aprovecharía la extracción cuidada del amonio para determinar lactato en plasma.
- El **lactato** puede estar elevado en alteraciones mitocondriales, acidurias orgánicas-aminoacidopatías, trastornos de neoglucogénesis y sensibles a la biotina, glucogenosis, errores del piruvato y de la  $\beta$ -oxidación de AG.

Debe extraerse sin torniquete y ser transportado en hielo. A veces interesa el lactato pre- y posprandial.

**Cobre** en sangre:

- Bajo en la enfermedad de Menkes y el síndrome del cuerno occipital. Alto en la enfermedad de Wilson.
- Aumento del cobre en orina e hígado en Wilson y trastornos peroxisomales.
- Disminución de **ceruloplasmina** en Wilson, Menkes, S. cuerno occipital y aceruloplasminemia.

Se incluirían en la analítica inicial si algún dato de la exploración nos orientara a alguno de estos procesos.

**Homocisteína** en plasma. Algunas comunidades autónomas (Cataluña, Galicia, Extremadura, País Vasco, Murcia y Melilla) están determinando homocisteína en el cribado neonatal. La determinaremos aquí si:

- Metionina en plasma elevada para descartar homocistinuria clásica o trastornos de la remetilación de la homocisteína.
- Metionina en plasma disminuida para investigar un déficit de metionina sintasa o de metilentetrahidrofolato-reductasa y aciduria metilmalónica por deficiencia del metabolismo de cobalaminas.
- Ácido metilmalónico elevado en orina/plasma para excluir déficit severo de vitamina B<sub>12</sub> o una deficiencia de cobalamina o folato.

**Acilcarnitinas plasmáticas** se pedirían inicialmente si hay historia de hipoglucemia, fallo medro, hipotonía, cardiomiopatía, aumento de CPK u otras manifestaciones de trastornos del metabolismo energético; y si sospechamos aciduria orgánica. El cribado metabólico mínimo de MCADD y LCHADD se realiza mediante espectrometría de masas de ACC.

**Purinas y pirimidinas.** Test de Saicar para el déficit de adenosuccinato liasa y xantina e hipoxantina para el síndrome de Lesch-Nyhan.

**Creatina y ácido guanidinoacético** para los defectos en la síntesis y transporte de creatina, este último también relacionado con el trastorno del espectro autista.

**Mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos (GAG) y oligosacáridos** para la detección de algunas mucopolisacaridos y oligosacaridos. Se necesita la confirmación bioquímica y genética. Los falsos positivos son frecuentes en orina recogida por bolsa, y los falsos negativos ocurren principalmente en pacientes con síndrome de Sanfilippo (MPS III) y Morquio (MPS IV). Solicitarlos de entrada si se observan rasgos toscos, hernias, visceromegalias o artrogriposis adquiridas. Fenotípicamente estas patologías son bastante nítidas.

**Biotinidasa** para el déficit de biotinidasa.

## ANALÍTICA DE TERCER NIVEL

De barrido o según la clínica, y si las pruebas anteriores no fueron concluyentes.

- **Ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA)** y **plasmalógenos** para trastornos peroxisomales.
- **Porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos (%CDT) o perfil de isoformas de transferrina sérica** para los CDG.
- **Colestanol en sangre** para xantomatosis cerebrotendinosa.
- **Ratio en plasma de 7-dehidrocolesterol/colesterol** para el síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- **Pipecolico plasma y ácido  $\alpha$ -aminoadípico (AASA)** en orina para la epilepsia dependiente de piridoxina.
- **Vitamina B<sub>12</sub> y folato.**
- **Ratio lactato/piruvato en suero y LCR** para enfermedades mitocondriales.
- **Actividad enzimática** de arilsulfatasa, biotinidasa, glucocerebrosidasa, aldehído graso deshidrogenasa (Sjögren-Larsson),  $\alpha$ -manosidasa, (dependiendo de los oligo y GAG).
- **AA en LCR** para aminoacidopatías cerebrales. Si microcefalia al nacimiento nos fijaremos en la serina.
- **NT, pterinas y 5-metiltetrahidrofolato en LCR** para defectos de la neurotransmisión cerebral. Recoger el LCR junto a la orina, y envolver con papel de aluminio para guardar de la luz (principalmente si hay signos extrapiramidales).
- **Ratio glucosa LCR/glucosa plasma**, para defectos del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1).
- **CoQ en sangre, linfocitos y fibroblastos** para defectos de biosíntesis de CoQ, enfermedades mitocondriales y acidemias orgánicas.
- **Genética molecular para estudio de distintos genes implicados en distintos trastornos con retraso: NPC1, NPC2, PDHA1, DLAT, PDHX, SPR, TH...**

## ESTUDIOS DE IMAGEN

El American College of Medical Genetics recomienda resonancia magnética cerebral (RMC) si:

- Retrasos de aprendizaje importantes, graves.
- Inicio temprano de crisis epilépticas.
- Retraso moderado o grave del desarrollo motor.
- Espasticidad, ataxia o trastorno del movimiento.
- Asimetría funcional motora.
- Perímetro craneal anormal.

La tomografía computarizada (TC) cerebral puede tener ventaja sobre la RMC en las infecciones congénitas. En este caso o en caso de microcefalia, se puede realizar reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para citomegalovirus (CMV) en la sangre del cartón del cribado metabólico.

La RMC puede aportar información en el 30% de los niños con procesos que ocasionan retraso. Cuando el retraso mental no es grave y no asocia alteraciones del examen neurológico, no constituye una práctica obligada y su rendimiento es bajo.

La neuroimagen aislada tiene un rendimiento del 1,3% en los retrasos no sindrómicos. Nos podemos encontrar displasias corticales, agenesia de cuerpo caloso, alteraciones de cuadros neurocutáneos... Por otro lado, hay anomalías menores que son más frecuentes en niños con RPM/discapacidad cognitiva que en controles: quistes de *cavum*, megacisterna magna, hipoplasia *vermix* o de cuerpo caloso, Chiari I, cierta dilatación ventricular... que no dan el diagnóstico, pero son indicadores de trastorno genético. Además, el uso de nuevas técnicas (RM espectroscópica) está ayudando a la monitorización y manejo de los errores innatos del metabolismo (EIM) (déficit de creatina cerebral, enfermedades mitocondriales...). La neuroimagen parece esencial en el reconocimiento de malformaciones asociadas a las distintas etiologías del RMP<sup>6-8</sup>.

## ABORDAJE TERAPÉUTICO

El **tratamiento preferible** del RPM es el etiológico, aunque no siempre es posible, por lo que habitualmente se realiza un **abordaje funcional** con medidas de Atención Temprana y educativas (según recursos en cada comunidad autónoma).

La **Atención Temprana** debe ser precoz (variable por comunidad autónoma), intentando mejorar la sintomatología, evitando que progrese, y mejorando la calidad de vida del niño de su familia y entorno. El pediatra de Atención Primaria es fundamental, por su accesibilidad y seguimiento en el Programa de Salud Infantil para detectar el RPM, coordinar la Atención Temprana, la valoración neuropediátrica y de Salud Mental, y la interrelación con las instituciones. La **coordinación interinstitucional** de los equipos en ámbitos sanitario, educativo y social es siempre necesaria.

Las **revisiones periódicas** de la evolución clínica (gravedad, repercusión, comorbilidad), del diagnóstico y del tratamiento deben ser continuas, con pruebas que puedan ir clarificando el diagnóstico y el abordaje terapéutico. La información referente al trastorno, sus consecuencias y tratamiento, deben ser expuestas a la familia sin alarmar, de forma positiva y explicando que el problema y la gravedad habitualmente viene establecido por la evolución y la respuesta a las medidas terapéuticas.

## CUADERNO DEL PEDIATRA

- Un alto número de RPM se pueden atribuir a causas genéticas (30-40%). Los estudios genéticos, metabólicos y neurorradiológicos son los test de primera línea en la investigación etiológica del RPM. Los estudios metabólicos no están indicados en el examen inicial del RPM, dados los programas de cribado.
- Llegar a un diagnóstico es importante para dar un pronóstico, administrar un consejo genético que evite la recurrencia en las familias afectadas, instaurar tratamientos disponibles, evitar más pruebas, manejar la comorbilidad acompañante y dar soporte a las familias con la información específica.
- El tratamiento temprano supone en los casos tratables una mejoría o estabilización del desarrollo psicomotor, conducta, crisis y de las manifestaciones neurológicas y sistémicas. El tratamiento preferible del RPM es el etiológico, aunque no siempre es posible, por lo que habitualmente se realiza Abordaje funcional con medidas de Atención Temprana y Educativas (según recursos en cada comunidad autónoma). Es importante la colaboración con las Unidades Salud Mental.
- Toda acción terapéutica debe ser lo más precoz: Atención Temprana (variable según la comunidad autónoma), intentando mejorar la sintomatología, evitando que progrese, y mejorando la calidad de vida del niño de su familia y entorno.
- La coordinación interinstitucional en los ámbitos sanitario, educativo y social es siempre necesaria y las revisiones periódicas de la evolución clínica (severidad, repercusión, comorbilidad), del diagnóstico y del tratamiento deben ser continuas, con pruebas que puedan ir clarificando el diagnóstico y el abordaje terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Pérez A, García Cruz JM. Retraso del desarrollo psicomotor. Fundamentos diagnósticos. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2017;10;154-62.
2. O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, King MD, Betts DR, Mayne PD, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. *Ir J Med Sci*. 2016;185:241-8.
3. Van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab*. 2014;111:428-38.
4. McDonald L, Rennie A, Tolmie J, Galloway P, McWilliam R. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child*. 2006;91:701-5.
5. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, eds. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 5.ª ed. Berlín: Springer; 2012.
6. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60:367-380.
7. Topcu M, Yalnizoğlu D. Developmental abnormalities and mental retardation: diagnostic strategy. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:211-7.
8. Battaglia A. Neuroimaging studies in the evaluation of developmental delay/mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003, 15;117C: 25-30.