



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS ASOCIADAS A LA EPILEPSIA  
MIOCLÓNICA PROGRESIVA DE TIPO LAFORA: REPORTE DE DOS CASOS

TESIS QUE PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MAESTRA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

**LIC. GABRIELA ADRIANA VALENZUELA JIMÉNEZ**

Director de tesis:

Dr. Mario Arturo Rodríguez Camacho  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala

Comité tutorial:

Dra. Dulce María Belén Prieto Corona  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
Dr. Jorge Bernal Hernández  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
Dra. Ma. Guillermina Yáñez Téllez  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala  
Dra. María Guadalupe González de la Rosa  
Centro Médico Nacional "La Raza"

Los Reyes Iztacala, Edo de México, diciembre 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

Este trabajo fue realizado gracias al Programa de Maestría y Doctorado de la UNAM, así como por el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Agradezco enormemente a mi tutor, el Dr. Mario A. Rodríguez Camacho y a la Dra. Belén Prieto Corona por compartir conmigo sus conocimientos, tiempo, paciencia y dedicación para que este trabajo llegara a buen término.

A todos los profesores de la residencia en neuropsicología clínica de la FESI, sobre todo a la Dra. Guillermina Yáñez, por compartir con sus estudiantes sus enseñanzas, experiencias, consejos y por todo su apoyo en nuestra formación académica y personal.

Mi mayor agradecimiento al Unidad de Medicina de Alta Especialidad (UMAE), Hospital General “Doctor Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” por brindarnos un espacio de aprendizaje y desarrollo profesional. En especial a la Dra. Guadalupe González de la Rosa por su valiosa colaboración y disposición en este trabajo.

## **Dedicatoria**

A mi familia por impulsarme a seguir siempre adelante sin importar lo difícil que sea el camino.

A Karen, Andrea, Rebeca, Verónica, Héctor, Luis, Joaquín y Luna, mi motivación e inspiración.

A Lourdes Galicia y Guadalupe Domínguez por sus valiosos consejos, su apoyo y amistad incondicional.

## INDICE

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Introducción</b> .....	2
<b>Capítulo 1. Epilepsia</b> .....	4
1.1 Definición .....	4
1.2 Prevalencia .....	5
1.3 Clasificación internacional de las crisis epilépticas .....	6
1.4 Clasificación internacional de epilepsias, síndromes epilépticos y crisis situacionales .....	8
1.5 Epilepsias Mioclónicas Progresivas (EMP) .....	11
<b>Capítulo 2. Epilepsia Mioclónica Progresiva tipo Lafora</b> .....	14
2.1 Definición .....	14
2.2 Cuadro clínico .....	16
2.3 Diagnóstico .....	18
2.4 Genética y Patología .....	19
2.5 Neurofisiología .....	23
2.6 Estudios de caso .....	27
<b>Capítulo 3. Presentación de casos</b> .....	32
3.1 Caso 1 .....	32
3.1.1 Justificación y descripción de la prueba .....	37
3.1.2 Resultados .....	38
3.1.3 Conclusión diagnóstica .....	41

3.2 Caso 2.....	42
3.2.1 Justificación y descripción de la prueba.....	45
3.2.2 Resultados.....	46
3.2.3 Conclusión diagnóstica .....	52
<b>Capítulo 4. Discusión y Conclusiones .....</b>	<b>53</b>
Referencias .....	58

## Resumen

La Enfermedad Mioclónica Progresiva tipo Lafora (EMPL), es una enfermedad hereditaria poco común que se inicia al final de la niñez o en la adolescencia. Es farmacorresistente y hasta el momento no tiene tratamiento. La mayoría de casos se han descrito en Europa, provienen de matrimonios consanguíneos y se desconoce su prevalencia real.

Se manifiesta por crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales del lóbulo occipital, mioclonías progresivas en intensidad y frecuencia, ataxia y deterioro cognoscitivo severo y progresivo que puede conducir a un cuadro demencial. Patológicamente se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lafora en el citoplasma neuronal.

Se presenta el perfil cognoscitivo de dos hermanas de 11 y 16 años con EMPL, registrados por el Servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional "La Raza". Las pacientes eran originarias de Huatusco, Veracruz. Se niega que sus padres tuvieran consanguineidad. Las pacientes presentaron adecuado desarrollo psicomotor y rendimiento escolar hasta el inicio del padecimiento.

Los instrumentos utilizados fueron el COGNISTAT para la paciente mayor y el WISC-IV para la paciente menor.

Se encontró que la paciente de mayor edad presentó un deterioro cognoscitivo severo de progresión rápida mientras que la paciente de menor edad presentó un deterioro cognoscitivo leve de progresión lenta desde la aparición de los primeros síntomas a los 8 años, con alteración de la atención, memoria a largo plazo, cálculo y funciones ejecutivas (memoria de trabajo- velocidad de procesamiento).

De acuerdo con la literatura, se concluye que la EMPL afecta de manera severa y no reversible el funcionamiento cognoscitivo. Los casos descritos presentan los síntomas y evolución típicos de la EMPL y permiten estudiar la expresión clínica y neuropsicológica de esta enfermedad poco común. Se sugiere que la edad de aparición de los síntomas juega un papel importante en la evolución y progresión de la enfermedad.

**Palabras Clave:** Enfermedad Mioclónica Progresiva tipo Lafora, cuerpos de Lafora, deterioro cognoscitivo progresivo, evaluación neuropsicológica.

## Introducción

La Epilepsia Mioclónica Progresiva tipo Lafora (EMPL) es una entidad clínico-patológica hereditaria, autosómica recesiva, que suele iniciarse al final de la niñez o en la adolescencia (entre los 12 y 18 años). Es una enfermedad poco común que se manifiesta por crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales del lóbulo occipital (que pueden originar alucinaciones visuales), mioclonías (tanto de reposo como de acción) progresivas en intensidad y frecuencia, ataxia y deterioro cognoscitivo severo y progresivo que puede conducir a un cuadro demencial. También pueden presentarse cambios de personalidad y conducta. Patológicamente se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lafora en el citoplasma neuronal. El tiempo estimado de vida después del diagnóstico va de los 2 a los 10 años (Nuñez, Elso, Armijo, Ramírez y Cartier 2008).

Se trata de una enfermedad de carácter farmacorresistente que no presenta predilección por ningún sexo. En la mayor parte de los casos descritos, los pacientes son producto de uniones entre consanguíneos. Hasta el momento solamente existe tratamiento paliativo.

La prevalencia de la enfermedad es desconocida, sin embargo, la mayoría de los casos se han descrito en países mediterráneos, Oriente Medio, e India; existen también algunos casos aislados en Canadá (Quebec), Australia, Suecia, EE.UU., Costa Rica y Bolivia (Martínez, et al., 2002). Se estima que en todo el mundo pueden estar afectadas unas doscientas personas.

En nuestro país, se han descrito algunos casos de EMPL como el reportado por Munive, Rodríguez y Ruíz (2005), en el Instituto Nacional de Pediatría en un menor de 13 años de edad; por su parte González, García y Hernández (2011), reportaron seis casos de EMPL en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo 2007-2010.

Por el momento, solo se dispone de un conocimiento muy limitado de las bases moleculares de esta enfermedad, y los reportes de los casos han descuidado las implicaciones a nivel neuropsicológico para los pacientes que la sufren.

El presente trabajo tuvo por objetivo caracterizar el perfil neuropsicológico de dos pacientes con esta enfermedad.

# Capítulo 1. Epilepsia

## 1.1 Definición

La epilepsia es una de las entidades neurológicas más frecuentes, se trata de un trastorno crónico, que muestra su máxima expresión en las dos primeras décadas de vida y en la población de más de 60 años.

De acuerdo a la OMS (1973), se define a la epilepsia como una *afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes (dos o más), debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas, que se presentan de manera no provocada* (Secretaría de Salud/CENETEC, 2015)

Fisher et al. (2005), definen a la epilepsia como: *“un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognoscitivas, fisiológicas y sociales que esta condición puede provocar”*

Una *crisis epiléptica* se define como un *“evento súbito, involuntario, limitado en el tiempo, que se manifiesta con cambios en la actividad motora, autonómica, sensitiva y / o de consciencia con carácter repetitivo y patrón estereotipado que se acompaña de descargas cerebrales anormales”*.

Un paciente con epilepsia tiene tres veces mayor riesgo de presentar problemas de funcionamiento cognoscitivo, en comparación con individuos sin problemas neurológicos, esto se debe al efecto directo de la propia epilepsia, a la presencia de posibles déficits neuropsicológicos previos y al efecto adverso de la medicación antiepiléptica (Campos & Campos, 2004).

## 1.2 Prevalencia

En el mundo hay 50 millones de personas que padecen epilepsia, por lo que este se considera un problema de salud pública. Además de quienes la padecen, muchas otras personas sufren también los efectos de la epilepsia, ya que son miembros de la familia o amigos de los pacientes (Organización Mundial de la Salud, OMS 2006).

Bender, Morales, García y García (2006), reportaron que la epilepsia afecta al 1-2% de la población mundial, con una prevalencia de 8 a 17 epilépticos por cada 1,000 habitantes. En un estudio epidemiológico sobre la carga de enfermedades neurológicas en México, Quet, et al. (2011) reportaron una prevalencia de 3.9 por cada 1,000 habitantes.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), alrededor de 578 pacientes con epilepsia fueron vistos por primera vez en la consulta externa en el año 2011 (Secretaría de Salud/CENETEC, 2015)

Se estima que hasta un 60-70% de las personas con epilepsia pueden controlarse con el tratamiento farmacológico adecuado, cerca del 30% no logran control y la epilepsia puede progresar (Kwan & Brodie, 2000).

### **1.3 Clasificación internacional de las crisis epilépticas**

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) estableció la clasificación y terminología estandarizada para las crisis epilépticas en 1981:

#### **Tipos de crisis epilépticas**

- Crisis parcial: sus manifestaciones clínicas y electroencefalográficas responden a la activación de un área cerebral determinada.
- Crisis generalizada: sus manifestaciones clínicas responden a la activación de ambos hemisferios cerebrales.
- Crisis simple: cuando durante la crisis se conserva el nivel de conciencia.
- Crisis compleja: cuando existe alteración del nivel de conciencia.

#### **I Crisis parciales**

##### **A. Crisis parciales simples**

1. Con signos motores
2. Con alucinaciones somatosensoriales o sensoriales especiales
3. Con signos y síntomas autonómicos
4. Con síntomas psíquicos

##### **B. Crisis parciales complejas**

1. De inicio como parcial simple seguida de alteración de la conciencia
2. Con trastorno de conciencia desde el inicio

##### **C. Crisis parciales con generalización secundaria**

1. Crisis parciales simples que se generalizan
2. Crisis parciales complejas que se generalizan
3. Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y se generalizan

## **II Crisis generalizadas**

A. Ausencias

1. Típicas

2. Atípicas

B. Mioclónicas

C. Clónicas

D. Tónicas

E. Tónico-clónicas

F. Atónicas

**III Crisis no clasificables** utilizada cuando la descripción de la crisis epiléptica no está disponible o no es adecuada para poder clasificarla.

## **1.4 Clasificación internacional de epilepsias, síndromes epilépticos y crisis situacionales (ILAE, 1989)**

En 1989 la ILAE publica la siguiente propuesta de clasificación de la epilepsia y síndromes epilépticos:

### 1. Epilepsias y síndromes epilépticos relacionados a una localización (parcial o focal)

#### 1.1 Epilepsias parciales idiopáticas (dependientes de la edad)

- Epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales (epilepsia rolándica)
- Epilepsia infantil benigna con paroxismos occipitales
- Epilepsia primaria de la lectura

#### 1.2. Epilepsias Parciales Sintomáticas

- Epilepsia parcial continua progresiva de la niñez (síndrome de Kojewnikoff)
- Síndromes caracterizados por crisis con un modo específico de provocación
- Epilepsias según localización lobar: Epilepsias del Lóbulo Frontal, Parietal, Temporal u Occipital

#### 1.3. Epilepsias parciales criptogénicas (de etiología no constatada u oculta)

### 2. Epilepsias y síndromes epilépticos generalizados

#### 2.1. Epilepsias generalizadas idiopáticas (dependientes de la edad)

- Convulsiones neonatales benignas familiares
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia mioclónica benigna del niño
- Epilepsia de ausencia de la niñez (picnolepsia)
- Epilepsia de ausencia juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar
- Epilepsias con crisis reflejas
- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas

## 2.2 Epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas

- Síndrome de West
- Síndrome de Lennox-Gastaut-Dravet
- Epilepsia con crisis mioclono-astáticas
- Epilepsia con ausencia mioclónicas

## 2.3. Epilepsias generalizadas sintomáticas

### 2.3.1 Etiología inespecífica

- Encefalopatía mioclónica precoz
- Encefalopatía epiléptica infantil precoz con brotes de supresión
- Otras epilepsias generalizadas sintomáticas

## 3. Epilepsias y síndromes epilépticos en los que no es posible determinar si son generalizados o focales

### 3.1. Epilepsias y síndromes epilépticos que presentan a la vez crisis generalizadas y crisis focales.

- Crisis neonatales
- Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- Epilepsia con puntas-ondas continuas durante el sueño lento
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Otras epilepsias indeterminadas

### 3.2. Epilepsias y síndromes epilépticos cuyas características no permiten clasificarlos como generalizados o focales.

## 4. Síndromes especiales

### 4.1. Crisis en relación a una situación en especial

- Convulsiones febriles
- Crisis aisladas o estados epilépticos aislados
- Crisis relacionadas a eventos metabólicos o tóxicos agudos

Finalmente, la ILAE ha establecido otras consideraciones divididas en 4 ejes para clasificar mejor a la epilepsia:

**Eje 1.** Consiste en la descripción de la semiología ictal. La descripción del evento ictal debe ser extremadamente detallada, para propósitos clínicos o de investigación, sin referirse a la etiología, anatomía o sus mecanismos.

**Eje 2.** Se refiere al tipo o tipos de crisis epilépticas. Incluyendo formas de estados epilépticos y factores precipitantes para crisis reflejas.

**Eje 3.** Se refiere al diagnóstico sindromático. Muchas veces un diagnóstico de epilepsia no es posible, por lo que se recomienda una lista de síndromes epilépticos y condiciones con crisis epilépticas que no requieren de un diagnóstico de epilepsia.

**Eje 4.** La etiología puede consistir en una enfermedad específica derivada de una clasificación de enfermedades frecuentemente asociadas con crisis epilépticas o síndromes epilépticos, un defecto genético o un sustrato patológico específico (Espinosa, 2001).

Es en el eje 4 donde se contemplan las Epilepsias Mioclónicas Progresivas (EMP), dentro de las cuales se encuentran la Enfermedad Mioclónica Progresiva de Lafora (EMPL), la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la Lipofuscinosis cerioidea, la Sialidosis, la Atrofia muscular bulbar y la Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas.

## **1.5 Epilepsias Mioclónicas Progresivas (EMP)**

Las EMP son un raro grupo sintomático de epilepsias de origen genético que conforma menos del 1% de todas las epilepsias. Pueden ser observadas en todo el mundo, pero son más comunes en países del Mediterráneo y Canadá.

La mayoría de ellas tiene un componente genético, un curso progresivo y un pronóstico poco favorable. Son difíciles de diagnosticar, principalmente en las primeras fases de la enfermedad y su manejo farmacológico es difícil (Unver, Demirkesen y Uysal, 2011).

Evolucionan con deterioro neurológico progresivo que incluye crisis mioclónicas por estímulos sensitivos, crisis tónico-clónicas generalizadas, alteraciones del cerebelo (hipotonía, disartria, ataxia, dismetría, etc.), fallas cognitivas y demencia. Las mioclonías suelen ser fragmentarias y multifocales, pueden ser ocasionadas por estímulos sensitivos (luz, sonido, tacto), se presentan de manera particular en la musculatura de la cara y en las extremidades distales. Pueden ocurrir espasmos mioclónicos bilaterales masivos que involucran los miembros distales y llegan a ser incapacitantes, por lo que hay afectación de las actividades de la vida diaria (Shahwan, Farrell y Delanty, 2005).

La edad de inicio, la presencia y predominancia de síntomas como crisis o mioclonías, así como las alteraciones del cerebelo y la demencia varían sustancialmente en los diferentes tipos de EMP.

Durante las primeras fases de las EMP las características clínicas del electroencefalograma (EEG) pueden ser similares a las de las epilepsias generalizadas idiopáticas, especialmente la epilepsia mioclónica juvenil, sin embargo la ineffectividad del tratamiento farmacológico y el deterioro progresivo manifestado en el EEG apuntan hacia el diagnóstico de EMP.

De igual forma, las características clínicas de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática podrían ser similares a las de la EMP, por lo que existe el riesgo de que estos últimos puedan ser tratados de manera inapropiada con fármacos antiepilépticos, resultando en ataxia, deterioro del funcionamiento cognoscitivo y pobre control de las crisis. Sin embargo, la fotosensibilidad característica de la EMP suele requerir estimulación fótica de menor frecuencia que la requerida en la epilepsia generalizada idiopática.

Los recientes avances en genética molecular han identificado varios genes loci, mutaciones y proteínas involucradas en la patogénesis de los diferentes tipos de EMP.

La siguiente tabla resume las características diferenciales de las EMP (Shahwan et al. 2005)

Trastorno	Edad de inicio (años)	Crisis prominentes	Alteraciones del cerebelo	Demencia	Fondo de ojo
<b>Enfermedad de Unverricht-Lundborg</b>	5-15	Mioclonías ++++	Leves y tardías	Leve y tardía o ausente	Normal
<b>Enfermedad de Lafora</b>	12-18	Mioclonías y crisis occipitales	Tempranas y severas	Temprana y persistente	Normal
<b>Enfermedad de fibras rojas</b>	Cualquier edad	Mioclonías ++	Variables	Variable	Con o sin atrofia óptica o retinopatía
<b>Lipofuscinosis ceroides neuronal</b>	Variable	Variable	Variables	Rápidamente progresiva	Degeneración macular y fallas visuales,
<b>Sialidosis</b>	Variable	Mioclonías +++	Graduales	Ausente	Manchas rojo cereza

Tabla 1. Algunas características clínicas diferenciales de las EMP (+:característica prominente)

Para obtener el diagnóstico preciso del tipo de EMP, es indispensable realizar una historia clínica completa que contemple el inicio y la evolución de la enfermedad, la historia del desarrollo del niño y su historia familiar cuando sea posible.

El tratamiento farmacológico comúnmente usado para el manejo de las mioclonías incluye combinaciones de: ácido valproico, benzodiazepinas, fenobarbital, y más recientemente, piracetam, zonisamida y levetiracetam. Es importante evitar antiepilépticos que puedan empeorar las mioclonías, como vigabatrina, carbamazepina, fenitoína, y gabapentina.

## Capítulo 2. Epilepsia Mioclónica Progresiva tipo Lafora

### 2.1 Definición

La Epilepsia Mioclónica Progresiva tipo Lafora (EMPL) es un trastorno hereditario que se transmite de forma autosómica-recesiva. Suele iniciarse al final de la niñez o en la adolescencia (entre los 12 y 18 años) y se manifiesta por la aparición de crisis tónico clónicas generalizadas, en la mayoría de los casos parciales del lóbulo occipital que originan alucinaciones visuales, además de mioclonías tanto de reposo como de acción que son progresivas en intensidad y frecuencia, deterioro cognoscitivo progresivo, ataxia progresiva, así como cambios de personalidad y conducta. Después del diagnóstico, el tiempo estimado de vida es de 2 a 10 años (Nuñez et al., 2008).

Fue descrita por el médico español Gonzalo Rodríguez Lafora en 1911, quien realizaba autopsias de cerebros de pacientes con epilepsia mioclónica y demencia, en los cuales la edad de inicio había sido antes de los diecinueve años. En estos pacientes, Lafora observó unas estructuras esféricas con dos capas, a veces tan grandes como la neurona que las contenía, compuestas principalmente de polímeros de glucosa pobremente ramificados. La presencia exagerada de los llamados Cuerpos de Lafora (CL) en el citoplasma neuronal es la principal característica patológica de la EMPL e implica mutaciones genéticas asociadas con depósitos anormales de poliglucosanos (polímeros de la glucosa).

Los CL sirvieron después para distinguir a la EMPL de otros tipos de epilepsia mioclónica (tabla 2) en los cuales no se encuentran, como son la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la epilepsia mioclónica con fibras rojas, la sialidosis, la atrofia muscular bulbar y las formas adultas de la lipofuscinosis cerioidea neuronal.

<b>Trastorno</b>	<b>Diagnóstico definitivo</b>
<b>Enfermedad de Unverricht-Lundborg</b>	Mutación del gen CSTB
<b>Enfermedad de Lafora</b>	CL en Biopsia de piel o mutación del gen EPM2A o EPM2B
<b>Epilepsia mioclónica con fibras rojas</b>	Fibras rojas en biopsia muscular o mutación de MTTK
<b>Lipofusinosis ceroidea</b>	Inclusiones intracelulares típicas o mutación en TPP1, CLN3 y CLN5
<b>Sialidosis</b>	Deficiencia en leucocitos o fibroblastos de Neuraminidasa
<b>Atrofia muscular bulbar</b>	Expansión anormal CAG-repetición en el gen del receptor de andrógenos

Tabla 2. Técnicas especiales para el diagnóstico definitivo de los tipos específicos de EMP.

## 2.2 Cuadro Clínico

El inicio de la enfermedad se sitúa al final de la primera década de la vida y en la adolescencia. Durante la primera década de la vida los pacientes con EMPL experimentan un desarrollo normal y pueden no distinguirse de sus hermanos no afectados.

En algunos pacientes el deterioro progresivo de las crisis comienza entre los 12 y 17 años de edad, aunque algunos presentan crisis febriles o no febriles de manera aislada durante la infancia temprana, en tanto que en una minoría de pacientes la progresión de las crisis intratables comienza a los 6 años de edad (Minassian, 2001).

Los primeros síntomas reconocidos por la familia, usualmente son las crisis tónico-clónicas generalizadas. Sin embargo, en la EMPL se pueden observar otro tipo de crisis que preceden a las crisis complejas y algunas veces no se reconocen durante mucho tiempo, como pueden ser las crisis mioclónicas, crisis occipitales y ausencias atípicas. Inicialmente las crisis pueden responder a anticonvulsivos, pero su resistencia a los medicamentos se incrementa de manera gradual (Andrade, Turnbull y Minassian, 2007).

Las crisis occipitales son frecuentes y se manifiestan como ceguera transitoria, escotomas o alucinaciones visuales simples. Poco después aparecen las mioclonías (movimientos involuntarios bruscos de corta duración que involucran uno o varios grupos musculares), tanto de reposo como de acción, de carácter progresivo tanto en intensidad como en frecuencia. Las mioclonías pueden ser fragmentarias, simétricas o masivas y suelen ser la primera razón para que el paciente se vuelva físicamente dependiente. Se observa también un rápido deterioro cognoscitivo con ataxia progresiva. Otros síntomas que comúnmente acompañan al síndrome incluyen trastornos emocionales, depresión y confusión que puede desembocar en demencia.

En una serie de 21 enfermos de 16 familias de la India, Acharya, Satischandra, Asha y Shankar (1993) encontraron que en estos pacientes las convulsiones generalizadas tónico-clónicas fueron el primer síntoma y el trastorno más frecuente, seguidas por mioclonías y demencia. Solamente en uno de los pacientes de esta serie la EMPL se manifestó con estado epiléptico no convulsivo.

Debido a su carácter farmacorresistente, la EMPL finalmente conduce al paciente a la muerte en un lapso de 2-10 años después del inicio de la enfermedad.

## 2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de EMPL se basa en la historia familiar, la edad de inicio, la aparición típica de los síntomas, el rápido empeoramiento de las funciones cognitivas y la detección de patrones electroencefalográficos característicos.

Como ya se indicó, el diagnóstico definitivo se confirma por la presencia de CL demostrada en el estudio anatomopatológico del cerebro, hígado, piel y músculo. Los CL son tan característicos que rara vez es necesario realizar un estudio ultraestructural para el diagnóstico (Nagore Eguídanos, Motilla, Llabata, Martínez y Boniche 2000).

La identificación de CL se realiza mediante la técnica de tinción de PAS (Periodic acid-Schiff, por sus siglas en inglés), que sirve para teñir estructuras ricas en glucógeno, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. El resultado PAS positivo indica un importante contenido de carbohidratos. Como se mencionó, la presencia histológica de CL distingue a la EMPL de otras formas de epilepsia mioclónica progresiva. Estos depósitos pueden encontrarse en diferentes órganos como el cerebro, el hígado, el músculo esquelético, el corazón y la piel entre otros (Minassian, 2001).

Los CL en la piel, se encuentran principalmente en las células mioepiteliales de las glándulas apocrinas y en las células de la capa externa de los conductos ecrinos, aunque también se han descrito en otras localizaciones con menor frecuencia. Por esta razón, la piel axilar es la localización idónea para la realización de la biopsia por contener un mayor número de glándulas ecrinas, que tienen una alta concentración relativa de CL. En esta localización la prueba tiene una sensibilidad de casi el 100% de los casos, aunque han sido descritos falsos negativos (Nagore Eguídanos et al., 2000).

## 2.4 Genética y Patología

La EMPL es una polidistrofia de herencia autosómica recesiva, cuya alteración se localiza, en 80 % de los casos, en el cromosoma 6q23-25. Hasta la fecha se han identificado dos genes implicados en la enfermedad, el EPM2A que codifica para laforina (una proteína novel de 331 aminoácidos que pertenece a la familia de fosfatasas de tirosina y se localiza en la superficie externa del retículo endoplásmico rugoso) y el EPM2B que codifica para malina, una proteína con actividad E3 ubiquitina ligasa.

Un 48% de los pacientes presentan mutaciones en el gen EPM2A, mientras que el 40% de los casos se deben a mutaciones en EPM2B. En 12 % de los pacientes no se han identificado mutaciones en ninguno de estos dos genes, lo cual sugiere la existencia de un tercer locus (Chan et al. 2004).

Los pacientes con mutaciones en laforina o malina son histológica y neurológicamente indistinguibles, sugiriendo que ambas proteínas participan en las mismas rutas. Sin embargo, los pacientes con mutaciones en el gen EPM2A parecen tener un desarrollo clínico más severo, y tienden a vivir menos que los pacientes con mutaciones en EPM2B (Gomez-Abad et al. 2005).

En un estudio de seguimiento a 26 pacientes italianos con EMPL, Franceschetti et al. (2006) encontraron mutación del gen EPM2B en la mayor parte de los pacientes, observándose en menor medida la mutación en el gen EPM2A. Estos autores también suponen que la mutación del gen EPM2B se relaciona con una progresión más lenta de la enfermedad, ya que los pacientes a quienes fue posible dar mayor tiempo de seguimiento (4 años) presentaron dicha mutación.

Las proteínas laforina y malina se encargan de controlar los niveles de glucógeno en las neuronas, de forma que no se traspasen los límites óptimos. La laforina es una glucógeno-fosfatasa que se genera en respuesta a la formación de

poliglucosanos (polímeros de glucosa fragmentados por enzimas amilolíticas). Su función es intervenir en un ciclo de retroalimentación negativa para reducir la síntesis del glucógeno. La malina también participa en la remoción de la glucógeno-sintetasa. Cuando se altera la función de alguna de estas proteínas, la acumulación de poliglucosanos produce los CL característicos de la EMPL.

Munive et al. (2005) sugieren que una mutación de la laforina puede ser la causa probable de la acumulación de poliglucosanos alrededor del núcleo de las neuronas y dendritas por falla en su transporte y degradación. La acumulación de poliglucosanos genera manifestaciones neurológicas diversas como síndrome demencial, epilepsia mioclónica progresiva, alteración cerebelosa y alteración de vías corticoespinales y extrapiramidales.

La alta concentración de poliglucosanos en las células neuronales las conduce a la muerte por apoptosis al no poder degradar el glucógeno en exceso. Debe considerarse que los mecanismos de procesamiento del glucógeno son necesarios e indispensables para el buen funcionamiento neuronal. Sin embargo, un error en el código genético puede conducir a fallas en el mecanismo molecular de eliminación de glucógeno en las neuronas, dando como resultado enfermedades poco comunes como la EMPL.

La acumulación de CL es más abundante en los órganos con un metabolismo de glucosa elevado: cerebro, corazón, hígado y músculo esquelético. En el sistema nervioso central, se encuentran principalmente en las neuronas, acumulándose alrededor del núcleo y en las dendritas (figura 1), pero no se presentan en los axones. Su tamaño va de 3 a 40  $\mu$  y a menudo ocupan todo el citoplasma. Tienen un centro denso y una periferia menos densa y se tiñen intensamente con la técnica de PAS (Núñez et al. 2008).

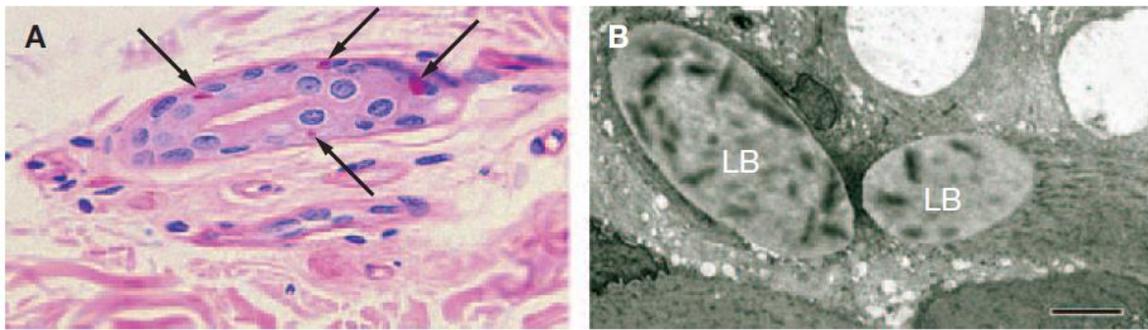


Figura 1.- Biopsia de un paciente con EMPL: (A) Tinción de PAS con cuerpos de Lafora marcados con las flechas. (B) glándulas apocrinas con cuerpos de Lafora (LB) observados en el citoplasma (Tomado de Striano et al. 2008).

La acumulación de CL en un número suficiente de dendritas alrededor de los diez años, es probablemente una causa importante del inicio y progreso de la epilepsia (Minassian 2002).

Solí (2004) sugiere que la patobiología de la enfermedad se debe a un trastorno funcional de la isoforma A de la laforina. La alteración de la actividad fosfatásica de la laforina es fundamental en la patogénesis de la enfermedad. En la figura 2 se exponen dos teorías que explican esta patogénesis.

La necesidad de mantener bajo control la síntesis de glucógeno mediante el complejo laforina-malina, refleja el importante papel que este complejo tiene para prevenir la acumulación de una molécula potencialmente peligrosa para las neuronas. La alteración de este sistema explicaría la acumulación del glucógeno en la EMPL.

El hecho de que el glucógeno induzca la apoptosis en las neuronas hace notar la relación ambivalente con el glucógeno ya que, por un lado, su acumulación en los astrocitos es benéfica y por el otro, si las neuronas lo almacenan en su interior se activa la apoptosis. En relación a los beneficios que tiene para las neuronas la

acumulación de glucógeno en astrocitos, se ha descrito que el incremento de este polisacárido en la glía tiene un efecto neuroprotector (Solís, 2004).

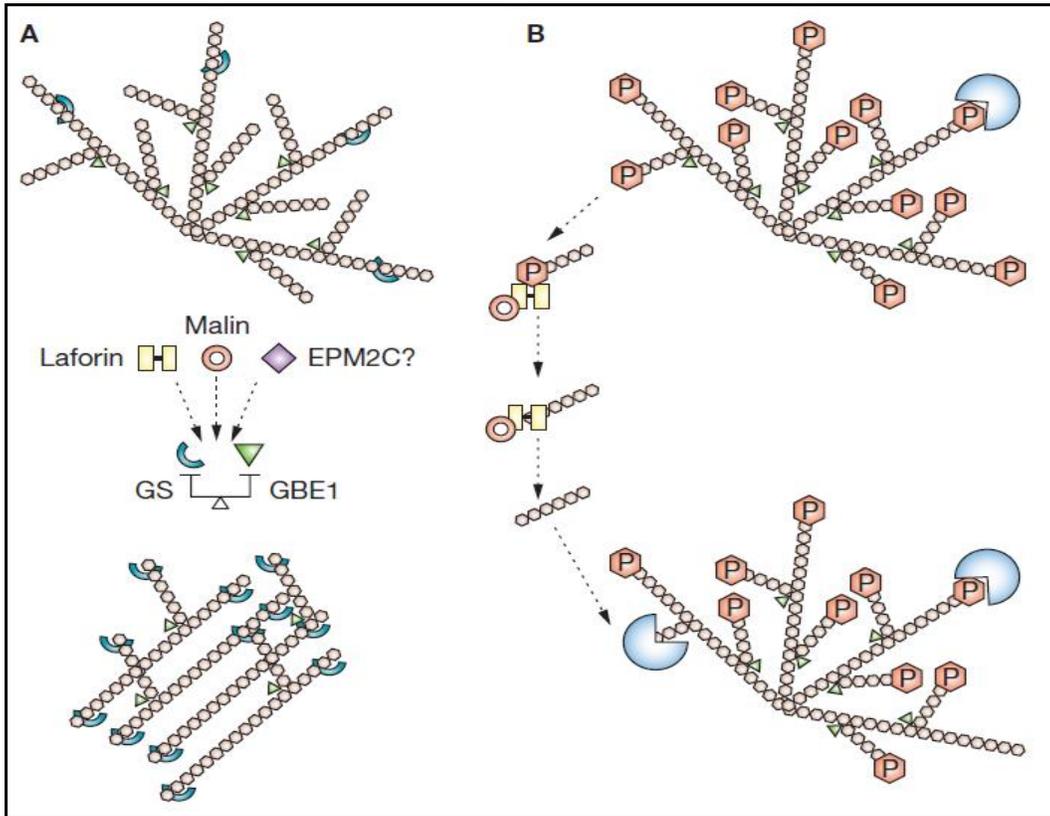


Figura 2.- Teorías de la patogénesis de los cuerpos de Lafora. (A) GS (azul claro) la cadena creciente de glucógeno se extiende en forma lineal. GBE1 (verde) las ramas de glucógeno se alinean, dando a la molécula su forma esférica. Si se interrumpe el balance entre la extensión y la ramificación, el glucógeno o los poliglucosanos se alteran. La laforina y la malina regulan el equilibrio de dos enzimas, impidiendo la formación de poliglucosano. (B) el glucógeno normalmente se fosforila lo que dificulta su degradación. La laforina (amarillo) desfosforila el glucógeno. A continuación, la laforina debe ser removida para activar el comienzo de su degradación, esto se logra mediante la malina (círculo rojo). Si la laforina o la malina no están presentes, el glucógeno no puede ser degradado y con el tiempo, pierde su estructura esférica, acumulándose como poliglucosanos que formarán los cuerpos de Lafora. Abreviaturas: GBE1, ramificación enzimática de glucógeno; GS, glucógeno sintetasa; P, fosfato. (Tomado de Striano et al. 2008).

## 2.5 Neurofisiología

Una de las principales características de la EMPL es su patrón electroencefalográfico, caracterizado por anormalidades difusas y alteraciones en las regiones posteriores. A medida que la enfermedad progresa, se observa un aumento de la actividad epiléptica y una mayor frecuencia de complejos de punta y onda asociados a las mioclonías progresivas.

Palencia (2000) describe a las mioclonías epilépticas como contracciones musculares rápidas originadas por una descarga proveniente del SNC y que se identifican por la correlación del EEG con la sacudida muscular; en el EEG se aprecian descargas de complejos de punta-onda y polipuntas bilaterales y sincrónicas, sensibles a la estimulación luminosa, que interrumpen un ritmo de base desorganizado y enlentecido.

Yen, Beyodoun y Drury (1991) reportaron un estudio longitudinal de 18 EEGs pertenecientes a cuatro miembros de una familia con EMPL confirmada mediante biopsia. Cada paciente fue producto de un matrimonio consanguíneo y en su adolescencia presentaron crisis mioclónicas progresivas, demencia y ataxia.

Los EEGs practicados precozmente presentaron una actividad de punta-onda semejante la que se observa en la epilepsia generalizada primaria y una lentificación de la actividad de fondo, típica de una epilepsia generalizada secundaria. Con el progreso de la enfermedad, se observó un incremento de la actividad epileptiforme y un cambio notable de los complejos punta-onda con marcado incremento de la frecuencia (de hasta 6-12 Hz) y mayor número de polipuntas de breve duración.

Dichos autores afirman que, contrariamente a otras formas de epilepsia generalizada secundaria, el EEG en la enfermedad de Lafora se caracteriza por un

incremento de la frecuencia de los complejos punta-onda a medida que la enfermedad progresa.

Andrade, Turnbull y Minassian (2007) reportan que las anomalías electroencefalográficas pueden observarse incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos. La actividad lenta de fondo y el ritmo alfa normal desaparecen con la progresión de la enfermedad. La respuesta foto convulsiva es común y se observa actividad epileptiforme anormal interictal tanto focal (específicamente en regiones occipitales), como generalizada. El deterioro de los mecanismos de inhibición cortical conduce a una hiperexcitabilidad que puede reflejarse como potenciales evocados visuales y somatosensoriales gigantes.

Aunque el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son esenciales en el abordaje diagnóstico, otros estudios pueden aportar información importante para identificar la EMPL.

Respecto a los estudios de imagen, Monaghan y Delanty (2010) refieren que el estudio de RMN puede no detectar diferencias volumétricas, mientras que la espectroscopia por resonancia magnética (E-RM) revela los cambios metabólicos en la corteza frontal, en los ganglios basales y en el cerebelo en pacientes con EMPL.

La E-RM indica una mayor afectación de los lóbulos frontales y un menor compromiso los lóbulos parietales, así como una disminución del cociente N-acetilaspártato (NAA) y creatinina (dos de los principales metabolitos neuronales) en lóbulos frontales, occipitales, cerebelo y ganglios basales.

Estos hallazgos se describen en la investigación de Pichiecchio et al. (2008), quienes realizaron E-RM en 5 pacientes con EMPL para evaluar los cambios metabólicos en las sustancia gris y blanca y determinar su posible correlación con el patrón de deterioro cognitivo que presentaban.

Para evaluar el deterioro cognitivo los autores utilizaron la Escala Wechsler de Inteligencia para niños (WISC-R), evaluaron las funciones ejecutivas con las subpruebas de diseño con cubos, flexibilidad mental con la subprueba de claves, y la fluidez verbal otorgando un tiempo establecido para la expresión de palabras, analizando los aspectos categóricos y fonéticos.

Todos los pacientes mostraron diferentes grados de deterioro cognoscitivo (CI promedio: 59; rango 48-84) con discrepancia significativa entre habilidades verbales (CIV promedio: 71; rango 64-96) y ejecutivas (CIE promedio: 52; rango 45-84). El valor promedio de discrepancia fue de 17 (rango: 12-25). Se reportó deterioro severo en el funcionamiento ejecutivo en todos los pacientes, con un perfil similar y fallas en los subtests afectados por tiempo, debido al marcado retardo ideo-motor. Mostraron mayor deterioro en habilidades de planeación que en habilidades de memoria. Además, la fluidez semántica se encontró más afectada que la fonética.

La correlación de los resultados anteriores con los de la E-RM confirmó el compromiso predominante de la corteza frontal (particularmente deterioro de la sustancia blanca frontal) en comparación con las regiones posteriores, con alteración significativa del nivel de NAA, que es un marcador de la pérdida neural y gliosis.

Dado que los reportes neuropatológicos evidenciaron CL en toda la corteza cerebral, sin daños a nivel axonal, Pichiecchio et al. (2008) sugieren que los cambios en la sustancia blanca podrían explicarse como una degeneración neuroaxonal secundaria, remarcada solo en las regiones más comprometidas. Además, confirman que la proporción de NAA/ml es el parámetro más sensible para detectar cambios metabólicos a nivel cerebral en la EMPL.

Finalmente, Monaghan y Delanty (2010) mencionan que la tomografía por emisión de positrones de pacientes con EMPL muestra una disminución del metabolismo de la glucosa, del flujo sanguíneo cerebral y del índice metabólico de oxígeno, especialmente en el cerebelo, y que el estudio con fluorodeoxiglucosa puede predecir la EMPL.

## 2.6 Estudios de caso

Alrededor del mundo, se presentan relativamente pocos casos de EMPL por lo que la mayor parte de las investigaciones publicadas se han enfocado primeramente en su origen a nivel genético y molecular, y en segundo término a la descripción clínica de casos que muestra su progresión característica. La mayoría de los reportes de caso comparten similitudes debido a las características y evolución propia de la EMPL.

Otaibi et al. (2003) describieron el caso de EMPL en una joven pakistaní de 16 años de edad quien presentó un rápido deterioro intelectual en un periodo de 6 meses. Inicialmente se le diagnosticó epilepsia mioclónica juvenil debido a la presencia de crisis mioclónicas y deterioro cognoscitivo leve por lo que inició tratamiento con valproato. Cuatro meses después, reingresó al hospital por presentar fiebre y crisis tónico-clónicas generalizadas. Neurológicamente se encontraba desorientada, con respuesta inconsistente a estímulos, severo enlentecimiento psicomotor, lenguaje perseverativo y ecolalia, lenta coordinación pero sin marcha atáxica. Manifestaba espasmos mioclónicos frecuentes en la cara, brazos y piernas. Permaneció durante 3 meses más en el hospital, con sacudidas mioclónicas persistentes y fiebre intermitente sin infección focal aparente.

Las pruebas genéticas fueron negativas para las mutaciones de los genes EPM2A y EPM2B, así como las biopsias de piel y músculo fueron negativas a CL, sin embargo, el diagnóstico pudo determinarse con microscopia electrónica mediante el análisis histológico de una muestra de cerebro obtenido por biopsia, dicho análisis demostró la presencia de CL en los somas neuronales y en las áreas postsinápticas de muchas dendritas. Aunque sus estudios de neuroimagen fueron normales, en la PET se identificó una disminución difusa del metabolismo de la glucosa, consistente con la atrofia cerebral observada en imagen de resonancia magnética.

Nagore Eguídanos et al. (2000) reportaron el caso de una paciente de 17 años ingresada al servicio médico con episodios repetidos de convulsiones tónico-clónicas, además de disminución de la agudeza visual, disminución progresiva de las funciones cognitivas y disminución en el rendimiento escolar. Su EEG mostró enlentecimiento progresivo con descargas de polipuntas. En la biopsia cutánea axilar se encontraron depósitos PAS positivos. La paciente falleció 18 meses después del diagnóstico debido a una infección respiratoria.

En un caso similar Erbay, Balci, Tomatir, Atalay y Gonollu (2003), describen el seguimiento a largo plazo de un paciente con EMPL, quien presentaba crisis repetitivas de mioclonías severas, convulsiones tónico-clónicas, ataxia, demencia y estado epiléptico refractario.

Su primer evento convulsivo se reportó a los 9 años de edad, tres años más tarde el evento se repitió, por lo que se inició tratamiento con carbamacepina y valproato, sin embargo en los siguientes 2 años las crisis se incrementaron a razón de una por mes por lo que se agregaron clonacepam y vigabatrina a su tratamiento. Se incrementó progresivamente la frecuencia de las crisis, mioclonías, ataxia y deterioro de la memoria hasta los 16 años, edad en que se le diagnosticó EMPL mediante biopsia de piel. Durante los siguientes tres años el número de crisis se incrementó a razón de 2 a 3 por semana. A la edad de 19 años, el paciente ingresó a la unidad de urgencias por presentar estatus epiléptico, se agregaron al tratamiento farmacológico valproato, clonacepam y fenitoína, sin embargo las crisis tónico clónicas no remitieron, por lo que se adicionaron midazolam y tiopental, finalmente el paciente falleció por sepsis, 68 días después de su ingreso a cuidados intensivos. La descripción de este caso muestra el carácter de mayor severidad y resistencia al tratamiento farmacológico de la EMPL.

Munive et al. (2005) reportaron en México, el caso de un niño de 13 años de edad con antecedentes heredofamiliares por rama materna de epilepsia tónica generalizada. Inició su padecimiento a los nueve años con síntomas de irritabilidad, a los diez presentó debilidad de las extremidades inferiores que le dificultaba la deambulaci3n. A los 11 años, manifestó debilidad de las extremidades superiores, temblor de intenci3n, marcha con base amplia de sustentaci3n, movimientos miocl3nicos y lenguaje lento; finalmente perdi3 las habilidades para leer y sumar y disminuy3 su capacidad atencional. Su EEG mostr3 alteraci3n cortico-subcortical generalizada y actividad paroxística caracterizada por puntas, ondas agudas y complejos punta-onda con focos independientes de predominio frontal bilateral y occipital izquierdo. Los estudios de neuroimagen (RMF) mostraron atrofia cortico-subcortical.

El deterioro neurol3gico del paciente fue progresivo, tuvo alteraci3n en la mecánica de la degluci3n, incapacidad de sedestaci3n, cuadriparesia espástica con hiperreflexia generalizada y lenguaje incomprensible, aunque mantenía contacto visual.

Finalmente, se confirm3 el diagn3stico de EMPL por biopsia axilar, sus preparaciones histol3gicas fueron positivas para la tinci3n de PAS diastasa resistente. El paciente requiri3 tratamiento con ácido valproico y clobazam, con un pron3stico de diez años de vida a partir del diagn3stico.

Por su parte, Unver et al. (2011) reportaron el caso de una joven de 17 años de edad que present3 crisis epilépticas, caídas recurrentes al caminar y amnesia. Tenía antecedentes de crisis febriles tónico-clónicas generalizadas. Inicialmente se le diagnostic3 epilepsia mioclónica juvenil por encontrarse múltiples complejos punta-onda en su EEG. Posteriormente, present3 disfunci3n cognoscitiva y labilidad emocional. En un EEG de seguimiento present3 sobreposici3n de actividad rápida y difusa con complejos punta-onda y paroxismos de ondas lentas en las regiones temporo-occipitales.

Como se describió anteriormente, la EMPL comparte síntomas de inicio similares a otras epilepsias mioclónicas benignas, lo que hace difícil diferenciarlas, tales como la edad de inicio y la presencia de mioclonías y crisis fotosensitivas, de tal forma que podría ser confundida con epilepsia mioclónica juvenil que suele ser más común. Sin embargo, en este caso la presencia de actividad lenta en el EEG, la resistencia a las drogas antiepilépticas, la presencia de otro tipo de crisis (visuales, parciales complejas o de ausencia) así como la rápida progresión del deterioro cognoscitivo condujeron al diagnóstico de enfermedad de Lafora.

En otro reporte, Baykan et al. (2005) documentaron el caso de cuatro hermanos con EMPL de comienzo tardío, entre los 17 y 21 años, hijos de padres consanguíneos en primer grado. En los cuatro pacientes, la enfermedad se inició con la aparición de mioclonías difusas, seguidas por dificultades cognoscitivas. Por más de 10 años, se dio seguimiento a tres de los cuatro hermanos, en los que la progresión fue más lenta y se preservaron por más tiempo las habilidades de la vida diaria y la interacción social. El estudio genético reveló la mutación homocigótica D146N en el gen EPM2B, esto apoya las hipótesis de que esta mutación puede asociarse con un fenotipo menos severo de la EMPL. En el examen neurológico se encontraron mioclonías espontáneas inducidas por movimiento intencional en extremidades y párpados, así como alteraciones del cerebelo. En el EEG se evidenció enlentecimiento severo de la actividad de fondo, así como actividad paroxística generalizada.

En 2006 Franceschetti et. al. reportaron el seguimiento de entre 3 y 7 años de 26 pacientes italianos con EMPL. En veinticuatro de ellos se preservaron las habilidades de la vida diaria y de interacción social. El resto mostraron limitaciones de moderadas a severas en estas áreas. Los autores refieren que el gen mayormente implicado en la EMPL en población italiana es el EPM2B. Encontraron también que 6 de los 17 pacientes con EPM2B pudieron seguirse durante 4 años, lo que implica una lenta progresión para este genotipo. Evaluaron

la progresión de la EMPL mediante una escala de discapacidad que ellos mismos construyeron, basada en las funciones mentales conservadas y en las habilidades de la vida diaria e interacción social preservadas. Describieron 4 grupos con diferentes grados de deterioro observados durante el tiempo de su seguimiento:

- 1) Deterioro cognoscitivo y motor leve, con interacción social y habilidades de la vida diaria preservadas.
- 2) Deterioro mental moderado, y limitación de actividades de la vida diaria e interacción social.
- 3) Deterioro mental y motor grave, con necesidad de ayuda para caminar y asistencia regular en actividades de la vida diaria e interacción social pobre.
- 4) Un paciente postrado en cama sin actividades de la vida diaria o interacción social.

## Capítulo 3. Presentación de casos

Se presentan los datos obtenidos en la evaluación neuropsicológica de dos pacientes con diagnóstico de EMPL, que acudieron durante el mes de agosto de 2011 al Servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”. Los datos de la historia clínica fueron proporcionados por ambos padres mediante una entrevista estructurada.

Se trata de dos hermanas de 16 y 11 años procedentes de Huatusco Veracruz, sin antecedentes de consanguinidad, pero con datos de endogamia positiva debido a las características de su localidad, ambas con un desarrollo psicomotor adecuado y buen rendimiento escolar hasta el inicio de su padecimiento.

### 3.1 Caso 1

DHR, paciente femenino de 16 años de edad con diagnóstico de epilepsia mioclónica progresiva. Tenía escolaridad de 2º grado de secundaria concluido y dominancia manual diestra, fue referida al servicio de neuropsicología para evaluar el nivel de sus funciones cognoscitivas por presentar un cuadro de deterioro cognoscitivo severo.

**Historia del padecimiento:** La paciente presentaba un desarrollo previo normal, con habilidades sociales, académicas y emocionales adecuadas hasta el inicio de su padecimiento que ocurrió en marzo de 2010. Inició con mioclonías y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas que continuaron en aumento en frecuencia e intensidad. Hacia octubre de 2010, evolucionó con deterioro neurológico clínico progresivo; en el periodo de diciembre de 2010 a enero de 2011 manifestó alucinaciones visuales y auditivas. En mayo de 2011 presentó hasta cinco crisis epilépticas en tres horas, por lo que fue hospitalizada en clínica privada, donde fue tratada con clonacepam.

El 26 de junio de 2011 ingresó al Servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE, donde se realiza exploración neurológica y se reporta en estado de alerta despierta, reactiva, orientada en persona, pero no en tiempo, ni lugar, con deterioro en la abstracción y en el juicio, además de presentar acalculia y dislexia. Se le realizó Minimental de Folstein (prueba de screening para detectar déficits cognoscitivos importantes) donde obtuvo una calificación de 16 puntos correspondiente a deterioro moderado.

**Antecedentes personales patológicos:** Cuenta con esquema de vacunación completo. Antes del inicio de la enfermedad, no se reportaron antecedentes personales patológicos de relevancia para el caso. En marzo de 2010 se le diagnosticó Epilepsia Mioclónica Progresiva probablemente de tipo Lafora.

**Antecedentes personales no patológicos:** Vive en casa propia que cuenta con todos los servicios intra y extradomiciliarios. Su familia nuclear está constituida por sus padres y dos hermanos de 19 y 11 años de edad, de los cuales ella ocupa la segunda posición (ver figura 3). Su padre se dedica a la docencia, su madre al hogar, su hermano es estudiante universitario y su hermana es estudiante de primaria.

El ingreso mensual familiar es de \$12,000. Se reportan buenos hábitos de higiene y dieta balanceada.

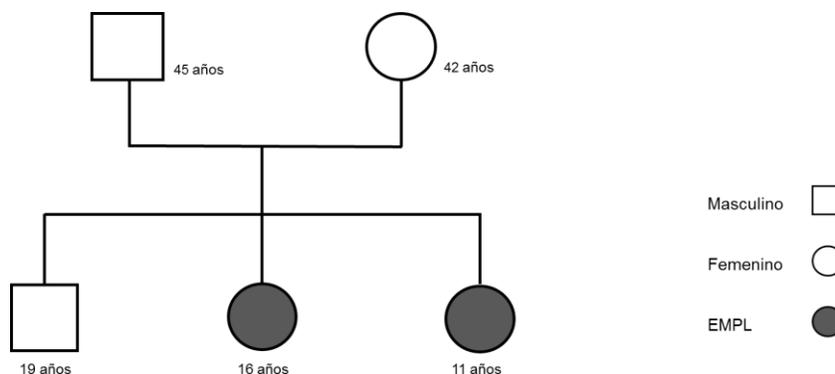


Figura 3. Estructura familiar de DHR (paciente de 16 años)

**Antecedentes heredo-familiares:** Tiene antecedentes heredo-familiares de migraña (madre) y epilepsia mioclónica progresiva (hermana menor). El resto negados.

**Antecedentes pre, peri y postnatales:** Es producto de la 2ª gesta de 3, fue embarazo deseado, normoevolutivo, con cuidados acordes. Nació a los nueve meses de gestación mediante cesárea programada. El peso al nacer fue de 3.500 kilogramos, se desconocen talla y APGAR.

**Historia del desarrollo:** No se refieren con precisión datos del tiempo en que adquirió los diferentes hitos del desarrollo, pero la madre indicó que se presentaron adecuados en tiempo y forma.

**Historia escolar:** Se reportó que tanto en nivel de educación primaria como en secundaria, obtuvo un excelente desempeño académico y una buena adaptación social.

**Tratamiento farmacológico:** Al momento de la evaluación se encontraba bajo tratamiento con los siguientes fármacos (tabla 3):

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>
<b>valproato de magnesio</b>	600 mg VO cada 12 horas
<b>levetiracetam</b>	1 gr VO cada 12 horas
<b>clonacepam</b>	2 gotas VO cada 8 horas
<b>paracetamol</b>	500 mg VO cada 8 horas en caso de dolor

Tabla 3.- Tratamiento farmacológico de la paciente DHR

## **Estudios médicos realizados:**

- EEG en vigila y sueño del 20 de junio 2011, donde se observa una mala integración del patrón de base, con predominio de actividad delta-theta de mediano voltaje, con pobre estructuración de elementos de sueño y frecuencia de actividad irritativa de polipuntas y complejos de polipunta-onda lenta de 500 a 800 ms, de distribución generalizada con predominio fronto-centro-temporal. Se observó mayor lentificación en comparación con EEG previo realizado en octubre de 2010.
- Tamiz metabólico (servicio de genética) del 27 de junio de 2011. Resultados: Banda acentuada en glicina, serina y ácido aspártico. Se solicita segundo tamiz ampliado con reporte pendiente.
- Resonancia Magnética de cráneo con gadolinio del 29 de junio de 2011, que muestra discreta atrofia cortical generalizada de predominio bifrontal.
- Valoración por cardiología del 04 de julio de 2011. Se refiere corazón estructuralmente normal, con zonas de depósitos con FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) del 70%
- Biopsia por sacabocado de 4 mm en región axilar izquierda (servicio de dermatología) del 05 de julio de 2011. No se determinan cuerpos de Lafora, por lo que no se confirmó el diagnóstico mediante esta prueba.
- SPECT cerebral del 08 de agosto de 2011 que muestra Hemisferios cerebelosos con adecuada perfusión. Hipoperfusión en lobulos frontal y parietal derechos. Ganglios basales y tálamo con perfusión adecuada. Conclusión: enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en sitios referidos.

**Aspectos emocionales y de personalidad:** Se indicó que previo a su enfermedad era una persona muy alegre y sociable, sin embargo sus padres tendieron a aislarla debido a su enfermedad. En la entrevista, se observó retraída con limitaciones para comunicar lo que piensa y lo que siente debido a que presenta disartria. Manifestó estrés y ansiedad al no poder realizar las actividades que se le requieren. Sin embargo, mostró una actitud cooperativa para la realización de su evaluación.

**Recreación y descanso:** Previo a su padecimiento se le describe como una persona sociable con muchas amigas, con quienes pasaba el tiempo libre. A la fecha de evaluación había dejado de realizar sus actividades sociales, pasa la mayor parte del día acostada y oyendo música. Duerme en promedio 10 horas por la noche, con su madre, ya que manifiesta miedo a dormir sola. Se reporta un sueño tranquilo.

### 3.1.1 Justificación y descripción de la prueba

Debido a que el servicio de neurología reportó un deterioro cognoscitivo severo y rápidamente progresivo, y al alto nivel de fatiga de la paciente al ser evaluada, se aplicó el *Neurobehavioral Cognitive Status Mental Examination –COGNISTAT-* (Kiernan, et al. 1998).

Este instrumento fue diseñado para proporcionar información breve del estado mental de personas hispanohablantes y para evaluar el funcionamiento intelectual en diferentes áreas cognoscitivas, en un tiempo de aplicación aproximado de 10 a 20 minutos. Está constituido por subtests independientes que evalúan cinco áreas:

- Lenguaje (espontáneo, comprensión, repetición y denominación)
- Habilidad constructiva
- Memoria
- Cálculo
- Razonamiento (analogías y juicio)

Cada área es evaluada por un ítem único de alto grado de dificultad, si en este ítem el paciente no obtiene la puntuación máxima, entonces se le aplica una serie de ítems de dificultad creciente.

De manera independiente evalúa también los procesos de atención, nivel de conciencia y orientación. Los resultados del *COGNISTAT* permiten formular un perfil de funcionamiento cognoscitivo. Aunque no se afectan por la edad, las subpruebas de construcción, memoria, semejanzas y juicio sí se afectan por los años de escolaridad. En comparación con otras pruebas como el MMSE, el *COGNISTAT* ha mostrado ser más sensible en la detección de alteraciones cognoscitivas. Se reporta un 43% de falsos negativos con el MMSE y solo de 7% con el *COGNISTAT*.

### 3.1.2 Resultados

El perfil obtenido en el *COGNISTAT* por la paciente DHR fue el siguiente:

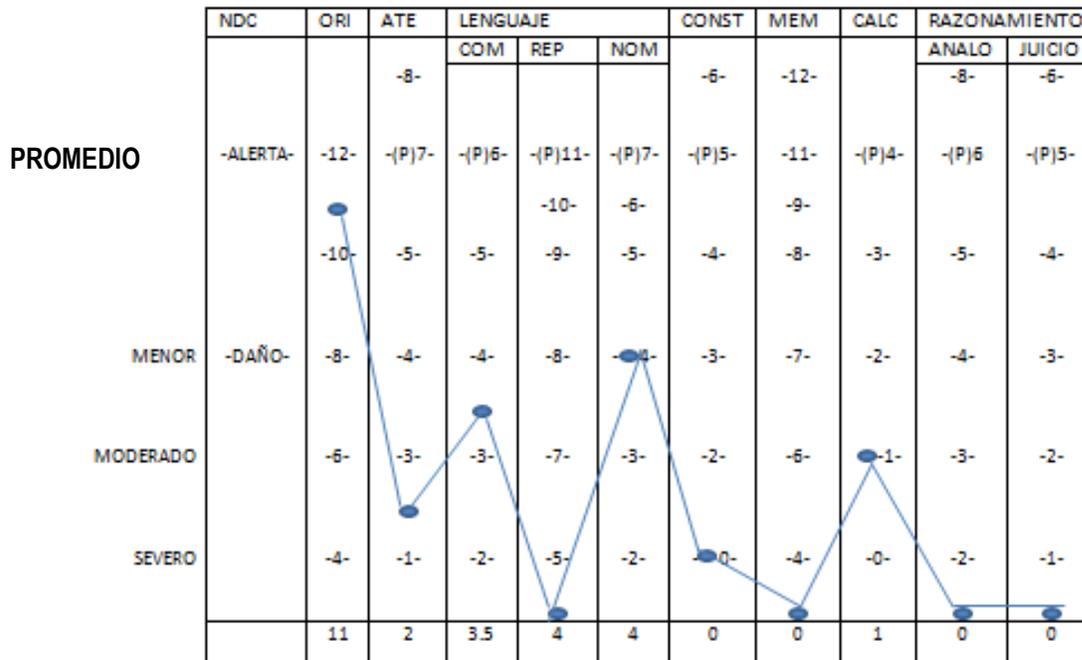


Tabla 4.- Perfil del estado cognoscitivo de DHR (NDC: nivel de conciencia; ORI: orientación; ATE atención; COM: comprensión; NOM: denominación; CONST: construcción; MEM: memoria; CAL: calculo; ANALO: analogías) que muestra un deterioro cognoscitivo severo.

#### Hallazgos neuropsicológicos

Es necesario resaltar que el tratamiento farmacológico para el control de las crisis, puede ocasionar síntomas secundarios que afectan su funcionamiento cognoscitivo, entre los cuales se encuentran, somnolencia, disminución de la capacidad de reacción, dificultades en la coordinación psicomotora y deterioro en las funciones ejecutivas.

### **Presentación y conducta**

Se trata de una adolescente de complejión y estatura adecuada a su edad, se presentó en adecuadas condiciones de higiene y aliño. Asistió a la evaluación acompañada de ambos padres, quienes tenían que sostenerla para caminar. Durante la evaluación se mostró cooperadora y con buena disposición.

### **Orientación**

Se mostró desorientada en las tres esferas, aun cuando no podía comunicar todos los datos con precisión debido a la disartria que presentaba, proporcionó su nombre, edad, país y fecha en que se encontraba.

### **Atención**

Se mostró retraída, su mirada se dirigía al piso, evitó el contacto visual, le costó trabajo mantener la atención; fue necesario hablarle fuerte y despacio, y repetirle las instrucciones para que pudiera entenderlas .

Su capacidad de atención selectiva fue limitada, en secuencias de números logró recordar hasta 4 cifras, pero no le fue posible recordar el orden de presentación.

### **Psicomotricidad**

Mostró un pobre control de sus movimientos, su marcha era vacilante y de pasos cortos con una postura inclinada hacia adelante y con ausencia de braceo. Presentó dificultad en la motricidad fina, pues aunque logró manipular objetos pequeños requirió de mucho tiempo y esfuerzo para realizarlo. Presentó rigidez, temblor atáxico y mioclonías persistentes tanto en extremidades inferiores como superiores.

### **Lenguaje expresivo**

Su lenguaje fue disártrico e hipofónico. Conserva el lenguaje automático, no se observaron parafasias y el contenido de su lenguaje espontáneo fue coherente. La repetición se encontró alterada debido a la disartria que presentaba, únicamente fue capaz de repetir palabras aisladas, o frases de tres a cuatro palabras, ya que

al exceder esa cantidad se le dificultaba repetir los estímulos, esto podría asociarse a problemas de memoria.

Con material visual pudo identificar y reconocer imágenes, sin embargo tuvo dificultades para encontrar el nombre de los objetos (anomias).

### **Lenguaje receptivo**

Se observó un pobre desempeño en tareas que requieren comprensión verbal, ya que no fue capaz de manejar material abstracto, ni de establecer relaciones lógico gramaticales.

Respecto al material audioverbal, no logró comprender el significado de oraciones largas y tuvo dificultad para seguir instrucciones tanto sencillas como complejas.

### **Memoria**

Presentó dificultades para almacenar, codificar y recuperar la información. En la memoria audioverbal a corto plazo, obtuvo puntuaciones inferiores que reflejaron incapacidad para retener estímulos auditivos presentados en ese momento.

Requirió de siete repeticiones del estímulo para lograr evocar completamente una lista de 4 palabras.

En el nivel de memoria verbal a largo plazo, dado que no fue capaz de consolidar la información, no pudo recuperarla.

### **Aritmética**

Presentó dificultades severas en la realización de operaciones aritméticas desde las más sencillas (sumas de 2 dígitos) hasta las más complejas, aun cuando identificó correctamente los números y los símbolos aritméticos.

### **Percepción**

Se observó una alteración severa de las habilidades de percepción de imágenes. Mostró reconocimiento de objetos siempre y cuando le fueran familiares y se presentaran aislados. Presentó deficiencias en las habilidades perceptivo-

manipulativas debido al temblor constante de sus manos y a las mioclonías. Fue incapaz de desempeñar tareas de viso-construcción.

### **Nivel de pensamiento**

Su nivel de pensamiento fue concreto. Aun cuando pudo denominar de forma correcta estímulos sencillos y concretos siempre y cuando le fueran familiares, no fue capaz de establecer relaciones apropiadas entre los objetos de uso común.

### **Funciones ejecutivas**

En general, las funciones ejecutivas se encontraron alteradas debido a un enlentecimiento severo en la velocidad de procesamiento que repercutió en todas las tareas que se le presentaron. Es necesario tomar en cuenta que este enlentecimiento puede deberse en parte, al efecto secundario del tratamiento farmacológico que recibía.

Es importante mencionar que la paciente se encontraba consciente de sus fallas, lo cual le generaba estrés y mayor dificultad para concentrarse.

### **3.1.3 Conclusión diagnóstica**

DHR presentó un deterioro cognoscitivo severo, como consecuencia de la epilepsia mioclónica progresiva al parecer de tipo Lafora. Manifestó la progresión típica de esta enfermedad: aparición entre los 12 y 17 años de edad, declive en el desempeño escolar, presencia de convulsiones y mioclonías generalizadas. La aparición temprana y evolución de disartria y ataxia durante el transcurso de la enfermedad y el deterioro progresivo de las funciones cognoscitivas (Solís, 2004), se relacionan con el desarrollo de una demencia progresiva que le ocasiona limitaciones en todas las áreas de funcionamiento, lo que señala un mal pronóstico. Además, los resultados del EEG con presencia de puntas, polipuntas y complejos polipunta-onda lenta son consistentes con los reportes de estudios de caso como los descritos por Palencia (2000) y Nagore Eguídanos (2000).

## 3.2 Caso 2

AHR paciente femenino de 11 años 6 meses de edad con diagnóstico de epilepsia mioclónica progresiva. Tenía escolaridad de 6º año de primaria y dominancia manual diestra. Fue referida al servicio de neuropsicología para evaluar el nivel de sus funciones cognitivas.

**Historia del padecimiento:** Inició su padecimiento en 2008, a la edad de 8 años. Presentó una vez al mes crisis parciales simples con síntomas psíquicos, la duración de las crisis era de 3 a 5 minutos por evento. Inicialmente fue tratada con valproato de magnesio, con cambio a vigabatrina lo que disminuyó la frecuencia de las crisis. Dos meses antes de la evaluación presentaba crisis convulsivas cada 15 días, un mes antes de la valoración, se agregaron mioclonías manifestadas como caídas de objetos de sus manos, además de presentar dificultades de abstracción. Ingresó al servicio de neurología el 28 de agosto de 2011, para ajuste de tratamiento y evaluación neuropsicológica, egresó el 2 de septiembre del mismo año, con diagnóstico de epilepsia mioclónica progresiva de tipo Lafora confirmado mediante biopsia de piel.

**Antecedentes personales patológicos:** Fue hospitalizada en agosto de 2009, por presentar crisis convulsivas. Se refiere un episodio de desorientación y posteriormente atonía, un mes después presentó un nuevo episodio de crisis convulsivas. Otros antecedentes negados.

**Antecedentes personales no patológicos:** Vive en casa propia que cuenta con todos los servicios intra y extradomiciliarios. Su familia está constituida por sus padres y dos hermanos de 19 y 16 años, de los cuales ella ocupa la tercera posición (Figura 4). Su padre de 45 años se dedica a la docencia y su madre de 42 años se dedica al hogar, su hermano es estudiante universitario, su hermana interrumpió sus estudios de secundaria por enfermedad. Se reportan buenos hábitos de higiene y dieta balanceada.

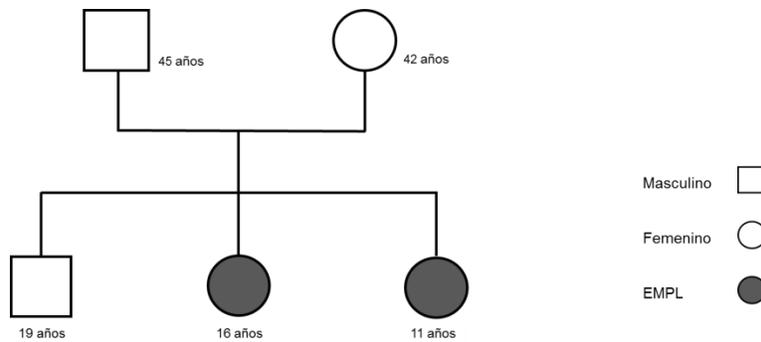


Figura 4. Estructura familiar de AHR (paciente de 11 años)

**Antecedentes heredo-familiares:** Tiene antecedentes heredo-familiares de migraña (madre) y hermana mayor con epilepsia mioclónica progresiva probablemente de tipo Lafora diagnosticada en marzo de 2010, en tratamiento. El resto negados.

**Antecedentes pre, peri y posnatales:** Es producto de embarazo deseado, normoevolutivo, con cuidados acordes. Se trata de la 3ª gesta de 3, nacida a los nueve meses de gestación por cesárea programada, sin complicaciones. El peso al nacer fue de 3.500 kilogramos, la madre no recuerda ni talla ni Apgar.

**Historia del desarrollo:** La madre refiere que los hitos del desarrollo motor, de control de esfínteres y del lenguaje se presentaron adecuados en tiempo y forma. Así, presentó sostén cefálico y fijación de la mirada a los 3 meses de edad, sedestación a los 6 meses, gateo a los 7 meses, a los 9 meses se sostuvo en pie, caminó a los 12 meses, consiguió subir y bajar escaleras a los 15 meses y el control de esfínteres lo presentó a los 2 años de edad.

**Historia escolar:** Se reportó como una niña inteligente con buenas habilidades escolares, y un excelente promedio en la escuela. Mantenía una buena relación con sus compañeros y maestros. Se refiere que se exigía mucho y se esforzaba por realizar un buen trabajo escolar.

### **Estudios médicos realizados:**

- EEG realizado en agosto 2009, en donde se observan crisis convulsivas.
- Resonancia magnética en julio 2011 con resultados dentro de lo normal.
- En julio 2011, biometría hemática, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación normales.
- Biopsia de piel profunda en julio 2011 donde se confirma la presencia de cuerpos de Lafora.

**Tratamiento farmacológico:** Al momento de la evaluación se encontraba bajo tratamiento farmacológico con vigabatrina (750 mg VO cada 12 horas) y ácido valproico (200 mg VO cada 18 horas).

**Dinámica familiar:** Debido al padecimiento de la hermana mayor, la madre ha experimentado estrés y depresión, el padre lo afronta con mayor fortaleza, mientras que AHR refiere sentimientos de culpa ya que fue ella la primera en manifestar crisis epilépticas, además de sentimiento de falta de atención ya que la madre se enfocó en buscar solución a los problemas de salud de la hermana mayor que sufrió una sintomatología mucho más severa.

**Aspectos emocionales y de personalidad:** Se trata de una niña sociable y de buen carácter, mantenía una buena relación con sus padres y hermanos. Mostraba buena disposición hacia las tareas escolares o hacia los procedimientos médicos requeridos. Ante la evaluación neuropsicológica mostró interés en todas las actividades y se esforzó por realizar una buena ejecución.

**Recreación y descanso.-** Se reportan buenos hábitos de sueño, duerme en promedio 8 horas con un sueño tranquilo, disfruta jugar básquetbol y juegos de mesa, le gusta salir a caminar por la tarde.

### 3. 2. 1 Justificación y descripción de la prueba

Debido a los reportes acerca del deterioro progresivo de las habilidades cognitivas en la epilepsia mioclónica y a los antecedentes heredofamiliares (hermana con EMPL), se aplicó la *Escala Wechsler de Inteligencia para niños WISC-IV* (Wechsler, 2007) con la finalidad de conocer el perfil de sus funciones cognitivas, así como su coeficiente intelectual (CI).

La *Escala Wechsler de Inteligencia para niños WISC-IV*, es un instrumento clínico que proporciona subpruebas y puntuaciones compuestas que representan el funcionamiento intelectual en dominios cognoscitivos específicos (es decir, Índice de comprensión verbal, Índice de razonamiento perceptual, Índice de memoria de trabajo e Índice de velocidad de procesamiento), así como una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual general de un niño (CI total).

Se administra de manera individual a niños y adolescentes en un rango de edad de 6 a 16 años 11 meses, en un tiempo aproximado de aplicación de 2 horas 30 minutos.

Consta de 15 pruebas 10 básicas y 5 suplementarias (opcionales) organizadas en cuatro índices (CV, RP, MT y VP) y en un CI total, representadas por medio de índices compuestos de la siguiente manera: valores promedio (80 a 119), superior al promedio (120 a 129), muy superior al promedio (130 y mayor), inferior al promedio (70 a 79) y extremadamente bajo (69 y menor).

### 3.2.2 Resultados

Las puntuaciones del *WISC-IV* obtenidas por AHR se muestran en la tabla 5:

	<b>Puntuación Escalar</b>	<b>Índice</b>	<b>Intervalo de Confianza</b>	<b>Percentil</b>	<b>Categoría</b>
<b>Comprensión verbal</b>	25	91	85-98	27	Promedio
<b>Razonamiento perceptual</b>	36	112	103-119	79	Promedio
<b>Memoria de trabajo</b>	13	80	74-89	9	Promedio bajo
<b>Velocidad de procesamiento</b>	14	83	76-94	13	Promedio bajo
<b>Escala total</b>	88	90	85-95	25	Promedio

Tabla 5. Puntuaciones, índice, intervalo de confianza, percentil y categoría correspondientes a las escalas del *WISC-IV* obtenidas por AHR.

El CIT de la paciente no pudo ser interpretado debido a que hubo demasiada variabilidad entre los resultados de los cuatro índices que constituyen dicho CIT, sin embargo, como su rendimiento en Comprensión verbal (91) y en Razonamiento perceptivo (112) fue similar, con estos índices pudo obtenerse el Índice de Aptitud General (ICG). Este índice difiere del CIT en que no está influido directamente por el rendimiento de la paciente en los otros dos índices.

El ICG obtenido por AHR fue de 84, puntuación que se interpreta como nivel de inteligencia general promedio bajo / punto débil normativo. Este ICG se sitúa en el percentil 15.

Los puntajes más bajos obtenidos por AHR, se localizaron en las escalas de memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, cuyas puntuaciones índice la sitúan en la categoría de promedio bajo (figura 5).

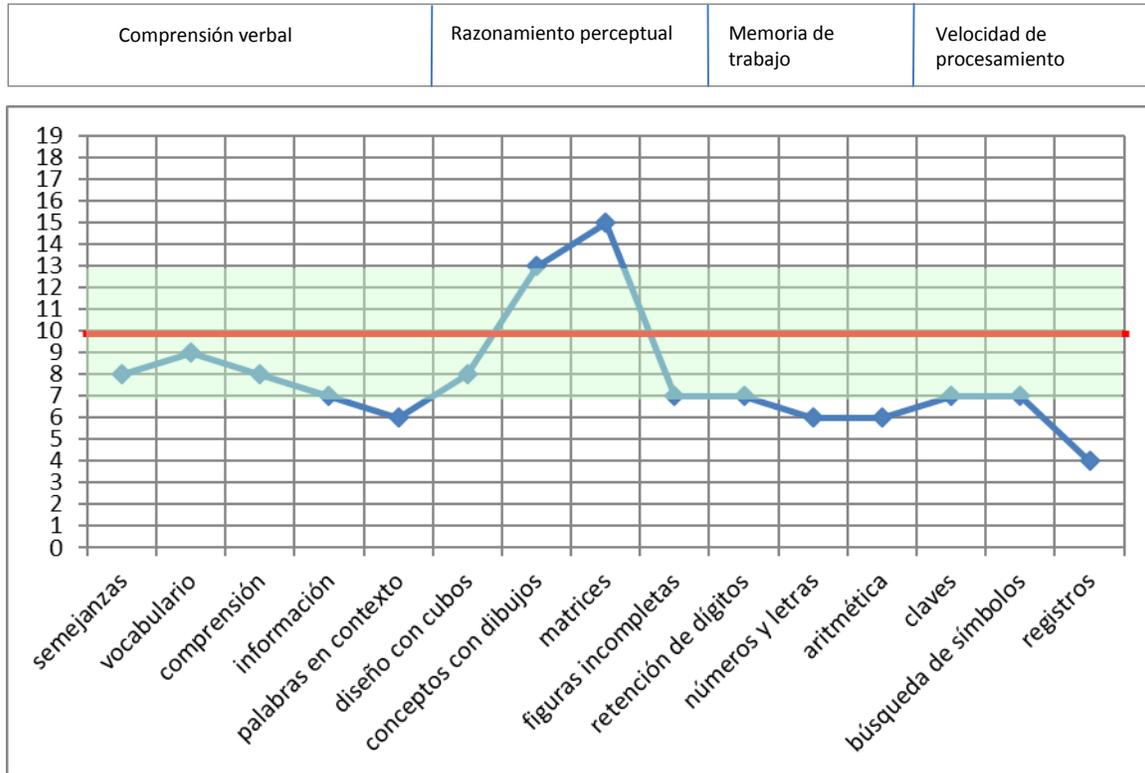


Figura 5. Perfil de puntuaciones escalares obtenidas por AHR de las diferentes subpruebas del WISC-IV

AHR presentó un bajo desempeño en las subescalas de palabras en contexto, sucesión de números/letras, aritmética y registros, por lo que se infiere que tiene dificultad en tareas que implican capacidad de razonamiento, capacidad para aprender y retener información de manera inmediata y usarla en un tiempo corto, también es deficiente para manipular números y letras según un criterio de ordenación, y para el manejo de operaciones aritméticas y cálculo mental. Las puntuaciones en las pruebas de aritmética y de números y letras, indican que el proceso de atención está afectado.

## **Hallazgos neuropsicológicos**

### **Presentación y conducta**

La evaluación se realizó en la cama de la paciente del área de hospitalización del CMN. Ante la evaluación AHR mostró buena disposición y cooperación. AHR era una niña con complexión y estatura acorde a su edad y estaba en adecuadas condiciones de higiene y aliño.

### **Atención**

Atención selectiva: Permaneció atenta a las instrucciones que se le dieron. Pasó por alto estímulos irrelevantes a pesar de haber muchos distractores a su alrededor. Sin embargo, en la ejecución de pruebas que demandaron atención sus resultados fueron deficientes.

Atención sostenida: Fue capaz de permanecer atenta a las tareas durante el tiempo de evaluación.

### **Psicomotricidad**

Mostró un control adecuado del movimiento, tanto grueso como fino, manipuló los estímulos (como cubos de madera o lápiz) sin dificultad. Su marcha no presentó problemas aparentes. Sin embargo, es necesario tomar en cuenta que por las mioclonías se refiere que se le caen los objetos, lo que no se observó durante la evaluación.

### **Lenguaje expresivo**

Su articulación y producción del lenguaje fueron adecuadas, tuvo un nivel de vocabulario esperado para su edad.

El lenguaje automático estaba conservado, no presentó parafasias y el contenido de su lenguaje espontáneo era coherente. Su repetición y denominación de objetos fueron adecuadas.

### **Lenguaje receptivo**

Su nivel de comprensión fue adecuado para su edad, sin embargo tuvo dificultades en el manejo de material abstracto y para establecer relaciones lógico-gramaticales, esto pudo observarse en su desempeño en la subprueba de palabras en contexto, donde obtuvo una puntuación más baja de la esperada, dicha subprueba consiste en identificar objetos o conceptos escondidos tras pistas aportadas verbalmente.

### **Memoria**

Su memoria verbal a largo plazo fue adecuada y le permitió recurrir al material almacenado para dirigir sus respuestas.

En la memoria audioverbal a corto plazo fue capaz de retener hasta 5 dígitos.

Su memoria visual a largo plazo se encontró en el límite inferior como se observó en la subprueba de figuras incompletas.

A corto plazo la memoria visual también se vio alterada afectando su desempeño en las subpruebas de claves y búsqueda de símbolos con puntuaciones en el límite inferior.

### **Aritmética**

Manejó adecuadamente operaciones sencillas (suma y resta), pero mostró pocas habilidades en la realización de operaciones aritméticas más complejas, aun cuando identificó correctamente los números y los símbolos aritméticos.

### **Percepción**

El reconocimiento visual de objetos fue adecuado, mostró buena percepción, reconocimiento e integración de estímulos visuales y auditivos, sin problemas de denominación, proporcionando respuestas coherentes. En tareas de visopercepción mostró el desempeño esperado para su edad.

### **Nivel de pensamiento**

Mostró un nivel de pensamiento concreto, y aun cuando consiguió responder con base en el sentido común y reconocer demandas sociales y de reglas de conducta, presentó dificultades para realizar tareas que requerían abstracción y razonamiento lógico como adivinanzas.

Presentó problemas para establecer relaciones apropiadas entre objetos de uso común.

### **Funciones ejecutivas**

Las áreas en la que obtuvo una puntuación más baja fueron velocidad de procesamiento y memoria de trabajo, áreas implicadas en el funcionamiento ejecutivo. Esto sugiere problemas de planeación de estrategias para llegar a un fin y de flexibilidad cognoscitiva.

La limitación en la memoria de trabajo se manifestó en su baja capacidad para mantener en mente la información con el fin de dar una respuesta adecuada, lo cual se observó en la tarea de repetición de dígitos en orden inverso, donde solo pudo procesar 3 dígitos. La disminución en la velocidad de procesamiento se mostró en las puntuaciones obtenidas en las subpruebas de registros y búsqueda de símbolos, que se encontraron por debajo de lo esperado para su edad. La paciente mostró buen control de la inhibición y de la impulsividad.

Su capacidad de juicio social se situó dentro de lo esperado, sus resultados en la subprueba de comprensión indican que hace buen empleo del sentido común, y tiene un conocimiento adecuado de las normas convencionales de conducta.

En lo que se refiere a su capacidad de abstracción, aunque tuvo algunas dificultades en la subprueba de semejanzas, lo que sugiere problemas para seleccionar y verbalizar relaciones apropiadas entre dos o más conceptos, su puntuación se encontró dentro de lo esperado. Sin embargo, en la subprueba de palabras en contexto su puntuación fue muy baja lo que indica problemas en su capacidad para la integración y síntesis de la información.

Otra subprueba en la que su puntuación se encontró en el límite inferior fue búsqueda de símbolos, lo que implica una capacidad de planeación limitada, que le impide priorizar la información y generar una buena estrategia para lograr un objetivo.

### **3. 2. 2 Conclusión diagnóstica**

El Coeficiente Intelectual de AHR no pudo ser calculado debido a la gran variabilidad entre los resultados de los índices que constituyen la prueba. Sin embargo, se obtuvo un Índice de Aptitud General (ICG) de 84, que ubicó su nivel de inteligencia general en la categoría promedio bajo, esto sugiere que aun cuando su desempeño puede situarse dentro del promedio de niños de su edad, se coloca en el nivel más bajo.

Con los resultados de la prueba y el análisis de los procesos, se concluye que su punto fuerte fue la capacidad de procesamiento visual. Ella fue capaz de analizar e integrar de manera eficaz la información visual abstracta, así mismo, al analizar la información visual puede formar conceptos no verbales de manera adecuada.

Por otro lado, su funcionamiento cognoscitivo presentó un déficit importante en tareas que requieren memoria de trabajo, ya que tiene dificultades para conservar temporalmente la información y poder utilizarla de manera inmediata con un fin específico, este proceso se ve afectado por los problemas atencionales que presenta.

Específicamente en tareas de cálculo fue capaz de realizar operaciones concretas sin problema, pero cuando éstas aumentan en complejidad, fallaba al realizarlas por los problemas de memoria de trabajo que presenta.

En conclusión se encontraron deficiencias cognoscitivas en grado leve, con una importante alteración en la velocidad de procesamiento, asociadas a la epilepsia mioclónica progresiva, que como ha sido reportado se manifiesta por el declive del funcionamiento cognitivo.

## Capítulo 4. Discusión y conclusiones

La EMPL es producto de un defecto genético que tiene por consecuencia fallas en los mecanismos moleculares de eliminación del glucógeno en las neuronas, lo cual produce muerte neuronal. Las implicaciones a nivel cognoscitivo que tiene la EMPL son, en general, muy severas y conducen hacia un cuadro demencial degenerativo y progresivo.

En el caso de las pacientes de este trabajo, al parecer la edad de aparición de los síntomas tuvo una relación con la evolución de la enfermedad, aun si la enfermedad se presenta en hermanas. Así, se puede establecer una diferencia entre la aparición tardía y la evolución acelerada así como un deterioro neurológico y cognoscitivo más severo en el caso 1, mientras que en el caso 2 la aparición de los primeros síntomas fue en una edad más temprana y la evolución de la enfermedad fue más lenta y el deterioro menos marcado. Es importante tomar en cuenta que la diferencia antes mencionada podría deberse al tipo de alteración genética que pudiera estar implicado en cada caso, sería relevante determinar si se trata del mismo gen alterado, pues la lenta progresión de los síntomas en el caso 2 sugiere la implicación del gen EPM2B (asociado a deficiencias menos severas) tal como fue descrito por Gomez-Abad et al. (2005) y Franceschetti et al. (2006), y posiblemente en el caso 1 se pudiera asociar a la mutación en el gen EPM2A en el que se ha reportado una progresión más severa y discapacitante a corto plazo. Lamentablemente, en ninguno de los casos se realizó estudio genético.

Por otro lado, aunque se realizó biopsia de tejido axilar a ambas pacientes solo en el caso 2 se obtuvo la presencia de CL, es decir diagnóstico de EMPL. Aunque en el caso 1 la biopsia fue negativa, la evolución de los signos neurológicos y cognoscitivos así como los signos electroencefalograficos sugirieron el diagnóstico de EMPL.

Como se demuestra en el reporte de Otaibi et al. (2003), no en todos los casos las biopsias de piel y músculo son positivas a CL, en el caso que ellos reportan estas pruebas fueron negativas y fue necesario realizar una biopsia cerebral para obtener el diagnóstico demostrando la presencia de CL en los somas neuronales y en las áreas postsinápticas de muchas dendritas.

En cuanto al patrón electroencefalográfico reportado en la literatura, en el caso 1, los resultados describieron la presencia de polipuntas y complejos polipunta-onda lenta generalizados con predominio fronto-centro-temporal, con una mayor lentificación conforme progresaba la enfermedad, tal como fue reportado en pacientes de características similares en edad y evolución del trastorno, por Unver, Demirkesen y Uysal (2011) y Nagore Eguídanos, (2000).

Como se mencionó, la mayoría de los estudios sobre la epilepsia mioclónica progresiva tipo Lafora se han enfocado en la anatomía patológica, los mecanismos moleculares implicados en la EMPL, o por la descripción de la progresión de los signos neurológicos o del EEG de esta enfermedad. Sin embargo, se ha descuidado la descripción del área neuropsicológica, es decir cómo la progresión de la enfermedad afecta el funcionamiento cognoscitivo, y si es que la aparición de síntomas cognoscitivos también se caracteriza por un evolución definida, o algún patrón característico. Además faltan reportes en la literatura acerca de cuáles podrían ser las medidas de tratamiento o intervención para mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen y de sus cuidadores.

Estos dos casos presentan la evolución y síntomas clínicos típicos de la EMPL y permiten estudiar la expresión neuropsicológica de esta enfermedad, sin embargo, es necesario tomar en cuenta las limitaciones a las que estuvo sujeta la evaluación, pues ésta se limitó en el caso 1 a una sesión programada y en el caso 2 a dos sesiones que fueron llevadas a cabo mientras la paciente se encontraba hospitalizada. Una vez que la segunda paciente fue dada de alta los padres

tomaron la decisión de no someterlas a más estudios, decisión que fue respetada, lo cual impidió darles seguimiento.

En el caso 1 la evaluación evidenció un deterioro global de las funciones cognitivas. Así, procesos que habían sido consolidados se perdieron en un periodo de tiempo muy corto. Aunque los síntomas más evidentes fueron las alteraciones motoras que limitaban su movimiento y expresión, cabe mencionar que ella ha sido consciente de su deterioro, por lo que es importante tomar en cuenta la afectación emocional.

En la paciente 2, las característica más relevante fue la lenta progresión de la enfermedad, es decir, el periodo prolongado de tiempo entre la aparición de los primeros síntomas a los 8 años y la aparición de síntomas como las mioclonías 3 años después, sin embargo, a pesar de presentar déficit cognoscitivos importantes, sus alteraciones eran discretas y ella las compensa de forma efectiva, al grado que en el momento de la evaluación continuaba siendo funcional.

Para ambos casos, los resultados de la evaluación neuropsicológica mostraron alteración del funcionamiento ejecutivo específicamente en la atención, memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. Esto podría sugerir la implicación de alteraciones de la corteza frontal como consecuencia de las crisis, que dan como resultado déficit del funcionamiento ejecutivo, tal como fue sugerido por Monaghan y Delanty (2010) al encontrar en los estudios de E-RM de pacientes con EMPL una mayor afectación de los lóbulos frontales. Es importante tomar en cuenta que las alteraciones en estas áreas del funcionamiento cognoscitivo pudieron ser determinadas en cierta medida por los polifármacos bajo los cuales se encontraban las pacientes al momento de la evaluación.

Las recomendaciones que se dieron a los padres como apoyo al tratamiento fueron entre otras, continuar con el seguimiento neurológico debido al carácter

progresivo de la enfermedad y al control farmacológico que requiere. Se sugirió apoyo y orientación psicológica para los miembros de la familia, con el fin de ayudarlos a afrontar la situación de las pacientes, así como apoyo psicopedagógico en el caso 2 quien al momento de la evaluación continuaba con su rutina escolar y familiar de manera funcional a pesar de los síntomas manifestados.

Se recomendó apoyarlas con ejercicios de estimulación y técnicas de rehabilitación muscular en el caso 1 en la medida de sus posibilidades pues durante la entrevista se refirió que ella prácticamente no realiza ninguna actividad ni se ejercita debido a sus limitaciones motoras, y para el caso 2, con el fin de aminorar o retardar la aparición de síntomas. También se recomendó realizar actividades que estimulen su capacidad de razonamiento y sus habilidades de memoria, tales como resolución de rompecabezas, acertijos y problemas numéricos.

Finalmente podemos concluir que el reporte de estos casos contribuye a conformar la epidemiología y la caracterización clínica de esta enfermedad, que hasta el momento se considera muy rara. Cabe mencionar que en nuestro país el número de casos reportados es incierto, tanto por lo difícil que resulta acceder a las pruebas de diagnóstico como porque -como se dijo en un principio- la EMPL suele ser confundida con EMP juvenil, por lo que su diagnóstico puede ser establecido cuando la enfermedad se encuentra ya en una fase muy avanzada y es poco lo que puede ofrecerse a los pacientes, aun así en esta revisión pudo constatar la presencia de por lo menos 9 casos incluyendo los dos que presentamos en esta investigación, considerando lo poco común de esta enfermedad y la baja prevalencia a nivel mundial, es notable y significativo el número de casos encontrado hasta ahora en México.

Hasta el momento continúan sin conocerse las causas de la falla o error genético que ocurre en la EMPL y por lo tanto el tratamiento adecuado para la enfermedad,

la investigación molecular y los reportes clínicos pueden contribuir a la descripción más exacta del cuadro sintomático y su evolución. Al acercarnos más a las causas y consecuencias de esta enfermedad, estaremos acercándonos también a un posible tratamiento, que si bien puede no eliminar la enfermedad, podría ayudar a retrasar algunos síntomas cognoscitivos trabajando de manera importante sobre la condición de deterioro progresivo de ésta.

En lo que respecta al campo de la neuropsicología conocer los déficits cognoscitivos, cómo se presentan y progresan dará mayores herramientas para trabajar en la evaluación y desarrollar estrategias de intervención y rehabilitación, con miras a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

## Referencias

- Acharya, J.N., Satischandra, P., Asha, T., Shankar, S.K. (1993) Lafora's disease in south India: a clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia*. 1993 (34): 476-87.
- Andrade, D. M., Turnbull, B. A. y Minassian, B. A. (2007). Lafora disease, seizures and sugars. *Acta Myologica*. XXVI: 83-86
- Baykan, B., Striano, P., Gianotti, S., Bebek, N., Gennaro. E., Gurses, C., Zara, F. (2005) Late-onset and Slow-progressing Lafora Disease in Four Siblings with EPM2B Mutation. *Epilepsia*. (46):1695-1696
- Bender, J. E., Morales, L., García, I., García, M. E. (2006) Evaluación clínica pre y posquirúrgica de pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal. Estudio preliminar. *Revista Mexicana de Neurociencias*. (7): 112-119.
- Campos, J. & Campos, S. (2004). Neuropsicología y epilepsia. *Revista de Neurología*. 39 (2): 166-177.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. (22): 489-501
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. (30): 389-99
- Erbay, H., Balci, C., Tomatir, E., Atalay, H., y Gonullu, M. (2003). Refractory Status Epilepticus in Intensive Care Unit: A Case of Lafora Body Disease. *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine*. 2 (6)
- Espinosa, J.P., (2001) Propuestas actuales de clasificación de las epilepsias y Síndromes epilépticos. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2 (5): 273-279

- Fisher, R.S, Emde Boas W., Blume W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. y Engel, J (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. (46): 470-472.
- Franceschetti, S., Gambardella, A., Canafoglia, L., Striano, P., Lohi, H., Gennaro, E., Ianzano, L., Veggiotti, P., Sofia, V., Biondi, R., Striano, S., Gellera, C., Annesi, G., Madia, F., Civitelli, D., Rocca, F. E., Quattrone, A., Avanzini, G., Minassian, B., Zara, F. (2006) Clinical and Genetic Findings in 26 Italian Patients with Lafora Disease. *Epilepsia*. (47): 640-643
- Gomez-Abad, C., Gomez-Garre, P., Gutierrez-Delicado, E., Saygi, S., Michelucci, R., Tassinari, C. A., Rodriguez de Cordoba, S. and Serratosa, J. M. (2005). Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology*. 64: 982-6.
- González, R., García, D. y Hernández, M. (2011) Trabajo de investigación Intervenciones de enfermería en personas con Lafora. *Enfermería Neurológica (Mex) INNN*. (9) 3:132-136
- Kiernan, R., Mueller, J., Langston, W. (1998). Manual para COGNISTAT- Neurobehavioral Cognitive Status Mental Examination - Versión español. Fairfax, (USA). The Northern neurobehavioral Group, INC.
- Kwan, P., Brodie, B.J. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 342: 314-319
- Martínez, A., López, V., Serratosa, J.M., Gutiérrez, M., Gómez, P., Arcas, J., Tendero, A., Roche, C., Pérez, B. (2002) Enfermedad de Lafora. Confirmación diagnóstica por genética molecular de un nuevo caso. *Revista de neurología*. (2): 117-120
- Minassian, B. A. (2001) Lafora's Disease: Towards a Clinical, Pathologic, and Molecular Synthesis. *Pediatric Neurology*. (25): 21-29

- Minassian, B. A. (2002) Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosan bodies: Lafora Disease. *Revista de neurología*. (89): 199-210
- Monaghan, T. S., Delanty, N. (2010) Lafora disease: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 24 (7): 549-561
- Munive, L., Rodríguez, R., Ruíz. (2005) Enfermedad de Lafora: utilidad de la biopsia de piel en enfermedades neurodegenerativas. *Acta pediátrica de México*. (26): 44-47
- Nagore Eguídanos, E., Motilla, J. M. S, Llabata, J. M. S., Martínez, A. P., Boniche, A. A. (2000) Casos clínicos: Enfermedad de Lafora. *Actas dermosifiliográficas*. (91): 517-520
- Núñez, C., Elso, M. J., Armijo, M., Ramírez, D., Cartier, L., (2008) Epilepsia de Lafora. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*. (2):134-139
- Otaibi, S., Minassian, B., Ackrley, C., Logan, W., Weiss, S., (2003) Unusual presentation of Lafora`s Disease. *Journal of Child Neurology*. (18): 7
- Palencia, R. 2000 Epilepsias mioclónicas en la infancia. *Revista de Neurología*. 30 (Supl 1): S15-S24.
- Pichiecchio, A., Veggiotti, P., Cardinal, S., Longaretti, F., Poloni, G. U. y Uggetti, C. (2008). Lafora Disease: Spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. *European Journal of paediatric neurology*. (12): 342-347.
- Quet, F., Preux, P., Huerta, M., Ramírez, R., Abad, T., Fragoso, G., Morales, J., Siutto, E. y Fleury, A. (2011) Determinig the burden of neurological disorders in populations living in tropical áreas: who would be questioned? Lessons from a Mexican rural community. *Neuroepidemiology*. (36): 194-203.

- Secretaría de Salud, CENETEC, México (2015) Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto en primer y segundo nivel de atención. Resumen de evidencias y recomendaciones: Guía de práctica clínica.
- Shahwan, A., Farrell, M., Delanty, N. (2005) Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol.* (4): 239–48
- Solís, V. (2004) Epilepsia mioclónica progresiva tipo Lafora y los casos diagnosticados en Costa Rica. *Revista de biología tropical.* (3): 571-584
- Striano, P., Zara, F., Turnbull, J., Girard, J. M., Ackerley, C. A., Cervasio, M., De Rosa, G., Del Basso-De Caro, M. L., Striano, S., Minassian, B. A. (2008) Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: a case report. *Nature Clinical Practice Neurology.* (4): 106-111
- Ünver, O., Demirkesen, C., y Uysal, S. (2011). Lafora disease: a progressive myoclonic epilepsy. *Turkish Archives of Pediatrics.* (46): 161-163
- Wechsler, D. (2007), WISC-IV, Escala Wechsler de Inteligencia para niños (4a. ed.), México: Manual Moderno
- Yen, C., Beydoun, A., Drury, I. (1991) Longitudinal EEG Studies in a Kindred with Lafora Disease. *Epilepsia.* (32): 895-899