

y al gran tamaño del tumor (26 × 38 × 38 mm), que se encuadraba en la categoría de macroadenoma gigante (>4 cm de diámetro y/o >2 cm de extensión supraselar)⁶. La cefalea es la alteración neuro-oftalmológica más frecuente, observándose en el 64–77% de los varones, aunque no se relaciona con el tamaño tumoral o los niveles de prolactina⁷. Por el contrario, las alteraciones visuales, sí dependen del tamaño del tumor⁸.

En la pieza quirúrgica, se evidenció positividad para prolactina.

El objetivo del tratamiento es normalizar la secreción de prolactina y reducir la masa tumoral hasta su desaparición, preservando los restantes ejes hormonales, a excepción de aquellos pacientes que requieran de manera urgente intervención quirúrgica como ocurrió en este.

En la actualidad, el tratamiento habitual del prolactinoma en el adulto consiste en la administración de agonistas dopaminérgicos. Existe escasa experiencia en niños, razón por la que la cirugía aún se mantiene como una indicación inicial en pequeños subgrupos de pacientes, como el caso que se presenta. No obstante, en la actualidad se acepta que el tratamiento inicial en microprolactinomas o macroprolactinomas, debe ser la cabergolina⁹, por su eficacia y características farmacodinámicas; si bien, la experiencia sobre su utilización en niños y adolescentes es todavía escasa. Los efectos secundarios más relevantes incluyen reacciones fibróticas cardíacas¹⁰.

Bibliografía

1. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8:3–6.

2. Furtado SV, Saikiran NA, Ghosal N, Hegde AS. Giant, solid, invasive prolactinoma in a prepubescent boy with gynecomastia. *Pediatr Neurol*. 2010;42:72–4.
3. Jane Jr JA. Management of pediatric sellar tumors. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;5(Suppl 2):720–6.
4. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretsky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res*. 2009;72:197–205.
5. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. *Pituitary*. 2009;12:186–9.
6. Dinc C, Bikmaz K, Iplikcioglu AC, Kosdere S, Latifaci I. Cystic giant prolactinoma in childhood. *J Clin Neurosci*. 2008;15:76–9.
7. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:67–99.
8. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27:485–534.
9. Klibanski A. Prolactinomas. *New Engl J Med*. 2010;362:1219–26.
10. Andersohn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and non ergot-derived dopamine agonists. *Mov Disord*. 2009;24:129–33.

L. Arguinzoniz^a, M.T. Muñoz-Calvo^{a,b,c}, J. Pozo^{a,b,c}, G.A. Martos-Moreno^{a,b,c} y J. Argente^{a,b,c,*}

^aServicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^bUniversidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^cDepartamento de Pediatría, CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: argentefen@terra.es (J. Argente).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.07.014

Prematuridad con parálisis cerebral y ceroidlipofuscinosis

Prematurity with cerebral palsy and ceroid lipofuscinosis

Sr. Editor:

La prematuridad con parálisis cerebral (PC) es frecuente en las consultas de neuropediatría. Las enfermedades neurodegenerativas como la ceroidlipofuscinosis neuronal (CLN) son infrecuentes y precisan alto grado de sospecha y una adecuada estrategia diagnóstica.

Las CLN son enfermedades lisosomales con herencia AR que afectan fundamentalmente a ojos y SNC. La clínica (pérdida de visión, demencia y epilepsia) es compartida por otros cuadros neurológicos progresivos.

El diagnóstico de las distintas formas de CLN clásicamente se basaba en la edad de inicio de la clínica y la anatomía patológica (AP): infantil, infantil tardía, juvenil y del adulto^{1,2}. En la actualidad el diagnóstico de las CLN se basa en los hallazgos de la AP, los estudios enzimáticos y la

genética molecular. Hay 8 formas con genes identificados: CLN10/CTSD, CLN1/PTT1, CLN2/TPP1, CLN3, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8; CLN4 y CLN9 (todavía no identificado el gen)^{1,2}. Todas las mutaciones están descritas en la NCL Mutation Database (<http://www.ucl.ac.uk/ncl>)³. En ocasiones hay dificultades para correlacionar fenotipo y genotipo.

Se presenta un caso de CLN infantil de inicio tardío y de difícil identificación por presentarse en niño con PC secundaria a prematuridad.

Segundo hijo de padres sanos no consanguíneos. Parto 28 semanas, peso 1.340 gramos, Apgar 4/9. Preciso ventilación mecánica 10 días, surfactante y drogas vasoactivas. Las ecografías neonatales mostraron hemorragia intraventricular grado II. Desarrolló displasia broncopulmonar.

Durante su seguimiento, se objetivó PC tipo tetraparesia espástica IV según Gross Motor Function Classification System (GMFCS)^{4,5} con mayor afectación de hemicuerpo izquierdo.

A los 14 meses, se realizó TAC craneal (fig. 1) compatible con leucomalacia periventricular (LMPV) del prematuro.

Mantenia buen contacto social, aceptable rendimiento escolar con adaptación curricular, y crecimiento del perímetro cefálico entorno P50.

A los 6 años se detectó hipoacusia neurosensorial que precisó prótesis auditivas.

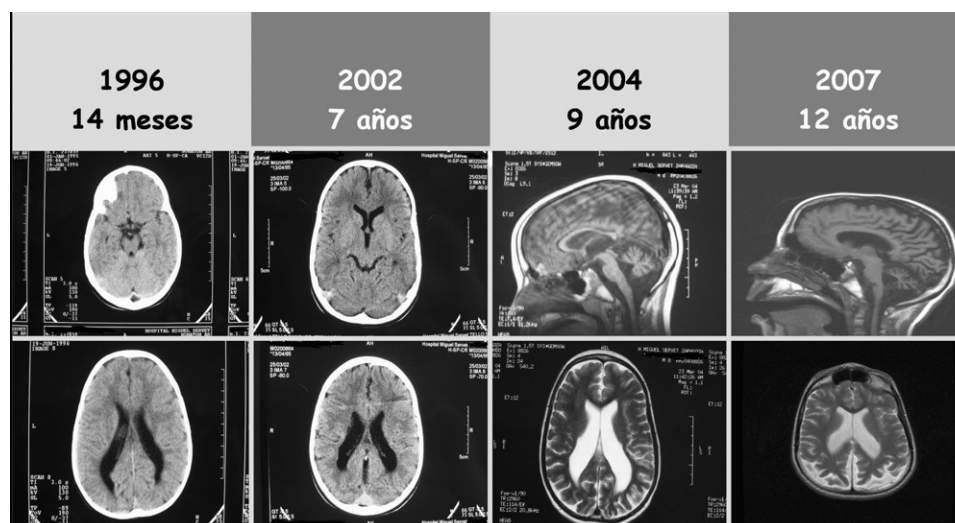


Figura 1 Evolución de la neuroimagen. TC con 14 meses y 7 años compatible con leucomalacia periventricular. RM con 9 y 12 años con atrofia cerebelosa y supratentorial de predominio posterior.

A los 7 años comenzó con epilepsia, con varios tipos de crisis: parciales, ausencias, convulsiones y mioclonias. Hasta 3 días por semana y hasta 3 crisis diarias. Se realizó nueva TAC craneal (fig. 1) sin apreciarse cambios significativos. EEG mostraron anomalías focales y descargas de corta duración de punta-onda generalizadas. No hubo respuesta a distintos tratamientos: carbamacepina, oxcarbacepina, valproato, lamotrigina, topiramato, levetiracetam y clobazam. Desde el inicio de la epilepsia, se constató aparición progresiva de temblor, ataxia, babeo, disartria, empeoramiento de la visión y disminución del rendimiento escolar.

RM craneal, con 9 años (fig. 1), mostró LMPV conocida e inicio de atrofia cerebelosa y supratentorial de predominio posterior.

Con 12 años, el estudio oftalmológico mostró: importante afectación de la agudeza visual, nistagmus, fondo de ojo con papilas de aspecto atrófico y mácula con movilización pigmentaria. Los potenciales evocados visuales (PEV) fueron normales y el electroretinograma no fue valorable. Perfil neurometabólico (hemograma, iones, gases, bioquímica, hormonas tiroideas, CK, amonio, láctico, 3-hidroxitubirato, homocisteína, cobre, ceruloplasmina, ácidos grasos de cadena muy larga, aminoácidos, sialotrasferrinas, ácidos orgánicos y test de toluidina): normal. Neurotransmisores en LCR sin alteraciones. EMG/ENG: sin hallazgos. RM cerebral, con 12 años, mostró aumento de atrofia cerebelosa y supratentorial de predominio posterior (fig. 1).

Se realizaron biopsias de músculo, piel, apéndice. El estudio de la cadena respiratoria no mostró alteraciones y no se apreciaron inclusiones lisosomales en microscopía electrónica (ME).

El análisis enzimático en fibroblastos (Dra. Chabás, IBC Barcelona) mostró deficiencia de tripeptidilpeptidasa 1 (TPP1) compatible con ceroidlipofuscinosis neuronal CLN2. El estudio genético (Dra. Milá, Hospital Clinic Barcelona), mediante secuenciación directa de la zona codificante del gen CLN2, mostró una mutación S381R (exón 10) no descrita que afecta al splicing además de cambiar el aminoácido, por lo que se considera causativa. Los cambios IVS7-10A>G y IVS8-18A>G son considerados potencialmente causativos

aunque no descritos previamente. Está pendiente el estudio genético familiar para confirmar que los padres son portadores y que uno de estos cambios es realmente el responsable.

En la actualidad con 15 años, presenta: hipoacusia, ceguera, disfagia, afasia, temblor, ataxia, ausencia de control cefálico y de manipulación. Lleva tratamiento con valproato y clobazam sin control de las crisis.

No siempre es fácil correlacionar el fenotipo clínico con el genotipo en las CLN. Nuestro caso presenta dificultades añadidas. El tratarse de un niño con PC grave dificultó la valoración del empeoramiento clínico. La aparición de hipoacusia a los 6 años y epilepsia refractaria a los 7 años en niño con LMPV sin crisis previas, debieron ser las primeras pistas de enfermedad neurodegenerativa; sin embargo ambas son complicaciones frecuentes en el prematuro con LMPV. Por otra parte, la hipoacusia no es un signo típico en el inicio de CLN y tampoco el inicio de epilepsia a los 7 años, más tarde de lo habitual, en CLN⁶. Por último, no es del todo infrecuente la ausencia de inclusiones lisosomales en ME incluso en manos expertas, pues las inclusiones rara vez son extensas y de amplia distribución^{1,2}.

Son necesarias estrategias adecuadas que permitan establecer diagnósticos difíciles. A destacar la importancia de la neuroimagen seriada cuando la evolución no es la esperada en un caso aparentemente cerrado. Es imprescindible contar con centros con experiencia en la ME, dada la dificultad de la misma. La existencia y continua aparición de numerosas mutaciones genéticas precisan una constante actualización de los centros de referencia en los estudios genéticos (<http://www.ucl.ac.uk/ncl>).

En la mayoría de casos de CLN en nuestro medio, dará el diagnóstico la determinación de la actividad enzimática en sangre (dry-spot)⁷ o fibroblastos (piel) de:

- Palmitoilproteína tioesterasa 1 (PPT1): CLN1 con gran variabilidad clínica de fenotipos infantil, infantil tardío, juvenil y del adulto.

- Tripeptidilpeptidasa I (TPP1): CLN2 con menos variabilidad clínica, fenotipos infantil tardía clásica y juvenil.
- Catepsina D (CTS): CLN10 forma congénita. Posteriormente se haría el estudio genético.

La forma CLN3 (juvenil o enfermedad de Batten) tiene presentación típica con ceguera progresiva, y como screening, podrían buscarse linfocitos vacuolados y luego realizar genética CLN3, más común 1 kb deleción.

Si las determinaciones anteriores fueran negativas y persiste alto grado de sospecha de CLN, sería obligatoria la ME y si fuera positiva hacer genética orientada según ME de las formas menos habituales: CLN5 (forma finlandesa), CLN6, CLN7 (forma turca), CLN8 (forma turca y epilepsia del norte con retardo mental) y CLN4 gen todavía no identificado (forma del adulto o enfermedad de Kufs).

Queremos destacar las ventajas que a nuestro juicio aporta la biopsia de piel⁸, que permite: el estudio de la actividad enzimática (PTT1, TPP1, CTSD) y ME en las CLN; el estudio de otras enfermedades lisosomales y mitocondriales; y almacenar fibroblastos, tejido vivo, para futuros estudios en caso de no llegar a un diagnóstico.

Bibliografía

1. Wisniewski KE, Zhong N, Philipart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology*. 2001;57:576–81.
2. Goebel HH, Wisniewski KE. Current state of clinical and morphological features in human NCL. *Brain Pathol*. 2004;14:61–9.
3. Mole SE. The genetic spectrum of human neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Brain Pathol*. 2004;14:70–6.
4. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214–23.
5. Rosenbaum P, Palisano R, Bartlett D, Galuppi B, Russell D. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:249–53.
6. Caraballo R, Sologuestua A, Ruggieri VL, Monges S, Cersósimo R, Tarauto AL, et al. Lipofuscinoses neuronal ceroida infantil: aspectos clínicos y electroencefalográficos. *Rev Neurol*. 2005;40:135–40.
7. Lukacs Z, Santavuori P, Keil A, Steinfeld R, Kohlschütter A. Rapid and simple assay for the determination of tripeptidyl peptidase and palmitoyl protein thioesterase activities in dried blood spots. *Clin Chem*. 2003;49:509–11.
8. López Pisón J, García Jiménez MC, Lafuente Hidalgo M, Pérez Delgado R, Monge Galindo L, Cabrerizo de Diago R, et al. Valoración neurológica en las enfermedades metabólicas. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 3.ª ed. Madrid: Ediciones Ergón SA; 2009. Capítulo 9:149-172. ISBN: 84-8473-478-1. Depósito Legal: M-24937-2006.

J.L. Peña-Segura^{a,b,*}, P. Póo Argüelles^c,
M. Lafuente Hidalgo^{a,b}, V. García Sánchez^c,
R. Pérez Delgado^{a,b}, L. Monge Galindo^{a,b},
M.C. García Jiménez^{b,d}, V. Rebage Moisés^{b,e}
y J. López Pisón^{a,b}

^aSección de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bGrupo de Investigación Neurometabólico, Instituto Aragonés Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^cServicio de Neuropediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^dSección de Metabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^eSección de Neonatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlpennas@salud.aragon.es (J.L. Peña-Segura).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.07.013

Síndrome del cabello anágeno suelto. Utilidad diagnóstica del tricograma

Loose anagen hair syndrome. Diagnostic use of the trichogram

Sr. Editor:

El síndrome del cabello en anágeno suelto (SCAS) o caída del pelo en anágeno, descrita por Nodl et al en 1986, es un tipo de displasia pilosa infantil¹ caracterizada por la caída indolora del cabello en fase anágena (fase de crecimiento del pelo) a la mínima pilotracción, la presencia de alopecia difusa no cicatricial y un pelo frágil^{2,3}. Presenta una mayor prevalencia en el sexo femenino (36:1)⁴, y aunque la mayoría de casos son esporádicos, existen casos familiares. Es un trastorno relativamente frecuente con una incidencia del 2 al 2,25 casos por millón al año⁴. Aparece en edades muy precoces (media de 2,8 años)⁴, y en la mayoría de casos la clínica mejora de forma espontánea al llegar a la

adolescencia o la edad adulta. Su etiología es desconocida, se postula que deben existir alteraciones genéticas en las queratinas que se expresan en la cutícula del pelo terminal. Se ha asociado de forma esporádica al síndrome de Noonan, al coloboma y a la displasia ectodérmica⁵, entre otros síndromes. En ningún caso se han descrito alteraciones en las hormonas sexuales o tiroideas ni anemia asociada a este síndrome⁴.

La clínica se caracteriza por la presencia de un cabello fino, de tacto áspero, que crece a menor velocidad de lo normal^{3,4}, con áreas de alopecia difusa no cicatricial más acentuadas en la zona occipital y parietal posterior. La pilotracción violenta puede generar un parche de alopecia. El test de pilotracción, que consiste en realizar un simple tirón de un mechón de cabellos, normalmente en el área temporal y ejerciendo una fuerza de moderada intensidad, en condiciones normales haría que se desprendieran 1 o 2 cabellos. Una pilotracción violenta en el SPAS puede generar extracción de 15 a 20 pelos incluso formación de un parche de alopecia. La mayoría de casos son niñas con el pelo rubio o claro^{4,6}, y es un dato llamativo el hecho que la tracción