

S. Geijo Uribe, C. Imaz Roncero, J. Coullaut-Valera
García, G. Cabus Piñol

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad y cerebelo:
a propósito de un caso

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

*Attention-deficit/hyperactivity
disorder and cerebellum:
a case report*

Correspondencia

Soraya Geijo Uribe.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Avda. Ramón y Cajal nº3 – 47005 – Valladolid
Email: msgeijo@saludcastillayleon.es

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) es uno de los más frecuentes en la clínica psiquiátrica infantojuvenil.

Aunque el tratamiento de primera elección son los estimulantes, existe la alternativa de la atomoxetina, aunque sin criterios definidos de cuándo pueden tener mejor respuesta a este tipo de tratamiento.

Respecto a las alteraciones neurofisiológicas y anatómicas, el cerebelo va tomando protagonismo a la hora de comprender este trastorno. Su papel, más relacionado con las vías noradrenérgicas, puede tener una posible implicación en la elección de la atomoxetina. Así, se presenta un caso con mejor respuesta frente a atomoxetina que a metilfenidato y alteración en la neuroimagen en cerebelo.

Palabras clave: Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Cerebelo. Atomoxetina.

ABSTRACT

Attention deficit / hyperactivity disorder is one of the most common conditions in Child and Adolescent psychiatric clinics.

Traditionally it has been treated using stimulants, alt-

hough the use of atomoxetine provides an alternative way of treatment; but there is not yet clear criteria in which cases we should use it to obtain a better response in these kind of patients. There has been increasing interest in the zone of cerebellum in the pathogenesis of ADHD. Its role is related to the noradrenergic pathway, and it may have a direct involvement in the choice of atomoxetine as an effective treatment.

We present a clinical case with neuroimaging changes in cerebellum and a better response to atomoxetine than to methylphenidate.

Keywords: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Cerebellum. Atomoxetine.

INTRODUCCIÓN

Según el DSM-IV-TR, el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) se caracteriza por síntomas de desatención y/o de impulsividad-hiperactividad. Presenta una alta prevalencia, entre el 5% y el 10% de los escolares⁸, y con diferentes subtipos en función de los síntomas predominantes.

Sobre la etiología, parece claro el papel de la genética y del sistema catecolaminérgico, especialmente del

receptor 4 de la dopamina (DRD4) y del transportador de la dopamina (DAT)^{4,8}.

Respecto a sus bases neurobiológicas el cerebelo es decisivo. Tradicionalmente asociado a la coordinación motora, también está involucrado en otras funciones, como la utilización de la memoria verbal de trabajo, la orientación espacio temporal, el procesamiento del lenguaje e, incluso, la regulación afectiva⁸. Así, en el TDAH se describe una disminución del volumen de los hemisferios cerebelosos⁸, concretamente de los lóbulos postero-inferiores del vermis^{2,8}.

La atomoxetina, potente inhibidor altamente selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina, es una alternativa al tratamiento con psicoestimulantes eficaz en casos resistentes^{2,8}. La implicación del cerebelo, más relacionada con las vías noradrenérgicas, puede ser un factor que justifique su eficacia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 10 años que ingresa en Unidad de hospitalización por presentar TDAH de mala evolución.

A los 5 años consulta neuropediátrica por encopresis y enuresis, realizándose entonces el diagnóstico de TDAH e iniciándose tratamiento con metilfenidato. Se retiró en breve por falta de respuesta, introduciendo risperidona, aunque con idéntico mal resultado. Entonces, al diagnóstico inicial se añade el de trastorno negativista desafiante, iniciando tratamiento con ácido valproico con respuesta parcial, pues tanto la familia como los profesores indicaron un progresivo aumento de su agresividad y conductas disruptivas.

Nació de embarazo deseado. Parto eutócico de 35 semanas de gestación. Pesó 2,5 kg, sufriendo un cuadro de distrés respiratorio, bradicardia e ictericia neonatal por el que estuvo 20 días ingresado. Presentó movimientos de *jactatio capitis* a los tres meses de edad. Lactancia natural. La deambulación se inició a los 16 meses (luxación coxo-femoral); el desarrollo del lenguaje "tarde y mal", precisando tratamiento logopédico. El control de los esfínteres se hizo con retraso. La escolarización se inició a los 3 años.

Convive con sus padres y sus tres hermanos varones, de los que es el mayor. El padre tiene 44 años, sano; la madre tiene 33 años, y lleva dos años en tratamiento psiquiátrico por un cuadro de ansiedad.

Presenta biotipo normosómico, aspecto aseado con un apósito en la rodilla izquierda por herida incisa reciente. Facies hipomímica, triste, con tendencia a mantener la mirada baja. Está correctamente sentado y mantiene un

aceptable nivel de atención durante toda la entrevista, dando respuestas adecuadas, aunque sin conciencia de sus problemas. El ánimo es subdepresivo, aunque mantiene buena sintonía e irradiación emocional. No se objetivan alteraciones sensorio-perceptivas ni del curso o contenido del pensamiento. Acepta el ingreso sin comprender su causa.

Exploración complementaria: Electrocardiograma, Sistemático de sangre, Bioquímica Hemática, Sistemático de orina, Prolactina basal y determinación de hormonas tiroideas: dentro de la normalidad, salvo TSH 7,97. Niveles plasmáticos de ácido valproico: 76,2 mgr/ml. Electroencefalograma: se registran de manera ocasional puntas en región frontal bilateral de manera sincrónica y simétrica, pero que no muestran una clara morfología epileptiforme y coinciden con episodios de adormecimiento. Cariotipo normal.

En Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral se aprecia una alteración en la señal de la corteza más periférica de prácticamente todo el hemisferio cerebeloso izquierdo y de una pequeña zona inferior del hemisferio cerebeloso derecho, que se acompaña de cierto grado de atrofia de las circunvoluciones cerebelosas y no capta contraste. Se respeta la morfología de las folias.

La exploración neurológica, realizada por un neuropediatra, es normal, y se recomienda una segunda RMN cerebral de control, que se realiza al mes, sin encontrar cambios significativos respecto a la anterior.

Exploración psicológica:

- Test de Inteligencia de Weschler-IV: Normal bajo. Comprensión verbal: 87; Razonamiento perceptivo: 87; y Memoria de trabajo: 82; Velocidad de procesamiento: 93.
- Test Gueústico visomotor de Bender: Puntuación Directa = 11; Edad de Maduración Visomotora = 5 años.
- Test de colores y palabras Stroop: Puntuación de palabras: 26; Nominación de colores: menor 20; Nominación palabras-colores: menor 20.
- Test de atención d2: Total de aciertos (TA) Percentil = 20; Total de errores de omisión Percentil = 98; Total de errores de comisión Percentil = 5; Concentración (CON) Percentil = 29.

RESULTADOS

Diagnóstico:

1.- Eje I:

- F90.00 Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad tipo combinado

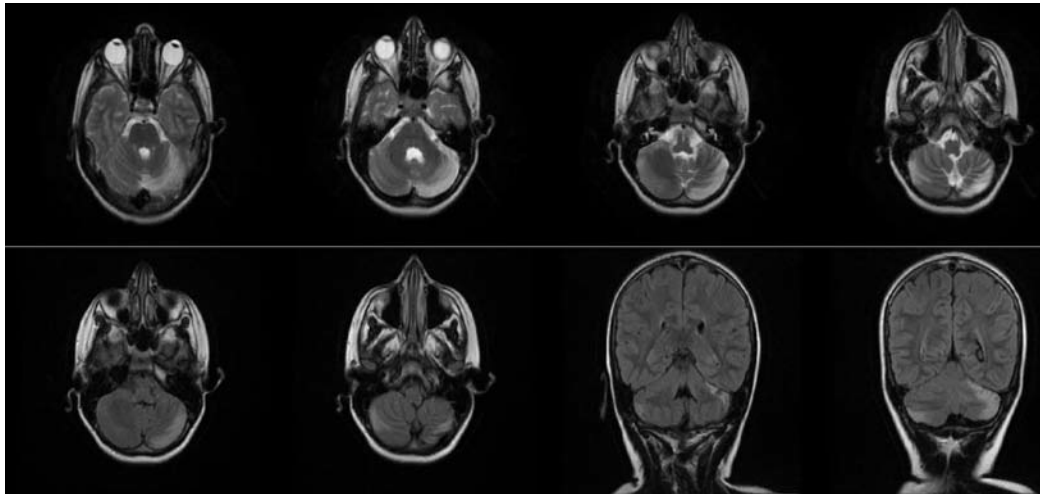


Figura 1.- Primera RMN. Alteración en la señal de ambos hemisferios cerebelosos, fundamentalmente en el izquierdo, compatible con encefalitis-cerebelitis pediátrica en resolución. Diagnóstico diferencial con etiología isquémica. Sin alteraciones en el control evolutivo a las 3 semanas en la segunda RMN.

- F91.3 Trastorno negativista desafiante
 - F98.1 Encopresis no orgánica
- 2.- Eje II: Capacidad intelectual límite
- 3.- Eje III:
- Dermatitis atópica
 - *Jactatio capitis*
 - Lesión cerebelosa de etiología indeterminada
- 4.- Eje IV: sin diagnóstico.
- 5.- Eje V: EEAG al ingreso 40; al alta 80.

Evolución y tratamiento:

En principio se mantiene la pauta de tratamiento previa con metilfenidato 54 mg, olanzapina 5 mg/día y ácido valproico 400mgr/día. Después se va disminuyendo la dosis del neuroléptico, mostrándose el paciente mucho más opositor y agresivo (golpea las puertas e insulta al personal). Su llamativa impulsividad y fatigabilidad dificulta su participación en las actividades. Así, se inicia pauta a dosis creciente de atomoxetina hasta los 25 mg/día, disminuyendo la agresividad hasta ser capaz de escuchar mejor las indicaciones que se le dan y acatarlas. Mejora también su estado anímico, su expresividad (ya mantiene la mirada directa), establece relaciones con iguales más normalizadas, y en los permisos de fin de semana los padres corroboran dicha mejoría. Además se hace psicoeducación a los padres.

Tratamiento al alta: ácido valproico 200 mg (0/0/2), atomoxetina 25 mg (0/1/0) y olanzapina 2,5 mg, si precisa.

DISCUSIÓN

Los antecedentes de distrés respiratorio y bradicardia, la evolución tórpida y la ineficacia de los psicoestimulantes, hicieron pensar en un posible origen orgánico.

Ya las primeras descripciones en la literatura sobre TDAH apuntaban su origen orgánico. Tredgold y sus pacientes con encefalitis letárgica, la impulsividad orgánica de Kahn y Cohen, junto con

los pacientes con parálisis cerebral de Cruickshank contribuyeron a la denominación del cuadro en 1966 por Clements de disfunción cerebral mínima. Actualmente se concibe como multifactorial, incluyendo genética, factores ambientales, alteraciones en la neuroimagen y neurofisiología^{8,9}.

Las áreas implicadas con más consistencia en la patofisiología del TDAH han sido la región frontoestriatal cerebral y el cerebelo³. Los hallazgos en la RMN cerebral de nuestro caso, con atrofia de las circunvoluciones cerebelosas, así como en la señal de la corteza en el hemisferio cerebeloso izquierdo y en la zona inferior del hemisferio cerebeloso derecho, se asemejan a las alteraciones encontradas en los estudios de neuroimagen y TDAH². El cerebelo participa tanto en las funciones motoras como en tareas cognitivas y afectivas². Además, presenta conexiones con áreas frontoestriatales mediante el circuito corticopontocerebeloso^{5,8}. Se han documentado también reducciones en las zonas cerebelosas: vermis posteroinferior, lóbulos VI y VII, y también hemisferio derecho³. Se ha reportado una hipoperfusión cerebelar, así como un aumento de actividad en el vermis cerebelar tras la administración de metilfenidato en sujetos con TDAH mediante el estudio funcional en estado de reposo^{3,6}. El estudio de los tractos nerviosos mediante DTI (diffusion tensor imaging) ha permitido identificar alteraciones en el pedúnculo cerebeloso medial izquierdo, pedúnculo cerebral izquierdo, y hemisferio cerebeloso izquierdo¹.

Tabla 1.- Cuadro resumen de la discusión

	Resultados del Caso Clínico	Hallazgos científicos correspondientes
Comorbilidad	Trastorno negativista desafiante	Trastorno negativista desafiante (67%) Trastornos del comportamiento Trastornos afectivos Trastornos de ansiedad Trastornos del aprendizaje
RM cerebelo	Cerebritis en ambos hemisferios	Disminución del volumen del cerebelo, especialmente en vermis.
Correlación de resultados RM con la clínica	¿Posible evolución de la lesión en correlación con el empeoramiento clínico?	La disminución progresiva del volumen de los hemisferios cerebelosos se correlaciona con peores resultados clínicos.
Genética	Cariotipo normal	Alteración en las regiones 16p13 y 17p11. Alteración en el gen DRD4.
Alteraciones bioquímicas en el cerebelo	La atomoxetina incrementa la noradrenalina mediante la ISRN	En condiciones no patológicas, el transportador de dopamina localizado en el cerebelo aumenta la liberación de NA.

La mejoría con la atomoxetina tras la no respuesta a psicoestimulantes puede deberse a su papel sobre el cerebelo. La atomoxetina inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina, con escasa afinidad para otros neurotransmisores, tales como la dopamina y la serotonina¹⁰. Glaser⁷ propone la noradrenalina como el principal neurotransmisor cerebeloso, aunque el sistema dopaminérgico también se vea involucrado mediante la tirosin-hidroxilasa, el transportador de la dopamina, y múltiples receptores dopaminérgicos (incluido el D3). La presencia del transportador de dopamina en el cerebelo permitiría el aumento de liberación de noradrenalina, sin modificar la liberación de dopamina⁷. La atomoxetina actúa aumentando rápida y persistentemente la noradrenalina en las regiones del córtex occipital, hipotálamo lateral, hipocampo dorsal y cerebelo de rata.

La literatura científica del TDAH intenta dar una explicación plausible a la etiopatogenia de este trastorno, interrelacionando los hallazgos anatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos, genéticos, y de neuroimagen, pero pese a los grandes avances realizados en las últimas dos décadas, quedan muchas preguntas por responder (tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar L et al. Attention deficit/hyperactivity: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 488-455.

2. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK et al. The cerebellum in attention-deficit/hyperactivity disorder: a morphometric study. *Neurology* 1998; 50: 1087-1093.

3. Castellanos FX, Acosta MT. Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38 (Suppl 1): S131-S136.

4. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews. Neuroscience* 2002, 3: 617-628.

5. Cherkasova MV, Hechtman L. Neuroimaging in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: beyond the frontoestriatal circuitry. *Can J Psychiatry*. 2009; 54 (10): 651-664.

6. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-1323.

7. Glaser PE, Surgener SP, Grondin R et al. Cerebellar neurotransmission in attention-deficit/hyperactivity disorder: does dopamine neurotransmission occur in the cerebellar vermis? *J Neurosci Methods* 2006; 151 (1): 62-67.

8. Kessler RC, Adler L, Barkley R et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 716-723.

9. Kieling, Goncalves, Tannock, Castellanos. Neurobiology of Attention Deficit Hiperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2008; 17: 285-307.

10. Wilens TE, Newcorn JH, Kratochvil CJ et al. Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2006; 149 (1): 112-119.