

Reporte de caso



Algunas consideraciones en la esquizofrenia de inicio temprano (EIT)

Diana María Paternina Velásquez, M.D.¹

Juan Felipe Ortiz Tobón, M.D.²

Un adolescente de once años de edad, natural y residente en zona rural, es llevado por la madre a urgencias de Psiquiatría por presentar un cuadro clínico de doce meses de evolución, de instauración progresiva y caracterizado por insomnio de conciliación, actitud de extrañeza, mirada fija, soliloquios, suspicacia con las demás personas, tendencia al aislamiento, abandono del juego con pares, múltiples quejas somáticas (debilidad, cefalea, otalgia izquierda, hiporexia, mialgias, fatiga y malestar general), alucinaciones visuales (animales: cucarrones, pájaros, serpientes, dinosaurios que lo defecaban mientras iba al colegio y apariciones de la Virgen) y auditivas (la Virgen le habla y al mismo tiempo lo hace el diablo lo llaman por su nombre y es él mismo), y consecuentemente mal rendimiento escolar.

Seis meses antes había sido hospitalizado, al parecer, por un episodio depresivo que fue manejado con imipramina (hasta 200 mg/día durante tres meses). Se le realizaron estudios diagnósticos (hemograma, pruebas de función renal y hepática), que estuvieron dentro de los límites normales, pero después de que fue dado de alta continuó presentando alucinaciones visuales y auditivas, con ideación delirante de tipo persecutorio poco estructuradas. Fue hospitalizado de nuevo y valorado por neurología, otorrinolaringología por sospecha de neuroinfección y crisis convulsivas parciales, ya que había presentado fiebre y cuadro confusional (poco claro). Se le realizaron una tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo y punción lumbar y un electroencefalograma (EEG), los cuales se reportaron como normales. Se documenta al examen físico paladar ojival, pliegue epicántico bilateral, clinodactilia del quinto dedo mano derecha, escasa coordinación en movimientos rápidos y alternantes y

1. Médica residente tercer año, Pontificia Universidad Javeriana.

2. Médico residente segundo año, Pontificia Universidad Javeriana.

reflejo palmomentoneano. Se instauró tratamiento con haloperidol hasta de 5 mg/día, hidroxicina y midazolam, con escasa mejoría clínica. Tras ser dado de alta, persisten las ideas delirantes paranoides y la actividad alucinatoria con ansiedad creciente. Estos dos síntomas disminuyen con el suministro de risperidona, en dosis escalonadas hasta 3 mg/día, pero con parkinsonismo.

El adolescente vive con sus padres y es el primer hijo de la pareja. El embarazo no fue planeado; duró nueve meses; tuvo control prenatal normal, parto institucional, vaginal; no hubo hipoxia neonatal documentada, y la talla y el peso fueron normales al nacimiento. No se da lactancia materna por infección de episiotomía en madre y toma de antibióticos por ésta. Hay antecedente de ingesta de alcohol ocasional durante el embarazo y antigripales en el segundo trimestre de embarazo. El desarrollo psicomotor se refiere como normal.

El joven es definido como callado y disciplinado. Presentaba juego con pares adecuado. Luego de iniciar la primaria se torna tímido y solitario. Dejó de estudiar durante dos años por falta de recursos económicos. Hasta hace un año cursaba quinto de primaria y,

según su madre, era uno de los mejores del curso. Se le diagnostica esquizofrenia indiferenciada de inicio en la infancia.

La mayoría de los individuos diagnosticados con esquizofrenia presentan síntomas psicóticos tarde en la adolescencia o en el adulto joven, aunque el inicio prepuberal se ha reportado desde principios del siglo XX como *demencia precocísima*. Kumra, Nicolson y Rapoport describen la distinción entre la psicosis de inicio temprano (hasta los tres años) y la psicosis infantil tardía (inicia a los cinco años o más tarde) como «uno de los más importantes avances diagnósticos en la psiquiatría infantil, separando el autismo de las esquizofrenias infantiles verdaderas» (1), aunque la Clasificación Francesa de los Trastornos Mentales del Niño y del Adolescente (CFTMNA) —dentro de las categorías clínicas de base (eje I) de psicosis infantiles— incluye las psicosis de tipo esquizofrénico que se manifiestan durante la infancia y las psicosis esquizofrénicas que se manifiestan en la adolescencia (2).

Varios estudios han demostrado que la esquizofrenia de inicio temprano (EIT) puede ser diagnosticada con mayor confiabilidad mediante criterios de adultos no modificados (3),(4); además, existen

indicios convincentes de que la EIT y la de inicio en edad adulta representan el mismo proceso patológico tanto en su presentación clínica como en aquellas alteraciones del funcionamiento premórbido, en el desarrollo de pruebas neuropsicológicas, en el funcionamiento autonómico, en los movimientos de seguimiento ocular, en los cambios anatómicos cerebrales y en la resonancia magnética.

La prevalencia de la EIT no se ha establecido claramente, aunque la experiencia clínica sugiere que su inicio antes de los doce años es poco usual. Se calcula que del 0,1% al 1% de todos los trastornos esquizofrénicos se instauran antes de los diez años de edad y que ocurren principalmente en hombres, aun cuando con el incremento de la edad dicha frecuencia se equipara en ambos géneros (5). Su incidencia aumenta abruptamente y se estabiliza de los 12 a los 14 años de edad y para los 18 años ya el 20% ha desarrollado la enfermedad (6),(7). El sobrediagnóstico de esta patología es común, debido a la variedad de entidades psiquiátricas que asemejan a la EIT, tal como el primer episodio del trastorno afectivo bipolar.

Los avances en el campo de la genética molecular han aportado datos precisos para entender patologías psiquiátricas como la

esquizofrenia, además, ciertas características inherentes al inicio temprano de la entidad brindan posibilidades importantes para su comprensión, por ejemplo, su mayor gravedad, las resistencias relativas al tratamiento y su mayor heredabilidad. Estas notables diferencias entre la EIT y la de inicio en la edad adulta incluyen, aparte de lo anterior, mayor frecuencia de anomalías citogenéticas en su desarrollo premórbido y en su pronóstico clínico.

Factores genéticos

Se ha propuesto una hipótesis que sugiere que al comparar la EIT con la de inicio en edad adulta, la primera se asocia con un aumento en la carga genética dado su inicio más temprano y la mayor gravedad de sus síntomas. La esquizofrenia y los trastornos presentes dentro de este espectro (por ejemplo, trastorno esquizoafectivo y trastorno de personalidad paranoide y esquizotípica) son más prevalentes dentro de familiares de pacientes con esta enfermedad (8).

Las tasas de esquizofrenia y de trastornos esquizoafectivos en familiares de pacientes con EIT parecen ser parecidas a las vistas en los de pacientes con esquizofrenia de inicio en la edad adulta. En contraste, la tasa de trastorno de personalidad esquizotípico se en-

contró en el 6,9% y la de trastorno de personalidad paranoide en el 1,4% de los familiares de pacientes con esquizofrenia de inicio en edad adulta (8),(9); mientras que en los de pacientes con EIT el 25% evidenció un trastorno de personalidad esquizotípico o paranoide (10), aunque los datos anteriores deben ser interpretados con precaución, ya que las entrevistas en el segundo estudio no se administraron mediante ciego (11). Sin embargo, una tasa elevada de trastornos del espectro de la esquizofrenia ha sido reportada en dos estudios independientes en familiares de pacientes con EIT y en un grupo de familiares de primer grado de esquizofrénicos adolescentes con EIT (11).

Anomalías cromosómicas en EIT

Desde el punto de vista clínico, los test cromosómicos pueden estar particularmente indicados para pacientes con esquizofrenia y malformaciones físicas menores, así como con dificultades en el aprendizaje o retardo mental (11),(12). Las anomalías físicas menores son ligeras desviaciones en las características físicas externas y representan signos externos de alteraciones en el desarrollo prenatal. Smith (13) ha sugerido que éstas se forman durante un periodo ectodérmico anormal debido a alteraciones genéticas o teratóge-

nos durante el embarazo. El sistema nervioso central (SNC) también deriva del ectodermo, por lo tanto, la presencia de malformaciones físicas menores puede ser un signo de una alteración del desarrollo del SNC (13) y sería la interacción entre la susceptibilidad genética y los estresores ambientales.

Schiffman, Ekstrom, LaBrie, Schulsinger, Sorensen y Mednick (14), en un estudio prospectivo realizado con 256 niños daneses, entre los once y los trece años, evaluaron anomalías físicas menores en niños y adultos y los desenlaces de las patologías psiquiátricas y concluyeron que los individuos dentro del espectro de la esquizofrenia tuvieron 2,5 veces más malformaciones físicas menores que los que presentaban otro tipo de patología psiquiátrica, lo cual sugiere que en individuos con riesgo genético para desarrollar una esquizofrenia y un elevado número de anomalías físicas menores (más de tres) aumenta la probabilidad de una patología dentro del espectro de la esquizofrenia. De igual forma, sólo algunos de los sujetos con alto riesgo tienen una transmisión de una predisposición genética y las malformaciones físicas menores señalan a aquellos con alto riesgo —quienes sufrieron una disrupción en el desarrollo neural-fetal— (véase Cuadro 1).

Hay un exceso de signos neurológicos sutiles (sin una zona de localización patológica obvia que genere estos signos) en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia y su desempeño neurológico parece ser peor en áreas de secuenciación, coordinación motora, en integración sensorial y en signos de liberación frontal (véase Cuadro 2). Estas anomalías neurológicas menores se encuentran principalmente en individuos con escaso nivel educativo, posiblemente en quienes presentan un cuadro clínico más grave. La presencia de alteraciones neurológicas no se explica por el uso de neurolépticos, aunque para una óptima diferenciación de alteraciones motoras típicas en la esquizofrenia y la producidas por el empleo de neurolépticos, es importante que los signos de disfunción del lóbulo frontal sean incluidos en la evaluación (15).

La presencia de anomalías físicas menores puede ser una valiosa herramienta (que emplea además otras medidas) para identificar a personas con un gran riesgo para el espectro de la esquizofrenia. La identificación temprana puede ser importante para aquellos que se podrían beneficiar de programas de prevención primaria.

Cuadro 1. Lista de anomalías físicas menores (14)

Cabeza

1. Cabello eléctrico fino
2. Dos o más remolinos en cuero cabelludo
3. Circunferencia de cabeza fuera del rango normal

Ojos

4. Epicanto (pliegue de piel en el canto interno del ojo)
5. Hipertelorismo (ojos con amplia separación)
 - a. Distancia cantal interna
 - b. Distancia cantal externa
 - c. Distancia interpupilar

Orejas

6. Posición de las orejas (implantación baja)
7. Lóbulos de las orejas adherentes
8. Orejas malformadas
9. Orejas asimétricas
10. Orejas suaves y blandas

Boca

11. Paladar ojival
12. Lengua con arrugas
13. Lengua con parches lisos y rugosos

Manos

14. Quinto dedo curvado
15. Pliegue palmar transversal único

Pies

16. Tercer dedo más largo que el segundo
17. Sindactilia parcial (fusión) de los dos dedos medios
18. Espacio entre el primero y segundo dedo

Cuadro 2. Áreas funcionales reportadas como anormales en esquizofrenia (16)

Integración sensorial

1. Integración audiovisual
2. Estereognosia
3. Grafestesia
4. Extinción
5. Confusión derecha-izquierda

Coordinación motora

1. Marcha en tandem
2. Movimientos rápidos y alternantes
3. Prueba dedo-nariz
4. Oposición dedo-pulgar
5. Ritmo de golpeteo (tapping)

Secuenciación motora

1. Prueba anillo-puño
2. Prueba palma-borde-puño
3. Prueba de Oszeretski

Reflejos primitivos

1. Mirada
2. Palmomentoneano
3. Hociqueo
4. Prensión

Genes y esquizofrenia

Aunque no se han identificado genes específicos, existen indicios de un locus de susceptibilidad para esquizofrenia dentro de varios cromosomas, entre los que están incluidos: 1q21-22, 1q32-43, 6p24, 8p21, 10p14, 13q32, 18p11 y 22q11-13 (17). La existencia de

múltiples locus sugiere que la esquizofrenia es una patología causada por la interacción de varios componentes genéticos. Sin embargo, como la gran mayoría de los trastornos psiquiátricos, éstos presentan un origen complejo, es decir, no pueden ser explicados fácilmente por un factor genético único o componente ambiental.

Interesantemente se ha descrito un locus en el cromosoma 22q11 para susceptibilidad de esquizofrenia (18), donde se reportan microeliminaciones con una frecuencia del 2% en una población de esquizofrénicos adultos no emparentados (19), mientras que en adolescentes con EIT se encuentra en el 6,4%, lo que es más de lo observado en la población general (0,2%) y mayor que para adultos con esquizofrenia de aparición tardía (20). Adultos con eliminación del 22q11 (antes llamado síndrome velocardiofacial y síndrome de Di-George y ahora denominado como síndrome de delección 22q o 22qDS) presentan una incidencia de esquizofrenia del 25 al 30% (17). Pese a las pruebas de que las personas con 22qDS presentan elevadas tasas de esquizofrenia, se requieren estudios con muestras mayores para

replicar dichos hallazgos, aunque si se acepta tal asociación, esto conduciría a importantes implicaciones clínicas como:

- Los evaluadores de pacientes con esquizofrenia deberían considerar un síndrome de delección del 22q11, principalmente si dicho sujeto presenta uno o más de alteraciones en el aprendizaje, cardiopatía congénita, labio o paladar hendido, apariencia dismórfica o hipocalciemia (21).
- Desde el primer episodio psicótico de esquizofrenia existen disfunciones neurológicas que no son el resultado de la progresión de la enfermedad ni consecuencia del uso de neurópticos.
- La presencia de disfunción neurológica en la esquizofrenia puede contribuir a identificar individuos con pobre pronóstico, quienes se pueden beneficiar de intervenciones tempranas (15).

En consecuencia, el pronóstico de la EIT se considera generalmente pobre y con peores resultados en cuanto a logros educativos, probabilidades de empleo, mayor

discapacidad global comparada con la esquizofrenia de inicio en edad adulta. Es una patología que puede ser diagnosticada empleando criterios de adultos no modificados. Estudios en adolescentes con EIT pueden aportar importantes pistas para esclarecer la etiología de la entidad, además de aportar en el diseño de estudios para adolescentes con alto riesgo.

Bibliografía

1. Nasrallah HA, Smeltzer DJ. Contemporary diagnosis and management of the patient with schizophrenia. Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co; 2002.
2. Mises R, Quemada N, Botbol M, Burzstein C et al. French classification for child and adolescent mental disorders. *Psychopathology* 2002 Mar-Jun.
3. Spencer EK, Campbell M. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomenology, and pharmacotherapy. *Schizophr Bull* 1994;20: 713-25.
4. McClellan JM. Early-onset schizophrenia. Chapter 47. In: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. on CD-Rom. Lippincott: Williams & Wilkins; 2000.
5. Galdos PM, Van Os JJ, Murray RM. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophr Res* 1993; 10:7-14.

6. Hafner H, Maurer K, Loffler W, Riecher-Rossler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:80-6.
7. Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, Giedd J, Zametkin A, Zahn T et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994;20:697-712.
8. Kedler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:527-40.
9. Kedler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon Family Study. III. Schizophrenia-related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:781-8.
10. Lenane MC, Nicolson R, Bedwell J, Rapoport JL. Schizophrenia spectrum disorders in the relatives of patients with childhood-onset schizophrenia (abstract). *Schizophr Res* 1999;36:92.
11. Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. Childhood-onset schizophrenia: research update. *Can J Psychiatry* 2001;46:923-30.
12. Bassett AS, Bury A, Hodgkinson KA, Honer WG. Reproductive fitness in familial schizophrenia (abstract). *Schizophr Res* 1996;18;21:151-60.
13. Smith DW. Recognizable patterns of human malformation: genetic, embryologic and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders; 1976.
14. Schiffman J, Ekstrom M, LaBrie J, Schulsinger F, Sorensen H, Mednick S. Minor physical anomalies and schizophrenia spectrum disorders: a prospective investigation. *Am J Psychiatry* 2002; 159:238-43.
15. Dazza P, Murray R. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *B J Psychiatry* 2002; 181 Suppl 43:50-7.
16. Buchanan RW, Heinrichs D W. The neurological evaluation scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1989;27:335-350.
17. Sawa A, Snyder S. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease (review). *Science* 2002; 296: 692-5.
18. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velocardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:940-50.
19. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzer RJ, Goldberg R, Borrow J et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-6 in Kumra S, Shaw M, Merka P, Nakayama E, Augustin R. Childhood-onset schizophrenia: research update. *Can J Psychiatry* 2001;46:923-30.
20. Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM, Yan W, Lenane M, Wudarsky M et al. Velocardiofacal syndrome in childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1536-43.
21. Murphy KC. Schizophrenia and velocardio-facial syndrome. *The Lancet* 2002;359:426-30.