

Caroline Bourdon [1]
Marie de Jouvencel [2]
Carolina Baeza-Velasco [3]
Claude Hamonet [4]

Trastornos cognitivos en el síndrome de Ehlers-Danlos.

Cognitive problems related to Ehlers-Danlos syndromes.

Transtornos cognitivos na síndrome de Ehlers-Danlos.

[1] Neuropsicóloga. Centro de Reeducción Funcional, Hospital de Evry, Francia.

[2] Neuropsicóloga, Cour d'Appel de Versailles, Francia.

[3] Psicóloga Clínica, PhD. Profesor Asociado, Instituto de Psicología Universidad Paris Descartes, Francia.

[4] Profesor emérito de Medicina Física y de Readaptación, Universidad Paris Est Creteil, Francia.

RESUMEN

En este trabajo se describen una serie de problemas cognitivos frecuentemente presentados por los pacientes que sufren del síndrome de Ehlers-Danlos (SED). La experiencia clínica en la evaluación neuropsicológica de las funciones superiores generales, nos ha permitido revelar un cierto número de trastornos funcionales en esta área que incluyen principalmente trastornos de la atención, de la memoria y de la cognición espacial. Estos déficits cognitivos limitan de manera importante las actividades cotidianas de las personas afectadas. Así, la evaluación de estas funciones y la identificación de los factores que agravan y/o provocan alteraciones (cansancio, dolor, depresión, ansiedad, etc.) deben ser tomados en cuenta en el tratamiento global de este síndrome.

ABSTRACT

This paper describes some problems into the cognitive sphere frequently presented by people with the Ehlers-Danlos syndrome. The clinical experience in the neuropsychological assessment of higher cerebral functions in these patients has allowed us to reveal a certain number of cognitive functional disorders, especially in attention, memory and spatial cognition. Deficiencies in the cognitive area limit significantly the daily activities of those affected. Thus, the evaluation of these functions and the identification of factors that aggravate and/or cause cognitive impairments (fatigue, pain, depression, anxiety, etc.) must be taken into account in the management of this syndrome.

RESUMO

Neste trabalho se descrevem uma série de problemas cognitivos frequentemente apresentados pelos pacientes que sofrem da síndrome de Ehlers-Danlos (SED). La experiência clínica na avaliação neuropsicológica das funções superiores gerais, nos permitiu revelar um certo número de transtornos funcionais nesta área que incluem principalmente transtornos da atenção, da memória e da cognição espacial. Estes déficits cognitivos limitam de maneira importante as atividades cotidianas das pessoas afetadas. Assim, a avaliação destas funções e a identificação dos fatores que agravam e/ou provocam alterações (cansaço, dor, depressão, ansiedade, etc.) devem ser levados em conta no tratamento global desta síndrome.

Palabras clave: síndrome de Ehlers-Danlos, trastornos cognitivos, atención, memoria, cognición espacial, actividades de la vida diaria, déficit cognitivo

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, cognitive problems, attention, memory, spatial cognition, cognitive deficit

Palavras-chave: Síndrome de Ehlers-Danlos, transtornos cognitivos, atenção, memória, cognição espacial, atividades da vida diária, déficit cognitivo

En el examen neuropsicológico se basa en la escucha de las quejas situacionales del paciente que orientaran al neuropsicólogo en la elección de exámenes específicos que le permitan encontrar alguna correspondencia anatomofuncional a los déficits. En el caso de los pacientes afectados por el síndrome de Ehlers-Danlos (SED), nuestra experiencia clínica nos muestra que los problemas cognitivos se presentan principalmente en el área de la atención, la memoria y la cognición espacial.

Quejas situacionales y situaciones de discapacidad de origen cognitivo

No existen en la actualidad estudios específicos caracterizando los trastornos cognitivos de los pacientes portadores de un SED. Sin embargo, en la clínica observamos una recurrencia en las quejas expresadas que evocan situaciones de discapacidad generadas por los trastornos atencionales, mnésicos y de la cognición espacial. Las repercusiones de estos déficits en las de la vida diarias son importantes:

Plano atencional

Las quejas atencionales conciernen específicamente la “intensidad” de la atención (vigilancia, concentración y focalización de la atención).

Acerca del manejo de un auto, la señora L dice: “Yo no puedo estar concentrada más de cinco minutos, por lo que he decidido no inscribirme para obtener el permiso de conducir. Yo tengo conciencia de mi falta de vigilancia, de mis dificultades de concentración y no quiero matar a nadie”.

Otra paciente expresa: “cuando yo conduzco largas distancias debo detenerme y hacer varias pausas”.

La señora B, amante del cine, refiere: “Mirar una película completa es casi imposible, yo no puedo estar mucho tiempo concentrada”.

Algunas situaciones problemáticas descritas por los pacientes revelan dificultades en el aspecto “selectivo” de la atención (atención focalizada, atención compartida).

Sobre la conducta automovilística, la señora G declara: “Cuando yo conduzco, aun encontrándome en un lugar conocido, prefiero estar sola o que nadie me hable”.

“Cuando hago una actividad, me distraigo fácilmente distraída por los ruidos exteriores”. “Me sucede seguido que entro en una habitación para hacer o coger algo y salgo habiendo hecho o cogido otra cosa porque mi atención fue distraída por otras cosas”.

Las situaciones en doble tarea se han convertido en fuente de fracaso para el señor C.: “Es imposible para mí hacer dos cosas al mismo tiempo”.

Existe una amplia red cerebral implicada en las funciones atencionales. El modelo anatómico en red de Mesulman (1990) diferencia un sistema dorsal implicando la corteza frontal, parietal y cingular (y que correspondería a la orientación voluntaria de la atención), un sistema ventral y lateralizado derecha, asociado a sistemas anexos (pulvinar, colículos superiores y las áreas de asociación sensoriales) implicados en un sistema Bottom Up (guiado por el estímulo) según Corbetta y Shulman (2002), y una tercera red que comprende las estructuras reticulares, sub estriatal anatómicas de funciones de alerta, de vigilancia y de la concentración.

El Profesor Fredy, neuroradiólogo en el centro hospitalario Sainte-Anne (Paris) puso en evidencia en una muestra de 50 pacientes con SED, algunas modificaciones cerebrales específicas a esta patología (Fredy & Hamonet, 2016). Fredy demostró especialmente la modificación cerebral de la formación reticular, base cerebral del sistema de activación del estado de vigilia, implicada en los procesos de alerta y de vigilancia, permitiendo así objetivar las quejas de los pacientes. El describe una modificación de la textura, “un aspecto leopardo” del tronco cerebral y de la parte alta de la médula

cervical así que una lesión de la sustancia reticulada en la parte posterior mediana del puente (protuberancia).

Memoria

Las quejas mnésicas son numerosas y conciernen los diferentes sistemas de la memoria. Las quejas más frecuentes son relativas a la memoria de trabajo, la memoria episódica (principalmente en la dimensión prospectiva o "memoria del futuro"), y a las capacidades de aprendizaje y orientación temporal.

En la memoria de trabajo, son los mecanismos de manipulación de cargas mentales y de puesta al día del administrador central que parecen estar más perturbados.

La señorita L. estudiante de primer año de medicina evoca: *"En los cursos, yo retengo solo una parte de las instrucciones si nos las dicen al oral"*.

Una queja recurrente concierne el hecho de perder el hilo en numerosas actividades: *"Yo he dejado de leer porque pierdo el hilo sin parar, me veo obligada a regresar al comienzo"; "pierdo el hilo cuando miro las películas entonces tengo que preguntar a las personas que están cerca de mí que pasó"; "pierdo también el hilo de las conversaciones, debo pedir a mis interlocutores que repitan lo que han dicho"*

La señora G refiere: *"Con frecuencia voy a una pieza de mi casa y luego no recuerdo lo que quería hacer"*

Las dificultades en la memoria prospectiva hacen necesario el establecimiento de medios de compensación (agenda, alarmas, post-it, etc.) que no siempre son suficientes.

"A pesar de todo eso (alarmas, agenda), hace falta que mi esposa me recuerde las citas" expresa el señor C.

"El otro día creí haber perdido mi agenda. Yo estaba completamente angustiado"

"Para hacer las compras, debo de hacer una lista sino olvido lo que hay que comprar, el problema es casi siempre olvido la lista, o incluso si la llevo, olvido algunas cosas que tenía que comprar".

Los pacientes con SED encuentran también dificultades de aprendizaje y de orientación en el tiempo.

Capacidades de aprendizaje

"Para retener mis cursos, más me las ingenio que lo que aprendo, intento encontrar memos. En el liceo me resultaba compensar las materias que me eran difíciles con las materias favoritas para obtener el promedio".

Orientación espacial:

"La mayor parte del tiempo encuentro la fecha gracias a índices como los cumpleaños, lo que hice la noche anterior, etc. Eso necesita siempre un tiempo de reflexión".

"Yo soy incapaz de acordarme de las fechas, aun tratándose de los eventos que me conciernen".

En anatomía funcional, la ruta de una información a memorizar a largo plazo va a seguir el circuito de Papez. La información transita sucesivamente del hipocampo a los cuerpos mamilares del hipotálamo, al nodo anterior del tálamo, a la corteza cingular (unido al complejo hipocámpico por los dos cíngulos), al fórnix (o trígono) a la corteza entorrinal para regresar finalmente al hipocampo. Una alteración de ese circuito (estructural o funcional) orientará las deficiencias de aprendizaje y/o de trastornos mnésicos.

En los pacientes con el SED se han observado ciertas modificaciones específicas que ayudan a objetivar estas dificultades:

Una lesión de la parte anterior del cuerpo del trígono/fornix sobre todo su ancho de manera bilateral (Fredy & Hamonet, 2016).

Una lesión a nivel del córtex cingular anterior (Eccles et al., 2012) podría explicar los trastornos de memoria que perturban a los paciente en este estudio.

Cognición espacial

Un cierto número de pacientes informan de las dificultades en adquirir y tratar la información necesaria para orientarse en el espacio. Ellos evocan a la vez quejas relativas al tratamiento de las informaciones alotéticas (externas, relacionadas al medio ambiente, de naturaleza visual y auditiva) pero también de las informaciones “idiotéticas” (internas, proporcionadas por nuestros propios desplazamientos provenientes del sistema propioceptivo y somato-sensorial). Esas quejas conciernen también los diferentes referenciales: el referencial “egocéntrico”, es decir donde las representaciones provienen directamente de los sistemas perceptivos y utilizadas por los sistemas efectores implicados en la acción, y el referencial “alocéntrico”, donde las representaciones del espacio son independientes de la posición del observador, permitiendo determinar las relaciones directas entre cada uno de los objetos del espacio.

“Al interior del metro estoy bien, pero cuando estoy al exterior me pierdo: tengo siempre mi GPS, él habla también porque yo ya no puedo leer los mapas”.

“Yo preparo con anticipación y sistemáticamente mis trayectos con las diferentes correspondencias cuando tomo los transportes públicos, incluso si los trayectos son conocidos”.

“Yo me pierdo en el supermercado, no logro orientarme en las diferentes secciones como si el supermercado cambiara todas las semanas. Ahora prefiero comandar por teléfono o ir al drive”.

Varios autores se han interesado a los substratos anatómicos de la cognición espacial. Sus trabajos han puesto en evidencia una vasta red neuronal dedicada a la codificación de la información espacial, permitiendo la orientación en el espacio. Esta red implica particularmente tres tipos de células de propiedades complementarias:

Las células del lugar (hipocampo) (O’Keefe & Dostrovsky, 1971) que se activan en función del lugar donde se sitúa el sujeto. Ellas están también implicadas en el fenómeno de “remapping”.

Las células de orientación de la cabeza (subiculum) (Ranck, 1984) se activan según la dirección dada en el espacio, independientemente del lugar del sujeto en el medio ambiente. Ellos integran las informaciones provenientes de diferentes canales neuronales (Taube, 1995).

Las grid cells o células de “rejilla” (Moser & Moser, 2008) que se sitúan en la región dorso-lateral de la corteza entorrinal mediana (CEM) (zona de convergencia de las informaciones sensoriales unidas anatómicamente al hipocampo). Cada célula se activa por varios puntos del entorno recorrido, dibujando así una especie de “rejilla”. Depende de los puntos de referencias externos e internos generados por los movimientos del sujeto cuando se desplaza.

Las células de rejillas crean una “matriz” que permite situarse en el medio ambiente, principalmente en función de las informaciones sensoriales que llegan hasta la corteza entorrinal.

Varios estudios han demostrado también el rol preponderante de la corteza parietal en el tratamiento de las informaciones espaciales. Sus numerosas conexiones aferentes y eferentes sugieren que hay una función de asociación entre las diversas modalidades sensoriales, que hay relaciones con la red orbito-frontal implicada en los procesos de la atención espacial, pero también que envía informaciones hacia el hipocampo vía la corteza entorrinal y la corteza post-entorrinal. Por otro lado, los resultados de varios estudios de lesiones son a favor de una disociación de informaciones proximales y distales que muestran que su utilización depende de sistemas neuronales distintos.

Las lesiones del hipocampo provocan déficits para la utilización de dos tipos de información, mientras que la corteza parietal intervendría para los procesos asociados a las informaciones distales y la corteza entorrinal sería específica a las informaciones proximales (Save & Poucet, 2000; Parron & Save; 2004).

Fredy y Hamonet (2016), y Eccles et al. (2012) han aportado datos respecto de las modificaciones cerebrales

específicas en el SED a nivel de las cortezas parietales. Ellos observan una ampliación “focalizada” de los surcos corticales que encuadran cada lado de la circunvolución retro-central, la porción anterior-superior-interna del lóbulo parietal.

Nuestro equipo en París (Baeza-Velasco et al., 2016) realiza actualmente un estudio caso-control con el objetivo de evaluar el funcionamiento cognitivo de pacientes de sexo femenino con un SED hiper móvil. Los resultados preliminares muestran que el grupo de pacientes (n= 28; edad media = 36,1 ± 13) presenta puntuaciones significativamente inferiores al grupo control compuesto de mujeres sanas (n=28; edad media = 33,6 ± 9,3) en las sub-escalas atención, memoria, funciones visuoespaciales y de autoevaluación del rendimiento (metacognición) de la Barrow Neurological Institute Screen for Higher Cerebral Functions (BNIS, versión francesa de Truelle et al., 2004). Así, estos datos apoyan las quejas cognitivas observadas en la clínica.

Entre los factores agravantes o iniciadores de los trastornos cognitivos podemos encontrar el cansancio, el dolor, la deuda de sueño, las emociones negativas como la ansiedad, el estrés y la depresión. Estas problemáticas constituyen igualmente quejas recurrentes en los pacientes con un SED (Baeza-Velasco et al. 2015; Hamonet et al. 2014) y su tratamiento debe considerarse para optimizar el rendimiento cognitivo. El envejecimiento normal o patológico también debe ser considerado frente a deficiencias cognitivas. En todos los casos una evaluación y seguimiento en neuropsicología y ortofonía es recomendable, con la aplicación eventual de remediación cognitiva y acciones de educación terapéutica para mejorar la comprensión del diagnóstico, la adherencia al tratamiento y la gestión de situaciones de discapacidad. 

Received: 25/05/2016

Accepted: 10/09/2016

REFERENCIAS

- Baeza-Velasco, C., Bourdon, C., de Jouvencel, M., Brock, I., & Hamonet, C. (2-5 Mayo, 2016). *Cognitive function in females with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type*. (Poster). Ehlers-Danlos International Symposium, New York, USA.
- Baeza-Velasco, C., Pailhez, G., Bulbena, A., & Baghdadli, A. (2015). Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: Clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *General Hospital Psychiatry*, 37, 24-30.
- Corbetta, M., & Shulman, G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Review Neuroscience*, 3, 201-15.
- Eccles, J.A., Beacher, F.D., Gray, M.A., Jones, C.L., Minati, L., Harrison, N.A., & Critchley H.D. (2012). Brain structure and joint hypermobility: relevance to the expression of psychiatric symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 200, 508-509.
- Fredy, D., & Hamonet, C. (19 marzo 2016). L'imagerie cérébrale et le SED. Présentation au 2^{ème} colloque international – les traitements du syndrome d'Ehlers-Danlos. Université Paris-Est Créteil, Créteil, France.
- Hamonet, C., Gompel, A., Raffray, Y., Zeitoun, J.D., Delarue, M., Vlamynck, E., Haidar, R., Mazaltarine, G. (2014) Multiple pains in Ehlers-Danlos syndrome. Description and proposal of a therapy protocol. *Doleurs*, 15, 264–277.
- Mesulam, M.M. (1990). Large scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Moser, E.I., & Moser, M.B. (2008). A metric for space. *Hippocampus*, 18, 1142–1156.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34, 171–175.
- Parron, C., & Save, E. (2004). Evidence for entorhinal and parietal cortices involvement in path integration in the rat. *Experimental Brain Research*, 159, 349–359.
- Ranck, J.B. (1984). Head-direction cells in the deep cell layers of dorsal presubiculum in freely moving rats. *Society for Neuroscience*, Abstr. 10. 599.
- Save, E., & Poucet, B. (2000). Involvement of the hippocampus and associative parietal cortex in the use of proximal and distal landmarks for navigation. *Behavioral Brain Research*, 109, 195-206.
- Taube, J.S. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *The Journal of Neuroscience*, 15, 70-86.
- Truelle, J.L., Marinescu, M., & Rusina, R. (2004). A fast clinical screening of higher functions: from MMSE to BNIS. *The Barrow Quarterly*, 20, 19-20.