

Amnesia del desarrollo y daño cerebral temprano: neuropsicología y neuroimagen

Nerea Crespo-Eguílaz, Pablo D. Domínguez, María Vaquero, Juan Narbona

Objetivo. Contribuir a la descripción de la amnesia del desarrollo como síndrome específico en niños que sufrieron agresión temprana, pero no masiva, de ambos hipocampos.

Sujetos y métodos. Muestra de 24 escolares de ambos sexos, de 6-16 años de edad. Se distribuye en tres grupos: pacientes afectos de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, con parálisis cerebral espástica, inteligencia normal y fallos de memoria ($n = 8$); pacientes con similares características, pero sin quejas de memoria ($n = 7$); y escolares sanos sin antecedentes de riesgo ($n = 9$) como grupo control. Se aplican escalas y tests para comprobar la normalidad intelectual y atencional, y para medir el perfil de rendimiento en tareas de memoria. En todos los sujetos, mediante resonancia magnética, se estima la presencia y grado de atrofia hipocámpica con la escala de Scheltens, y se calcula el índice espectroscópico NAA/(Cho + Cr).

Resultados. El perfil neuropsicológico de los ocho pacientes del primer grupo es claramente sugestivo de amnesia del desarrollo, que contrasta con la normalidad en los otros grupos. En siete escolares con amnesia se constata bilateralmente algún grado de atrofia bihipocámpica o disminución significativa del índice NAA/(Cho + Cr).

Conclusiones. La amnesia del desarrollo se caracteriza por afectación de la memoria episódica con preservación del aprendizaje semántico y procedimental. Se explica por daño parcial bihipocámpico temprano. El correcto diagnóstico permite una intervención psicoeducativa específica. En el futuro cabría ensayar terapias farmacológicas asociadas a la intervención psicoeducativa.

Palabras clave. Amnesia del desarrollo. Atrofia bihipocámpica. Daño cerebral temprano. Espectrografía por resonancia magnética. Hipocampo. Memoria declarativa. Memoria episódica. Parálisis cerebral espástica.

Introducción

La amnesia del desarrollo consiste en una afectación específica de la memoria episódica, es decir, del recuerdo de datos autobiográficos y eventos de la vida cotidiana, ya desde la niñez. Este trastorno es diferente de la clásica 'amnesia infantil' [1] por inmadurez, referida a las experiencias de los dos primeros años, que no conlleva dificultades ulteriores de memoria. En cambio, el síndrome de amnesia del desarrollo afecta permanentemente a la memoria episódica y suele relacionarse con un daño parcial de ambas formaciones hipocámpicas ocurrido en edad temprana [1-4]. Por lo común, los pacientes tienen preservada la memoria declarativa semántica y las capacidades de aprendizaje implícito de hábitos y procedimientos, lo que les permite realizar adquisiciones escolares. La inteligencia general y las habilidades lingüísticas y de integración perceptivomotora suelen ser normales. Aunque la disfunción de memoria episódica esté presente desde muy temprano, en la mayor parte de los casos

no suele hacerse clínicamente evidente hasta la edad escolar, a medida que van aumentando los requerimientos.

Los trabajos del grupo pionero en el estudio de esta patología [2,3,5] se basan en pequeñas series de niños con dificultades específicas de memoria episódica puestas de manifiesto en la vida cotidiana y en tests específicos, sin discapacidad intelectual ni trastornos sensoriales. Mediante resonancia magnética (RM) se comprobó disminuida la proporción volumétrica entre los hipocampos y el total del cerebro.

Un estudio de campo en el Reino Unido [6] estima la prevalencia de amnesia del desarrollo en el 4,5% tras aplicar colectivamente pruebas de memoria episódica y semántica sobre una muestra reducida, aunque representativa, de escolares de 8-9 años con inteligencia y atención normales. Considerando sólo la población de riesgo [7,8], se constató un trastorno específico de memoria episódica en el 10% de los niños nacidos antes de la semana gestacional 32. No se ha estudiado la prevalencia de am-

Departamento de Neuropediatría (N. Crespo-Eguílaz, M. Vaquero, J. Narbona); Departamento de Radiología (P.D. Domínguez). Facultad de Medicina y Clínica Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia:

Dra. Nerea Crespo Eguílaz. Departamento de Neuropediatría. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. E-31008 Pamplona (Navarra).

E-mail:

necrespo@unav.es

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Financiación:

Trabajo acogido a la ayuda de la Fundación Fuentes Dutor (Pamplona) para investigación en neurología clínica del desarrollo en la Universidad de Navarra. M.V. recibió una beca de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica para contribuir en este trabajo y llevar a cabo su formación neuropediátrica.

Aceptado tras revisión externa:

22.01.18.

Cómo citar este artículo:

Crespo-Eguílaz N, Domínguez PD, Vaquero M, Narbona J. Amnesia del desarrollo y daño cerebral temprano: neuropsicología y neuroimagen. Rev Neurol 2018; 66 (Supl 1): S83-9.

© 2018 Revista de Neurología

nesia episódica en niños con trastornos de aprendizaje.

El presente trabajo se ciñe a la descripción del trastorno de memoria, que adopta las características de amnesia del desarrollo, en un grupo de escolares con antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal (EHIpN), manifestada luego como parálisis cerebral espástica con inteligencia y capacidad de atención normales. Asimismo, se intenta estudiar el correlato fisiopatológico mediante una escala visual de atrofia de hipocampos y espectroscopia de estas estructuras por RM.

Sujetos y métodos

Participantes

La muestra está formada por 24 escolares de ambos sexos, con edades comprendidas entre 6 y 16 años: de ellos, 15 sujetos afectados de daño cerebral temprano y 9 sujetos controles con desarrollo típico sin antecedentes adversos en las etapas prenatal, perinatal y posnatal.

Los 15 pacientes con antecedentes de EHIpN han sido seleccionados correlativamente en la consulta de neuropediatría de nuestro centro a lo largo de los últimos seis años. Todos presentan discapacidad motriz (parálisis cerebral espástica, forma dipléjica o hemipléjica) como expresión de leucomalacia periventricular o infarto venoso periventricular comprobados en ecografía y RM como secuelas de la EHIpN (Tabla I).

De acuerdo con la presencia o no de dificultades de memoria, los participantes con antecedente de EHIpN se subclasifican en dos grupos, a los que se añade el grupo control:

- *Grupo EHIpN con trastorno de memoria* ($n = 8$; 6 varones): está formado por niños y adolescentes con parálisis cerebral por EHIpN, con inteligencia normal (cociente intelectual ≥ 85) y capacidades atencionales preservadas, pero con dificultades de memoria en la vida cotidiana y en el ámbito académico.
- *Grupo EHIpN sin trastorno de memoria* ($n = 7$; 5 niñas): grupo de niños con parálisis cerebral infantil por EHIpN, también con inteligencia normal (cociente intelectual ≥ 85) y sin dificultades de memoria ni de atención.
- *Grupo control* ($n = 9$; 6 varones): está formado por escolares sin antecedentes patológicos perinatales ni posnatales, con capacidad intelectual normal, sin quejas de memoria ni de atención, y con rendimiento académico normal.

Evaluación neuropsicológica

A los 15 escolares con antecedente de EHIpN se les realizó: anamnesis, exploración clínica neurológica y valoración del nivel intelectual mediante la escala de Wechsler de inteligencia para niños-IV [9]. Se consideró criterio de exclusión tener déficit atencional según los criterios del DSM-IV-TR, y se objetivó tanto la frecuencia como la intensidad de los síntomas según DuPaul et al [10].

Los 9 sujetos control tenían rendimiento escolar medio, no sufrían déficit de atención y mostraban una inteligencia normal-media en el test de vocabulario en imágenes de Peabody-III [11] (media: $101 \pm 7,92$).

En los 24 sujetos de la muestra se evaluó la memoria declarativa en las siguientes dimensiones:

- *Memoria episódica relacionada con la vida diaria*: se utiliza el test de memoria conductual Rivermead [12], que evalúa la memoria episódica mediante tareas propias de situaciones cotidianas (rostros, recados, relatos, ubicación etc.).
- *Estrategias de aprendizaje verbal*: a través del *Children's Auditory Verbal Learning Test-2* [13] en castellano se miden el recuerdo inmediato, el aprendizaje, el recuerdo libre tras interferencia, y el recuerdo a largo plazo libre y por reconocimiento.
- *Memoria semántica*: las subpruebas de semejanzas y vocabulario de la escala de Wechsler de inteligencia para niños-IV [9] y del test de vocabulario en imágenes de Peabody-III [11] aportan información sobre los aprendizajes semánticos sistematizados en el medio familiar y escolar.

Valoración del grado de atrofia de hipocampo en la imagen de RM cerebral

Se ha usado la escala visual de Scheltens [14]: sobre cortes coronales perpendiculares al eje temporal, se realiza una estimación categorial y se puntúa de 0 a 4 el grado de atrofia hipocámpica en base a tres parámetros: altura de la masa hipocámpica, altura de la cisura coroidea por encima del hipocampo y anchura del asta ventricular temporal. Todas estas estimaciones se relativizan a la distancia máxima desde la cara externa de un lóbulo temporal al otro.

Técnica de obtención e interpretación de los estudios de espectroscopia por RM

Todos los estudios de H-espectroscopia se realizaron en un equipo de RM de 1,5 T (modelo Magnetom Symphony Tim; Siemens; Erlangen, Alemania) con una bobina de cabeza de 12 elementos. Todas

Tabla I. Características de los participantes de la muestra clínica.

	EG en el nacimiento (semanas)	Peso (g)	Antecedentes perinatales					GMFCS	PC en el estudio (percentil)	Edad en el estudio (años)	Apoyo escolar	Descenso bilateral NAA/(Cho + Cr) en el hipocampo	Atrofia del hipocampo bilateral (Scheltens)	
			Apgar	UVI neonatal	Otros factores	Hidrocefalia	Lesión cerebral predominante en la RM							
Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal más amnesia del desarrollo	Paciente 1	26	800	2/4/6	Sí		+	LPV	3	75	16	Sí	-	+
	Paciente 2	25	825	2/6/7	Sí		+	LPV	1	75	10	Sí	-	+
	Paciente 3	41	3.950	4/5/7	Sí			Ictus prenatal derecho	1	25	13	Sí	-	-
	Paciente 4	35	1.850	6/9/10	Sí	Cesárea		LPV	4	95	7	Sí	-	+
	Paciente 5	41	3.100	8/9/10	No		+	Hipoxia cerebral	1	75	13	Sí	-	+
	Paciente 6	28	1.200	5/6/8	Sí	Gemelar	+	LPV	2	75	16	Sí	+	-
	Paciente 7	35	2.510	3/4/8	Sí			LPV	4	25	9	Sí	+	-
	Paciente 8	34	2.170	0/3/5	Sí	Cesárea		LPV, atrofia de hipocampos	3	50	12	Sí	-	+
Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal	Paciente 9	25	995	3/6/8	Sí			LPV	4	75	12	No	-	-
	Paciente 10	27	895	6/9/10	Sí	Cesárea		Hemorragia periependimaria izquierda grado III	2	75	8	Sí	-	-
	Paciente 11	27	850	6/8/9	Sí	Gemelar		LPV	2	50	12	No	+	-
	Paciente 12	31	1.600	2/3/4	Sí			LPV	1	50	11	No	-	-
	Paciente 13	28	1.400	4/5/6	Sí			LPV	1	75	8	No	-	-
	Paciente 14	31	1.856	7/8/10	No	Cesárea		LPV	3	20	6	No	-	-
	Paciente 15	36	2.400	1/3/5	Sí	Cesárea		LPV	2	75	14	No	-	-

EG: edad gestacional; GMFCS: *Gross Motor Function Classification System*; LPV: leucomalacia periventricular; PC: perímetro craneal; RM: resonancia magnética; UVI: unidad de vigilancia intensiva.

las secuencias de espectroscopia realizadas fueron de vóxel único, con técnica PRESS [15,16], ajuste automático y tiempo de eco intermedio-largo (tiempo de repetición: 1.500; tiempo de eco: 135; 192 repeticiones). El volumen del vóxel ha sido en todos los casos 8 cm³, y se ha tratado de ajustarlo a la región de interés, que en el caso de los hipocampos incluye una pequeña cantidad de parénquima temporal adyacente. En todos los casos se ha adquirido un vóxel en cada hipocampo (seleccionando siempre su tercio anterior) y otro en el parénquima frontal o parietal aparentemente sano. Todos los espectros han sido evaluados por un mismo neuroradiólogo (P.D.D.), sin conocimiento de los resultados de los tests de memoria o de los antecedentes

clínicos del paciente. Se analizan los siguientes picos [17,18]:

- *N-acetil aspartato (NAA)*: localizado a 2,01 ppm; se considera un marcador neuronal [15].
- *Creatina (Cr)*: localizada a 3,03 ppm; forma parte de la reserva energética celular y habitualmente se utiliza como referencia, comparando el resto de picos con éste.
- *Colina (Cho)*: localizada a 3,2 ppm; forma parte de los fosfolípidos de las membranas, y es mayor en el tejido glial y en la sustancia blanca.

Los valores de estos metabolitos se estabilizan a partir de los 2 años [17,18], y el índice medio NAA/(Cho + Cr) es 0,63 en 30 niños sanos de 3 a 14 años [17].

Tabla II. Medidas de memoria declarativa. Estimación morfométrica (Scheltens) y espectrográfica de hipocampos en resonancia magnética. Comparación entre grupos.

	EHlpn + TM (n = 8)	EHlpn (n = 7)	Control (n = 9)	EHlpn + TM frente a EHIpn		EHlpn + TM frente a control		EHlpn frente a control		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	p	sign.	p	sign.	p	sign.	
Memoria episódica (RBMT) ^a	29,22 ± 10,40	49,29 ± 3,45	50,56 ± 3,90	0,001 ^c	^e	0,000 ^c	^e	0,509 ^c	^g	
Memoria verbal y estrategias asociativas (CAVLT-2) ^a	Recuerdo inmediato	41,44 ± 7,93	53,00 ± 14,50	0,061 ^c	^g	0,003 ^c	^e	0,225 ^c	^g	
	Aprendizaje	30,67 ± 8,67	53,86 ± 9,72	0,000 ^c	^e	0,000 ^c	^e	0,104 ^c	^g	
	Recuerdo a corto plazo	25,44 ± 7,56	49,14 ± 12,80	61,33 ± 12,40	0,000 ^c	^e	0,000 ^c	^e	0,075 ^c	^g
	Recuerdo a largo plazo	25,11 ± 5,18	54,00 ± 15,30	62,22 ± 14,90	0,000 ^c	^e	0,000 ^c	^e	0,297 ^c	^g
	Reconocimiento	37,89 ± 7,37	47,86 ± 3,93	48,33 ± 5,10	0,006 ^c	^e	0,003 ^c	^e	0,839 ^c	^g
Memoria semántica (PPVT-III) ^a	48,50 ± 6,88	54,14 ± 7,05	53,78 ± 4,86	0,179 ^c	^g	0,135 ^c	^g	0,904 ^c	^g	
Cociente intelectual verbal ^b	93,00 ± 6,75	100,00 ± 5,35	101,00 ± 7,92	0,074 ^c	^g	0,092 ^c	^g	0,965 ^c	^g	
Espectroscopia hipocámpica	Cho/Cr hipocampo derecho	1,08 ± 0,26	1,25 ± 0,39	1,13 ± 0,25	0,542 ^c	^g	0,939 ^c	^g	0,736 ^c	^g
	Cho/Cr hipocampo izquierdo	1,12 ± 0,24	1,07 ± 0,27	0,85 ± 0,22	0,910 ^c	^g	0,073 ^c	^g	0,208 ^c	^g
	NAA/Cr hipocampo derecho	1,16 ± 0,17	1,24 ± 0,22	1,24 ± 0,22	0,732 ^c	^g	0,663 ^c	^g	0,998 ^c	^g
	NAA/Cr hipocampo izquierdo	1,29 ± 0,30	1,26 ± 0,39	1,02 ± 0,21	0,975 ^c	^g	0,189 ^c	^g	0,321 ^c	^g
	NAA/(Cho + Cr) hipocampo derecho	0,56 ± 0,09	0,57 ± 0,07	0,58 ± 0,06	0,962 ^c	^g	0,887 ^c	^g	0,984 ^c	^g
	NAA/(Cho + Cr) hipocampo izquierdo	0,59 ± 0,09	0,60 ± 0,12	0,55 ± 0,06	0,988 ^c	^g	0,595 ^c	^g	0,544 ^c	^g
NAA/(Cho + Cr): descenso significativo bilateral	n = 2	n = 1	n = 1	0,680 ^d	^g	0,530 ^d	^g	0,850 ^d	^g	
Escala Scheltens en la RM: atrofia hipocampo bilateral	n = 5	n = 0	n = 1	0,015 ^d	^f	0,029 ^d	^f	0,360 ^d	^g	

CAVLT-2: *Children's Auditory Verbal Learning Test-2*; DE: desviación estándar; EHIpn + TM: grupo de afectos de encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y dificultades de memoria; EHIpn: niños con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal sin quejas de memoria; NAA/(Cho + Cr): N-acetil aspartato/(colina + creatinina); PPVT: test de vocabulario en imágenes de Peabody; RBMT: test de memoria conductual Rivermead. ^a Puntuaciones T: media 50, desviación 10; ^b Puntuaciones cociente intelectual: media 100, desviación 15; ^c t de Student; ^d U de Mann-Whitney; ^e p < 0,01; ^f p < 0,05; ^g Sin diferencias significativas.

Tratamiento estadístico de los datos

Se compara el rendimiento en las tareas de memoria declarativa entre los tres grupos, y se comparan los valores e índices obtenidos de la espectroscopia hipocámpica bilateral por RM entre los tres grupos de la muestra (t de Student) (Tabla II).

Se realizan análisis no paramétricos (U de Mann Whitney, chi al cuadrado) para comprobar si hay asociación entre amnesia y signos de pérdida neuronal en ambos hipocampos.

Además, se comprueba la sensibilidad y la especificidad de estas medidas mediante un análisis discriminante.

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres y la aquiescencia de los menores participantes, y la comisión de ética en investigación de nuestro centro aprobó el proyecto.

Resultados

Evaluación neuropsicológica de la memoria declarativa

Nuestros pacientes del grupo EHIpn con trastorno de memoria obtienen normalmente el recuerdo in-

mediato de una lista de palabras, y no difieren del grupo EHIpn sin trastorno de memoria. Sin embargo, el rendimiento del grupo con trastorno de memoria es deficitario en el resto de las variables del *Children's Auditory Verbal Learning Test-2*, que implican establecer conexiones asociativas y estrategias de almacenamiento y de recuperación a lo largo de cinco ensayos (véase la metodología); en todas esas variables difiere el grupo EHIpn con trastorno de memoria de los otros dos grupos. Y, por su parte, el grupo clínico sin trastorno de memoria no difiere del grupo control en la citada prueba. El recuerdo a largo plazo por reconocimiento es mejor respecto a la evocación espontánea en todos los pacientes con dificultades de memoria.

Se objetiva también un rendimiento significativamente bajo del grupo EHIpn con trastorno de memoria frente a los otros grupos en memoria episódica relacionada con la vida diaria (test de memoria conductual Rivermead).

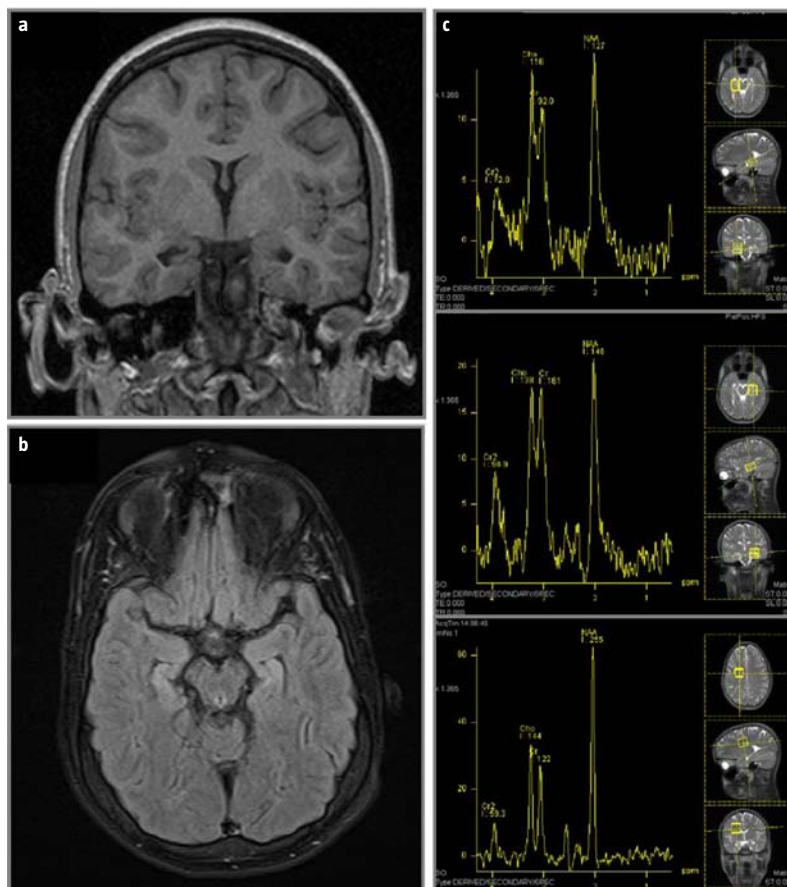
Cabe destacar que ninguno de los pacientes con EHIpn más trastorno de memoria manifiesta dificultades de memoria semántica en tareas de vocabulario y de conocimientos culturales (Tabla II).

Estudio morfométrico y espectrográfico del hipocampo por RM

Mediante la escala de Scheltens (Tablas I y II) se detecta en la RM algún grado de atrofia hipocámpica bilateral en cinco de los ocho sujetos con EHIpn y déficit de memoria, lo cual no es evidente en ninguno de los escolares con EHIpn y memoria normal; se apreció incidentalmente sólo en uno de los controles. Existe una asociación significativa de atrofia bihipocámpica en el grupo con EHIpn más trastorno de memoria frente al grupo con EHIpn sin trastorno de memoria (χ^2 ; $p < 0,015$) y frente al grupo control (χ^2 ; $p < 0,029$). En el presente estudio, la escala de Scheltens ha mostrado una sensibilidad moderada (62,5%), pero una especificidad alta (93,75%), para apreciar o no atrofia bihipocámpica en niños con antecedente de EHIpn y quejas actuales de memoria frente a no alteración de la memoria (Figura, a,b).

En la valoración de espectroscopia por RM realizada a todos los participantes, en dos sujetos del grupo EHIpn con trastorno de memoria se objetiva un descenso significativo del índice NAA/(Cho + Cr) por debajo de 1,5 desviaciones estándares del valor medio del grupo control (Figura, c). Pero no se hallan diferencias significativas en los valores relativos (respecto a la creatina) de los metabolitos NAA o Cho en el hipocampo (Tabla II).

Figura. Ejemplos de resonancia magnética (RM) cerebral en dos participantes del grupo con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y déficit de memoria, y espectrografía por RM que corresponde a un tercer paciente del mismo grupo. a) Secuencia T₁ coronal: se aprecia atrofia del hipocampo bilateral con dilatación de las astas ventriculares; b) Proyección axial, secuencia FLAIR: aumento de señal sugestiva de atrofia bilateral del hipocampo; c) Espectroscopia de hipocampos, que indica descenso significativo bilateral del índice NAA/(Cho + Cr) –gráficos superior y central–, no observado en la zona control –gráfico inferior–.



Si se considera la presencia conjunta de las dos anomalías –estimación de algún grado de atrofia según los criterios de Scheltens o descenso del índice NAA/(Cho + Cr) en ambos hipocampos–, se constata que siete de los ocho participantes con amnesia del desarrollo (87,5%) tienen algún rasgo de afectación bihipocámpica; en cambio, uno u otro de estos hallazgos sólo se observan en un sujeto del grupo EHIpn sin amnesia y en uno control (χ^2 ; $p < 0,05$).

Discusión

El presente estudio contribuye a perfilar mejor el cuadro clínico de la amnesia del desarrollo, y más

concretamente, en escolares con EHIp más trastorno de memoria en ausencia de discapacidad intelectual y atencional. Además, es preciso señalar que la atrofia de los hipocampos es sólo parcial y estable en los pacientes con EHIp más trastorno de memoria. Las estructuras circundantes al hipocampo (circunvolución parahipocámpica, áreas entorrinal y perirrinal) contribuyen a la memoria semántica adquirida desde experiencias más sistematizadas y repetidas; estas estructuras extrahipocámpicas intervienen también en el recuerdo por reconocimiento, y también, con el sistema ejecutivo, en la memoria de trabajo [1,2,19,20].

Se ha estimado que el síndrome de amnesia del desarrollo ocurre cuando la pérdida volumétrica de ambos hipocampos es igual o superior al 25% [21,22] o el 11% [23,24] del valor estándar para la edad. Aunque el perfil clínico de la amnesia del desarrollo se ha atribuido principalmente a daño bihipocámpico perinatal, varios trabajos han mostrado que el cuadro clínico puede derivarse también de agresiones bihipocámpicas ocurridas durante la niñez y la adolescencia temprana [3,8]. Cuando la anamnesis, los antecedentes tempranos y el perfil neuropsicológico actual son característicos de amnesia del desarrollo, puede afirmarse el diagnóstico clínico, aunque no se disponga de estudios cuantitativos de neuroimagen [25].

La evaluación neuropsicológica de los sujetos de la presente serie permite caracterizar la amnesia del desarrollo en escolares con EHIp más trastorno de memoria acompañando a parálisis cerebral espástica e inteligencia normal. La principal fortaleza de nuestro estudio, en cuanto a la delineación de la amnesia del desarrollo, es el robusto diseño comparativo de tres grupos. Pero cabe señalar como limitación no haber contado con medidas volumétricas de hipocampos, lo que se ha pretendido paliar con la estimación visual del trofismo hipocámpico en la imagen de RM mediante los criterios de Scheltens. Otra limitación es haber realizado la espectroscopia por RM sobre un vóxel de 8 cm³ que abarca la formación hipocámpica y, a la vez, otras estructuras vecinas que pueden ser espectroscópicamente normales, lo cual resta precisión a la medida. Los trabajos que emplearon volumetría o análisis espectrográficos bien ceñidos al hipocampo [3,21,22,24] han ofrecido datos más consistentes sobre la relación entre amnesia del desarrollo y patología bihipocámpica; no obstante, deberían considerarse otras estructuras esenciales para la memoria explícita, como el fórnix o el núcleo anterior talámico.

Un daño bihipocámpico parcial, adquirido durante la niñez (desde la época perinatal hasta el co-

mienzo de la adolescencia), permitiría cierta capacidad de memoria explícita útil para que el sujeto adquiriera aprendizajes semánticos, sistematizados por el medio familiar o escolar, gracias a la cooperación de las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocámpica preservadas [1,2,6]. En cambio, la memoria de datos y eventos fugaces y no sistematizados durante la experiencia cotidiana es deficiente por el daño bihipocámpico, hasta el punto de ocasionar una afectación clínica que en ocasiones puede interpretarse incorrectamente en los niños como inestabilidad de la atención. Además, la amnesia del desarrollo puede ocasionar dificultades en la comprensión de textos, la resolución de problemas matemáticos o el seguimiento de explicaciones largas en clase. Se podría hipotetizar el beneficio de fármacos anticolinesterásicos o antagonistas de la recaptación de dopamina, pero no hay todavía ensayos reglados al respecto. La preservación de la inteligencia general en estos jóvenes pacientes, y sus recursos de aprendizaje procesal y semántico, son claves donde apoyar la mejora de su conducta adaptativa mediante programas de intervención psicopedagógica [26].

Bibliografía

1. Campbell BA, Spear NE. Ontogeny of memory. *Psychol Rev* 1972; 79: 215-36.
2. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997; 277: 376-80.
3. Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE, Porter DA, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 2000; 123: 499-507.
4. Vargha-Khadem F, Salmond CH, Watkins KE, Friston KJ, Gadian DG, Mishkin M. Developmental amnesia: effect of age at injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10055-60.
5. Maguire EA, Vargha-Khadem F, Mishkin M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain* 2001; 124: 1156-70.
6. Temple CM, Richardson P. Developmental amnesia: a new pattern of dissociation with intact episodic memory. *Neuropsychologia* 2004; 42: 764-81.
7. Briscoe J, Gathercole SE, Marlow N. Everyday memory and cognitive ability in children born very prematurely. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 749-54.
8. Narbona J, Alvarez-Gómez MJ. Limbic-mamillo-thalamic lesion syndromes in childhood and puberty. *ANAE Approche Neuropsychologique des Apprentissages chez l'Enfant* 1990; 2: 83-7.
9. Wechsler D. Escala Wechsler de inteligencia para niños WISC-IV. Madrid: TEA Ediciones; 2005.
10. DuPaul G, Anastopoulos A, Power T, Reid R, Ikeda M, McGoey K. Parents' rating of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: Factor structure and normative data. *J Psychopathol Behav* 1998; 2: 83-102.
11. Dunn LL, Dunn L, Arribas D. Test de vocabulario en imágenes Peabody PPVT-III. Madrid: TEA Ediciones; 2006.
12. Wilson B, Cockburn J, Baddeley A. The Rivermead Behavioural Memory Test for children. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley; 1991.
13. Talley JL. Children's Auditory Verbal Learning Test-2.

- Professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1996.
14. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in 'probable' Alzheimer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-72.
 15. McLean MA, Cross J. Magnetic resonance spectroscopy: principles and applications in neurosurgery. *Br J Neurosurg* 2009; 23: 5-13.
 16. Hsu YY, Chen MC, Lim KE, Chang C. Reproducibility of hippocampal single-voxel proton MR spectroscopy and chemical shift imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 529-36.
 17. Choi CG, Ko TS, Lee HK, Lee JH, Suh DC. Localized proton MR spectroscopy of the allocortex and isocortex in healthy children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1354-8.
 18. Dezortova M, Hajek M. MR spectroscopy in pediatrics. *Eur J Radiol* 2008; 67: 240-9.
 19. Bindschaedler C, Peter-Favre C, Maeder P, Hirsbrunner T, Clarke S. Growing up with bilateral hippocampal atrophy: from childhood to teenage. *Cortex* 2011; 47: 931-44.
 20. Wood FB, Brown IS, Felton RH. Long-term follow-up of a childhood amnesic syndrome. *Brain Cogn* 1989; 10: 76-86.
 21. Isaacs EB, Vargha-Khadem F, Watkins KE, Lucas A, Mishkin M, Gadian DG. Developmental amnesia and its relationship to degree of hippocampal atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 13060-3.
 22. Isaacs EB, Lucas A, Chong WK, Wood SJ, Johnson CL, Marshall C, et al. Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. *Pediatr Res* 2000; 47: 713-20.
 23. De Vries LS, Cowan FM. Evolving understanding of hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 216-25.
 24. Mañeru C, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, Salgado-Pineda P, Bargalló N, Olondo M, et al. Residual hippocampal atrophy in asphyxiated term neonates. *J Neuroimaging* 2003; 13: 68-74.
 25. Sans A, Colomé R, López-Sala A, Boix C, Muchart J, Rebollo M, et al. Amnesia del desarrollo como secuela cognitiva focal de patología neonatal. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S29-38.
 26. Soprano AM. Métodos de intervención en los trastornos de la memoria del niño. In Soprano AM, Narbona J, eds. *La memoria del niño. Desarrollo normal y trastornos*. Barcelona: Elsevier-Masson; 2007. p. 171-200.

Developmental amnesia and early brain damage: neuropsychology and neuroimaging

Aim. To contribute to neuropsychological profiling of developmental amnesia subsequent to bilateral damage to both hippocampi in early age.

Subjects and methods. The total sample of 24 schoolchildren from both sexes is distributed in three groups: perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and everyday complaints of memory in school age ($n = 8$); perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy without memory complaints ($n = 7$); and a group of typically developing ($n = 9$). All participants in every groups did have normal general intelligence and attention. Both clinical groups had, as another clinical consequence, spastic cerebral palsy (diplegia). Neuropsychological exam consisted on tests of general intelligence, attentional abilities, declarative memory and semantic knowledge. All participants had a brain magnetic resonance image and spectroscopy of hippocampi. Scheltens criteria were used for visual estimation of hippocampal atrophy. Parametric and non-parametric statistical contrasts were made.

Results. Despite preservation of semantic and procedural learning, declarative-episodic memory is impaired in the first group versus the other two groups. A significant proportion of bilateral hippocampal atrophy is only present in the first group versus the other two non-amnesic groups using Scheltens estimation on MRI. Two cases without evident atrophy did have diminished NAA/(Cho + Cr) index in both hippocampi.

Conclusions. Taken together, these results contribute to delineate developmental amnesia as an specific impairment due to early partial bihippocampal damage, in agreement with previous studies. After diagnosis of developmental amnesia, a specific psychoeducational intervention must be made; also this impairment could be candidate for pharmacological trials in the future.

Key words. Bilateral hippocampal atrophy. Cerebral palsy. Child. Declarative memory. Developmental amnesia. Early hypoxic-ischaemic brain damage. Magnetic resonance imaging.