

Ciertos pacientes presentan anemia hemolítica, hiperesplenismo o insuficiencia renal. Casi la mitad de los pacientes con EW tienen signos y síntomas en el sistema nervioso central. Los signos neurológicos se suelen presentar durante la adolescencia o la edad adulta temprana, aunque se han descrito hasta la edad de 51 años. Entre las características clínicas cuando se presenta la EW se incluyen parkinsonismo, temblor postural y cinético, ataxia, corea de titubeo, crisis epilépticas, disartria o distonía. Las características clásicas de la enfermedad, aunque no se observan en todos los casos, son una mirada fija con una expresión sonriente y babeo. La distonía es un signo frecuente, presente en una serie en el 37% de los pacientes al comienzo de la enfermedad. La distonía puede ser focal, segmentaria o generalizada. La sensibilidad está conservada. La demencia, si la hay, es de carácter leve. Los signos psiquiátricos son muy frecuentes y pueden ser muy incapacitantes. Se han descrito trastornos del humor y de la personalidad, cambios conductuales y psicosis. Si existen signos neurológicos, la exploración oftalmológica, en la que debe incluirse siempre el examen con lámpara de hendidura, demuestra el depósito de cobre en la membrana de Descemet (anillos de Kayser-Fleischer) (v. Capítulo 23). Numerosos pacientes con EW presentan también cataratas «en girasol». En los estudios de laboratorio se demuestran, con frecuencia, alteraciones en las enzimas hepáticas, aminoaciduria, reducción de las concentraciones de ácido úrico y desmineralización ósea. En los estudios con RM se suele observar una disminución de la intensidad de la señal en el estriado y colículo superior, así como un aumento de la intensidad de la señal en el tegmento mesencefálico (excepto en el núcleo rojo) y en la SNr lateral, lo que otorga la apariencia de la «cara del panda gigante» en las imágenes potenciadas en T2. Para realizar el diagnóstico son útiles el hallazgo de concentraciones reducidas de ceruloplasmina en el suero, la excreción de cobre en 24 horas elevada y la presencia de los anillos de Kayser-Fleischer, y la demostración de una concentración de cobre hepático elevado es demostrativa de la enfermedad.

Patología

La exploración macroscópica del cerebro revela, con frecuencia, atrofia cerebral y encogimiento y despigmentación del putamen y del GP. Microscópicamente, los cerebros con EW presentan, básicamente, una pérdida neuronal generalizada y en el estriado. Existe una gliosis difusa con astrocitos tipos I y II de Alzheimer, así como células de Opalski, de origen microglial.

Etiología y patogenia

La EW es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre relacionado con las mutaciones en el gen *ATP7B* del cromosoma 13. Debido a que existen numerosas mutaciones diferentes, no se dispone clínicamente de las pruebas genéticas. Este gen regula una adenosina trifosfatasa transportadora del cobre. Aunque el trastorno neurológico se relaciona, de forma evidente, con los efectos lesivos del cobre intracelular, los mecanismos precisos de la alteración de la función celular y de la muerte celular no se comprenden de forma satisfactoria.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la EW es reducir la carga corporal de cobre y evitar su reacumulación. Tradicionalmente, la quelación aguda se iniciaba con D-penicilamina, pero las estrategias terapéuticas más modernas potencian tratamientos algo menos tóxicos como la trientina

y el cinc o el tetratiomolibdato de amonio. La eficacia de la descuprización inicial se controla con la determinación urinaria de la excreción de cobre y de las concentraciones plasmáticas de cobre. Aunque puede presentarse un deterioro agudo asociado con la movilización de los depósitos de cobre, la mayoría de pacientes mejoran con el tiempo. Debe mantenerse el tratamiento a largo plazo, habitualmente con trientina y cinc. La D-penicilamina se asocia con diversas toxicidades sistémicas entre las que se incluyen dermatopatías, trastornos de la unión neuromuscular, trombocitopenia y síndrome de Goodpasture. El amonio tetratiomolibdato, con una potencial ventaja sobre el cinc, penicilamina y trientina en cuanto a que bloquea la absorción de cobre y forma complejos con el cobre en la sangre, está surgiendo como el tratamiento más eficaz y seguro de la EW, pero aún se considera que es un fármaco experimental (Brewer et al, 2006). Los hermanos asintomáticos deben ser evaluados para descartar la enfermedad, porque el tratamiento a tiempo evita la enfermedad. El trasplante ortotópico de hígado es curativo y se ha empleado ampliamente en los pacientes con insuficiencia hepática que todavía no han desarrollado signos neurológicos significativos. La respuesta de los síntomas neurológicos al trasplante de hígado no se comprende por completo.

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro

La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (NACH), antes conocida como enfermedad de Hallervorden-Spatz, incluye una neurodegeneración asociada a la pantotenato cinasa (PKAN) e hipobetalipoproteinemia, acantocitosis, retinitis pigmentaria y degeneración del pálido (HARP). Es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo que se presenta en la infancia con un inicio insidioso de distonía y trastorno de la marcha. La rigidez, disartria, espasticidad, demencia, retinitis pigmentaria y atrofia óptica se desarrollan y progresan de forma inexorable hasta la muerte, que ocurre en la infancia temprana. En los estudios cerebrales con RM potenciada en T2 se ven áreas de atenuación reducida en el GP, que circundan un área de hiperintensidad, el *signo del ojo del tigre*. Los estudios autopsícos demuestran una coloración marronácea del GPi y de la SNr, que refleja la acumulación patológica de hierro. Entre los cambios microscópicos se incluyen pérdida neuronal, gliosis, pérdida de fibras de mielina y tumefacciones axonales (esferoides). Virtualmente todas las familias con PKAN común presentan mutaciones en el gen de la pantotenato cinasa (*PANK2*) en el cromosoma 20 (Thomas et al, 2004). La pantotenato cinasa es una importante enzima reguladora de la síntesis de la coenzima A. Existen formas atípicas de la enfermedad que se inician en fases más tardías y que tienen una progresión más lenta. Estos casos se presentan, con frecuencia, con un trastorno temprano del habla y se producen, de forma habitual, cambios en la personalidad que indican la presencia de DFT. Aunque las imágenes de RM evidencian la presencia de acumulación de hierro, no se observa el «signo del ojo del tigre», y estos pacientes no presentan mutaciones en el gen *PANK2*. El síndrome HARP también se ha relacionado con mutaciones en dicho gen.

Distonía postraumática

La distonía que procede de un traumatismo craneal se presenta, con mayor frecuencia, como hemidistonía, aunque también pueden observarse distonias cervicales, segmentarias o axiales o disfonía espasmódica (Krauss y Jankovic, 2007). Las distonías postraumáticas descritas con mayor frecuencia se presentan en hombres, lo que refleja

la preponderancia de este sexo entre los pacientes con lesiones craneales. La mayoría de casos se han presentado en niños o adolescentes que han sobrevivido a una lesión craneal grave. Con frecuencia, la distonía surge cuando la hemiparesia traumática mejora o se resuelve. Puede existir un período de latencia entre el traumatismo y el desarrollo de la distonía que puede variar entre un día y 6 años, seguido por la lenta progresión de los síntomas distónicos. Los pacientes más jóvenes tienden a tener períodos de latencia más prolongados que los pacientes que presentan una edad superior en el momento de la lesión craneal traumática. En los estudios de neuroimagen se observa con frecuencia la presencia de lesiones focales en el caudado, putamen o tálamo contralaterales al lado afectado por el traumatismo. También se han observado lesiones en el mesencéfalo o en las vías dentatotalámicas. El pronóstico de esta forma de distonía post-traumática es malo, con un índice reducido de mejoría espontánea. La mayoría de los casos son refractarios al tratamiento médico, aunque algunos casos pueden responder a los fármacos anticolinérgicos. Las inyecciones de toxina botulínica pueden ser de utilidad. La DBS, la talamotomía estereotáctica o la palidotomía pueden ser útiles, aunque la magnitud de la respuesta es bastante menor que la observada en los pacientes con distonía primaria.

La distonía puede presentarse también después de una lesión periférica. Por ejemplo, la distonía oromandibular puede seguir a la cirugía dental o facial y a los traumatismos mandibulares. También se ha descrito que la distonía de extremidades puede presentarse después de un traumatismo periférico, con frecuencia en el contexto de una lesión relacionada con el trabajo o el deporte (Wu y Jankovic, 2006). La distonía inducida periféricamente tiende a manifestarse con una distonía más fija que móvil y puede asociarse con un síndrome de dolor regional complejo, también conocida como *causalgia* o *distrofia simpática refleja*. No existen criterios clínicos aceptados para el diagnóstico, y la diferenciación de la enfermedad psicógena puede ser difícil. La respuesta de esta entidad al tratamiento médico o a otras terapias es decepcionante.

Distonía tardía

La distonía tardía (Dt) debe ser diferenciada de la reacción distónica aguda transitoria y de la discinesia tardía más habitual. En una revisión de 11 estudios realizados en pacientes psiquiátricos expuestos de forma crónica a los neurolépticos, el 2,7% desarrolló Dt. Los hombres presentan una mayor probabilidad de desarrollar este cuadro y lo hacen a una edad inferior que las mujeres. Todos los antipsicóticos típicos, así como los antieméticos con propiedades bloqueantes del receptor de la dopamina, se han asociado con el desarrollo de Dt (Pasricha et al, 2006). Los síntomas de Dt se inician de forma insidiosa después de días o décadas de tratamiento con neurolépticos. Aunque se han descrito casos infrecuentes después de una corta duración del tratamiento, la duración media de la exposición al tratamiento neuroléptico en el momento del inicio es de 5,1 años. La Dt se suele presentar como una distonía focal o segmentaria, como blefaroespasmos, distonía oromandibular o cervical, aunque la presentación más habitual es la distonía troncal en un hombre joven asociada con movimientos de pronación de los brazos y de extensión de los codos. Existe una relación entre la edad de inicio y la distribución de los movimientos distónicos con síntomas en las piernas y el tronco en los pacientes jóvenes y afectación de la cara, mandíbulas y cuello en las personas de mayor edad. La extensión de la entidad se encuentra determinada, en parte, por la edad, con movimientos más generalizados en los pacientes más jóvenes, aunque habitualmente continúa siendo

segmentaria. En comparación con la distonía primaria segmentaria o focal, existe una mayor frecuencia de posturas retrocervicales y antero-cervicales. Los síntomas distónicos pueden mejorar en un período de 5 años si el agente neuroléptico desencadenante es retirado, aunque la recuperación es menos frecuente que en los pacientes con discinesia tardía coreica. Los pacientes jóvenes con una duración más corta de la exposición a los neurolépticos presentan una mayor probabilidad de remisión.

Como en la discinesia tardía, el principal tratamiento de la Dt es la prevención. Una vez ésta se ha desarrollado, debe intentarse que el paciente abandone el neuroléptico desencadenante. Los pacientes con dependencia de los neurolépticos deben ser tratados con antipsicóticos atípicos, si es posible. Se ha descrito que pueden ser de utilidad en los pacientes con Dt la tetrabenazina, los anticolinérgicos, las benzodiazepinas y el baclofeno. Las inyecciones de toxina botulínica pueden ser especialmente útiles en los pacientes que presentan incapacidad por blefaroespasmos o por los movimientos distónicos del tronco o de las cervicales.

Discinesia cinesigénica paroxística (DYT10)

La discinesia cinesigénica paroxística (DCP) es un trastorno de inicio en la infancia que se caracteriza por ataques de movimientos involuntarios que incluyen distonía, corea y otras hiperkinesias, de forma importante. Debido a que estos ataques no tienen, frecuentemente, testigos y que, por tanto, su clasificación fenomenológica adecuada no es posible, se prefiere la expresión menos específica de *discinesia paroxística* como alternativa a la *epilepsia cinesigénica paroxística* (Lotze y Jankovic, 2003). Los hombres jóvenes representan el 80% de los casos. Con frecuencia existe una historia familiar. Los pacientes describen, habitualmente, que los episodios se ven desencadenados por un movimiento rápido, con frecuencia como respuesta a un estímulo inesperado, como el timbre de un teléfono. Puede existir una sensación premonitoria en la extremidad afectada. Los movimientos pueden ser bilaterales o unilaterales. Los episodios duran menos de un minuto y se presentan hasta 100 veces al día. La tendencia es a que disminuyan en la edad adulta. El diagnóstico depende de lo cuidadosa que sea la recogida de datos en la historia clínica, porque en la exploración no se detectan, por lo general, alteraciones, y los episodios habituales pueden no ser observados en la exploración y, por otra parte, los estudios de neuroimagen y electrofisiológicos suelen ser normales. Se han localizado dos *loci* para la DCP (DYT10) en el cromosoma 16, lo que indica que una familia de genes en este cromosoma podría ser importante en la producción de este síndrome, aunque los genes causales todavía no se han descubierto. La DCP es, habitualmente, muy sensible a los fármacos antiepilépticos. La carbamazepina y la fenitoína son las que se emplean con mayor frecuencia, aunque existen descripciones recientes de que el levetiracetam es eficaz y tolerado de forma satisfactoria.

Discinesia no cinesigénica paroxística (DYT8)

La discinesia no cinesigénica paroxística (DNCP) o DYT8 se inicia, frecuentemente, en la infancia y afecta con mayor frecuencia a los niños que a las niñas. Los episodios de DNCP se presentan con menor frecuencia, aunque de forma más prolongada, que en los pacientes con DCP. Su frecuencia varía desde algunos episodios por mes a varios episodios al día y su duración es, por lo general, entre 10 minutos y varias horas. No se ve precipitada por una acción, aunque puede desencadenarse por el consumo de alcohol o de cafeína, así

como por la fatiga o el estrés (Spacey et al, 2006). Se han identificado mutaciones en el gen regulador de la miofibrillogénesis 1 (*MRI*) en el cromosoma 1 y un *locus* génico separado en 2q31. En la RM y en las imágenes con PET utilizando el radioligando selectivo de D_2 racloprida no se observan alteraciones significativas en estos pacientes. A diferencia de la PKD, la DNCP no presenta una notable respuesta a los agentes antiepilépticos. Algunos pacientes responden al clonazepam, otras benzodiazepinas, carbamazepina, gabapentina, anticolinérgicos, levodopa, acetazolamida y neurolépticos.

Discinesia paroxística secundaria

La discinesia paroxística secundaria se considera infrecuente. Sin embargo, en una serie, el 26% de los casos de discinesia paroxística se presentaron en el contexto de otra enfermedad del sistema nervioso (Blakeley y Jankovic, 2002). Entre las etiologías subyacentes se incluyen la enfermedad vascular cerebral, los traumatismos, las infecciones y la encefalopatía metabólica. Las manifestaciones clínicas de la discinesia paroxística secundaria son heterogéneas. Algunas son cinesigénicas y otras no lo son. Algunas de estas manifestaciones se asocian con sensaciones premonitorias y en otras no hay signos de aviso. El tratamiento de la causa subyacente puede mejorar la discinesia.

TICS

Síndrome de Tourette

Epidemiología y características clínicas

La prevalencia estimada del síndrome de Tourette (ST) varía de 10 a 700 por 100.000, en función de la población estudiada y de los medios de estudio empleados. Aunque la prevalencia es superior en los niños de escuelas de educación especial y en niños con trastornos del espectro autista, la gran mayoría de pacientes con ST muestran el cociente de inteligencia dentro de la normalidad. Los niños se ven afectados por la enfermedad con mayor frecuencia que las niñas. Este síndrome comienza en la infancia o durante las fases tempranas de la adolescencia, aunque la mayoría de los casos se presentan entre los 2 y los 10 años de edad. Los signos tempranos habituales son los tics motores craneales, entre los que se incluyen parpadeos, estiramientos de la porción inferior de la cara y balanceo de la cabeza (v. Capítulo 23). Entre los tics vocales se incluyen husmeos, aclaramientos de garganta, gruñidos, silbidos, gorjeos y palabras, con palabras indecentes (*coprolalia*). Con el tiempo, los tics aumentan y disminuyen, y aparecen nuevos tics y otros abandonan el repertorio clínico. Los tics pueden ser simples o complejos, y pueden simular cualquier movimiento voluntario o involuntario. Los pacientes con ST presentan tics tanto vocales como motores. Los síntomas tienden a aumentar a lo largo de la infancia, tienen su máxima expresión durante la adolescencia y llegan a ser algo menos problemáticos en la edad adulta. Los tics de inicio adulto suelen ser recurrencias de tics de inicio infantil o pueden presentarse en casos de uso de cocaína o por exposición a otros estimulantes del SNC, bloqueantes de receptores dopaminérgicos (tics tardíos) y asociados con neuroacantocitosis.

Los cambios en la conducta son muy frecuentes en el ST, en especial el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno de conducta o el trastorno obsesivo-compulsivo. Esta última asociación es particularmente intrigante, porque las niñas pertenecientes a familias con antecedentes de ST pueden presentar un

trastorno obsesivo-compulsivo puro sin tics. La obsesión en el ST afecta sobre todo a la simetría y al recuento. El diagnóstico de ST se basa por completo en la historia clínica y en la exploración física. La exploración neurológica es, por lo general, normal, así como los estudios electrofisiológicos y de neuroimagen. No se han descrito cambios patológicos en los pacientes con ST, aunque un estudio limitado en cerebros de autopsias ha indicado la presencia de concentraciones reducidas de serotonina en el tronco cerebral, glutamato en el globo pálido y monofosfato cíclico de adenosina en la corteza cerebral.

Etiología y patogenia

Las pruebas clínicas indican claramente que el ST es una enfermedad hereditaria, con frecuencia con transmisión bilineal (de los dos progenitores) (Albin y Mink, 2006). La concordancia de ST en los gemelos monocigóticos es del 86%, y los análisis de segregación concuerdan con un rasgo autosómico dominante, influido por el sexo. Sin embargo, a pesar de las evidencias, no se ha establecido una herencia mendeliana definida. Se ha realizado un gran avance en la búsqueda del gen ST esquivo con el descubrimiento de una mutación del marco de lectura en el gen *Slit* y *Trk*-l-like (*SLITRK1*) en el cromosoma 13q31.1. Estas variantes estuvieron ausentes en otros 127 casos de ST y en 3.600 cromosomas de control y se considera que es una causa muy rara de ST (Deng et al, 2006). Se ha encontrado la expresión del gen *SLITRK1* en regiones cerebrales previamente implicadas en el ST, como corteza, hipocampo, núcleos talámicos, subtálámicos, globo pálido, estriado y cerebelo, y parece intervenir en el crecimiento dendrítico.

Debido a que existe una potente respuesta a los fármacos que bloquean a los receptores de la dopamina, se ha propuesto que existe una alteración central de la neurotransmisión como causa subyacente del ST. Los estudios con PET indican un aumento de la innervación dopaminérgica del estriado ventral y una regulación alterada de la liberación y recaptación de dopamina.

Tratamiento

El primer paso en el tratamiento del ST es la definición de las fuentes de incapacidad. El tratamiento debe reservarse para los pacientes que experimentan la interferencia de los tics en las esferas educativa, social y familiar. Los tics incapacitantes son suprimidos, de forma más eficaz, por los fármacos neurolépticos como flufenazina, risperidona, pimozida, haloperidol y pimozida. En una comparación doble ciego controlada, la pimozida fue más eficaz y mejor tolerada que el haloperidol. La sulpirida y tiaprida, de los cuales no se dispone en Estados Unidos, también pueden ser útiles para el tratamiento de los tics. Se ha demostrado, en pequeños estudios no controlados, que la risperidona y la olanzapina son eficaces, y se ha observado, de forma preliminar, que la ziprasidona es eficaz, aunque la clozapina no lo es. Otros tratamientos que parecen ser eficaces en estudios de pequeño tamaño o no controlados incluyen los cannabinoides, nicotina, donepezilo, agentes antiandrogénicos, ketanserina y ondansetrón. El trastorno obsesivo-compulsivo responde a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. El TDAH comórbido puede tratarse, con seguridad, con clonidina, metilfenidato y otros estimulantes del SNC. Guanfacina y clonidina son útiles en pacientes con ST y en problemas del control de los impulsos. Los pacientes con tics discapacitantes (con o sin trastorno obsesivo-convulsivo) pueden beneficiarse de la DBS de tálamo, GPi o quizás otras dianas (Shaded et al, 2007).

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes postinfecciosos asociados con la exposición a estreptococos

Los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes postinfecciosos asociados con la exposición a estreptococos (PANDAS) son una entidad controvertida que se ha relacionado recientemente con el ST. Los niños que presentan PANDAS tienen un inicio explosivo que incluye trastorno obsesivo-compulsivo, tics, hiperactividad y movimientos coreiformes en los años prepuberales. Existe una asociación con una infección previa por estreptococo betahemolítico del grupo A, aunque el síndrome es distinto del que se presenta con la fiebre reumática y el corea de Sydenham (Cardoso et al, 2006). Los niños afectados por el síndrome presentan un aumento del caudado, putamen y GP en el estudio con RM volumétrica. Se han detectado anticuerpos anti-neuronales frente a los antígenos del putamen en el plasma de los pacientes con ST. Se ha propuesto un mecanismo autoinmune molecular mimético. Un estudio transversal doble ciego controlado con placebo de penicilina en pacientes con PANDAS no demostró que ésta evitase la recidiva de los síntomas, aunque tampoco se consiguió una adecuada prevención de la infección estreptocócica. La administración intravenosa de inmunoglobulina y la plasmaféresis redujeron los síntomas obsesivo-compulsivos, aunque las puntuaciones de los tics mejoraron sólo en el grupo sometido a plasmaféresis. Estas mejoras se mantuvieron durante un año. El PANDAS no es un síndrome aceptado de forma universal y se precisan más investigaciones para definir con mayor exactitud su papel en el ST.

MIOCLONÍAS

Mioclónia esencial

La mioclónia esencial (ME) se diagnostica cuando se presenta como un signo neurológico aislado o se acompaña de temblor o distonía. La ME puede ser esporádica o hereditaria. La ME heredada de forma dominante se suele presentar antes de los 20 años de edad. La ME es una mioclónia habitualmente multifocal con predominio en el hemicuerpo superior. Aunque se observan espasmos espontáneos, éstos se ven exacerbados por la acción. El alcohol puede suprimir de forma notable las mioclónias. También se han descrito formas esporádicas de esta enfermedad. (La distonía mioclónica ha sido descrita anteriormente en este capítulo.) La distonía mioclónica y la ME son trastornos alélicos unidos al gen ϵ -sarcoglicano en el cromosoma 7.

Mioclónias posthipóxicas (síndrome de Lance-Adams)

Los primeros casos de mioclónias posthipóxicas (MPH) fueron descritos por Lance y Adams en 1963. La MPH es una mioclónia generalizada que se presenta con la recuperación de los efectos agudos de una hipoxia cerebral grave. Las etiologías más frecuentes de la hipoxia son el paro respiratorio (en especial el asmático), accidentes anestésicos y quirúrgicos, cardiopatías y sobredosis por drogas. El paciente habitual se encuentra en coma durante varios días hasta 2 semanas. Las mioclónias y las crisis epilépticas pueden presentarse durante la fase comatosa. Posteriormente a la recuperación del coma se hacen aparentes los espasmos mioclónicos, sobre todo en los movimientos voluntarios, que desencadenan descargas de espasmos de elevada amplitud y pausas

intermitentes en la parte corporal activada. Los movimientos mioclónicos fluyen, de forma habitual, a partes corporales no implicadas de manera directa en los movimientos voluntarios. La amplitud de las mioclónias es directamente proporcional a la delicadez de la tarea emprendida, y se produce una incapacidad extrema en la realización de las actividades de la vida diaria. La marcha se ve alterada no sólo por las sacudidas mioclónicas positivas, sino también por las mioclónias negativas, lo que provoca las caídas. Otros signos neurológicos se encuentran siempre presentes y son crisis epilépticas, disartria, dismetría, ataxia y alteración cognitiva.

En los estudios del LCR se han demostrado concentraciones reducidas de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), el principal metabolito de la serotonina. Se ha sugerido un papel para el GABA en este trastorno por la producción de mioclónias al inyectar antagonistas del GABA en el tálamo de ratas. En las autopsias realizadas en los pacientes con MPH se han observado cambios relacionados con una lesión hipóxica cerebral, aunque no se han detectado cambios estructurales específicos en los núcleos del rafe del tronco cerebral. Las mioclónias en las ratas posthipóxicas responden a los agonistas de la serotonina que estimulan a subtipos particulares de receptores de la serotonina (5-HT_{1B}, 5-HT_{2A/2B}, posiblemente, 5-HT_{1D}). Otros estudios con modelos murinos han indicado que las concentraciones basales de serotonina son normales, aunque existe una alteración en la liberación de la serotonina por el cloruro potásico y NMDA.

Existe cierta tendencia a la mejoría de las mioclónias con el paso del tiempo, aunque la mayoría de los pacientes presentan una incapacidad significativa relacionada con los movimientos. Los fármacos GABAérgicos, como el ácido valproico y el clonazepam, se emplean de forma habitual en el tratamiento de las MPH. Cada uno de ellos se asocia con una mejoría aproximada del 50% de los pacientes tratados. Recientemente se ha descrito, en un estudio abierto, que el levitrazetam es eficaz en las mioclónias crónicas. Otros fármacos GABAérgicos como la vigabatrina o la gabapentina no han demostrado tener efectos prometedores. El piracetam mejora la MPH mediante un mecanismo no conocido por completo que no implica a la serotonina ni al GABA. Se encuentra disponible en Europa y en Canadá, aunque no en Estados Unidos. La L-5-HTP administrada conjuntamente con carbidopa puede ser útil, aunque existen dificultades para acceder a este fármaco en investigación y los efectos gastrointestinales limitan su tolerancia. Los efectos de la L-5-HTP pueden ser potenciados si se emplea de manera concomitante de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina.

Sobresalto e hiperecplexia

La hiperecplexia es un síndrome de sobresalto, caracterizado por movimientos musculares como respuesta a estímulos inesperados. Se han descrito dos formas de alarma. Se han referido casos de familias con una herencia autosómica dominante y recesiva. La forma principal de la enfermedad se caracteriza por rigideces continuas que se inician en la infancia y movimientos de sobresalto que culminan en caídas. Algunos pacientes presentan crisis epilépticas y baja inteligencia. En la forma menor, sólo existe un sobresalto excesivo, con contracciones mioclónicas hípnicas. La forma hereditaria está causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad alfa-1 del receptor inhibidor de glicina (*GLRA1*) en el cromosoma 5. El trastorno también está causado por mutaciones en la subunidad beta del receptor inhibidor de glicina (*GRLB*), por mutaciones en el gen *gefirina* (*GPHN*) y por mutaciones en *SLC6A5*, que codifica el transportador 2 de glicina presináptica (Rees et al, 2006). Las mutaciones de *SLC6A5*

se asocian sobre todo a hipereplexia recesiva, entre cuyos síntomas se incluyen apnea neonatal potencialmente mortal y accesos de aguantar la respiración.

El sobresalto en los pacientes con hipereplexia es diferente del sobresalto normal porque tiene un umbral más reducido, es más generalizado y no se habitúan de manera común con los estímulos repetidos. Los estudios electrofisiológicos en los casos clasificados satisfactoriamente indican que el origen de este sobresalto patológico se encuentra en el tronco cerebral, posiblemente en la formación reticular bulboprotuberancial medial. El trastorno es heterogéneo, desde el punto de vista genético, y la mayoría de las mutaciones se presentan con la forma principal de la enfermedad. Se ha descrito que la hipereplexia sintomática procede de infartos, hemorragias o encefalitis. El clonazepam es el tratamiento de elección (Brown, 2002).

Mioclónia palatal (temblor)

Mioclónia palatal (MP) es el término aplicado hoy día a un trastorno también conocido como *temblor palatal*, caracterizado por movimientos rítmicos del paladar blando. Aunque es rítmico, como los temblores, el movimiento consiste en contracciones repetitivas, más que oscilatorias, de sólo los agonistas, de forma que debería clasificarse como una mioclónia segmentaria más que como un temblor. Hay dos tipos de MP según la presencia o ausencia de una lesión estructural del tronco encefálico o cerebelo. Se considera que los pacientes sin una lesión estructural subyacente tienen MP esencial, y los que presentan lesiones estructurales subyacentes tienen MP sintomática. La MP esencial y la sintomática pueden distinguirse por el cuadro clínico y la neuroimagen (Tabla 75.15).

La MP esencial es muy rara. Afecta a ambos sexos por igual. Los pacientes con MP esencial tienen clics auditivos audibles. Los movimientos suelen desaparecer durante el sueño. En la MP esencial, los movimientos palatales se producen por un movimiento rítmico del músculo tensor del velo del paladar. La mioclónia palatal sintomática es más común que la MP esencial y afecta a más hombres que mujeres. La MP sintomática o secundaria no se asocia con clics auditivos, porque se ve afectado más el elevador que el tensor del velo del paladar. Puede verse un temblor simultáneo de otras estructuras regionales invadidas por pares craneales. Algunos pacientes presentan una oscilopsia por nistagmo pendular. La afectación laringea puede afectar al habla o causar vocalizaciones rítmicas involuntarias. Puede verse un temblor rítmico de los miembros. En pacientes con MP sintomática se demuestra una hipertrofia de la oliva superior en la RM cerebral. Se encuentran lesiones estructurales causales en el tronco encefálico o el cerebelo en el triángulo de Guillain-Mollaret, que conecta el núcleo dentado con el núcleo rojo contralateral y la oliva inferior (Zadikoff et al, 2006). Se han descrito numerosas causas subyacentes, como neurodegenerativas, infecciosas, inflamatorias, desmielinizantes, traumáticas, isquémicas e, incluso, psicogénicas. Entre los cambios patológicos característicos se incluyen dilatación de neuronas olivares con vacuolación del citoplasma. También puede verse una proliferación astrocítica con agregados de fibras argirofílicas.

Se conoce parcialmente la fisiopatología de la MP, aunque se cree que en la MP sintomática la lesión del tracto dentato-olivario induce sincronización de células en la oliva inferior. El ritmo de disparo parece estar determinado por las propiedades de la membrana de las neuronas olivares. Este ritmo luego se propaga a través del pedúnculo cerebeloso inferior al hemisferio cerebeloso contralateral, donde interfiere con los sistemas oculomotor, cerebelorreticular y cerebeloespinal.

La MP es difícil de tratar. A causa de su rareza no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados controlados con fármacos. Fenitoína, carbamazepina, clonazepam, diazepam, trihexifenidil y baclofeno son fármacos de primera línea en el tratamiento de la MP. Entre los fármacos de segunda línea se incluyen 5-HTP y antidopaminérgicos presinápticos como tetrabenazina. Se ha descrito que el sumatriptán ha sido útil en un paciente. Las inyecciones de toxina botulínica en el músculo tensor del velo del paladar han sido beneficiosas en la MP esencial.

Mioclónias espinales y mioclónias propioespinales

Las mioclónias espinales son un síndrome de contracturas mioclónicas rítmicas o semirrítmicas involuntarias en un músculo o grupo de músculos. Las sacudidas mioclónicas pueden ser unilaterales o bilaterales. En algunos casos son sensibles a estímulos. Las sacudidas se relacionan con una descarga espontánea de las motoneuronas en un área limitada, con frecuencia un único segmento de la médula espinal. Las mioclónias propioespinales son un trastorno más amplio en el que las sacudidas mioclónicas se propagan hacia arriba y hacia abajo de la médula espinal a partir de un generador central. La mayoría de pacientes con mioclónias propioespinales han tenido un traumatismo leve de la médula espinal con hallazgos en la RM dentro de la normalidad, aunque este trastorno se ha descrito en lesiones graves de la médula espinal, esclerosis múltiple, virus de la inmunodeficiencia humana o infección de Lyme, siringomielia, tumores de la médula espinal e infarto de la médula espinal (Nogues et al, 2000). Se ha descrito que las mioclónias propioespinales afectan, sobre todo, a la transición de la vigilia al sueño.

Mioclónias inducidas por fármacos y toxinas

Diversos fármacos y agentes ambientales con toxicidad sobre el sistema nervioso central han demostrado ser causa de mioclónias (Tabla 75.16). Entre los criterios de las mioclónias inducidas por fármacos o toxinas se incluyen la verificación de la exposición, la asociación temporal y la exclusión de causas genéticas u otras causas. Las mioclónias producidas por fármacos y toxinas son, con frecuencia, multifocales o generalizadas, sensibles a la acción y a los estímulos, y se acompañan de otros signos indicativos del sistema nervioso, principalmente signos encefalopáticos. La metrizamida y el diclofenaco pueden provocar mioclónias segmentarias. El tratamiento precisa la retirada del fármaco causante y el tratamiento de los síntomas, si es necesario, con clonazepam, ácido valproico o levetiracetam.

TABLA 75.15 Características del mioclonio palatal esencial y sintomático				
	SEXO	MÚSCULO	CHASQUIDOS AURICULARES	HALLAZGOS EN LA RM
Temblor palatal esencial	H = M	Tensor del velo del paladar	Sí	Ninguno
Temblor palatal sintomático	H > M	Elevador del velo del paladar	No	Hipertrofia olivar

TABLA 75.16

Fármacos asociados con las mioclonías

Anestésicos: etomidato, cloraiosa
 Antibióticos, antihelmínticos, fármacos antivirales: penicilina, imipenem, quinolonas, piperazina, aciclovir
 Antiepilepticos: fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valproico, carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, vigabatrina
 Antihistamínicos
 Bicarbonato sódico
 Retirada de benzodiazepinas
 Fármacos psicotrópicos: antidepresivos tricíclicos, Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, Inhibidores de la monoaminoxidasa, litio, buspirona, neurolepticos
 Fármacos antineoplásicos: clorambucilo, prednisona, ifosfámid
 Narcóticos: morfina, meperidina, hidromorfona, fentanilo, sufentanilo, dlamorfina

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO MISCELÁNEOS

Espasmo hemifacial

Los datos procedentes del Condado de Olmsted, en Minnesota, indican que la prevalencia de espasmo hemifacial es de 14,5 casos por 100.000 personas en las mujeres y de 7,4 casos por 100.000 personas en hombres. El espasmo hemifacial se caracteriza por un movimiento espasmódico de los músculos inervados por el nervio facial. El trastorno se inicia, habitualmente, en la edad adulta, con un promedio de edad al inicio en los 45-52 años. Aunque existen ciertos casos familiares, la mayoría son esporádicos. En los casos habituales, las contracturas afectan, en primer lugar, a los músculos periorbitarios, aunque se extienden hacia otros músculos faciales ipsolaterales en un período comprendido entre meses y años. Los espasmos son sincrónicos en todos los músculos afectados. Aproximadamente en el 5% de los pacientes, el lado opuesto de la cara también se ve afectado, aunque cuando es bilateral los espasmos nunca son sincrónicos en los dos lados. Los espasmos del espasmo hemifacial pueden ser clónicos o tónicos y, con frecuencia, el paroxismo de los movimientos clónicos culmina en una contracción tónica mantenida. Aunque los espasmos se presentan de forma espontánea, pueden verse desencadenados o exacerbados por los movimientos faciales o por la ansiedad, el estrés o la fatiga. Los músculos afectados pueden ser más débiles que sus equivalentes contralaterales. Algunos pacientes presentan evidencias de neuropatía craneal regional, como la alteración de la audición y de la función del trigémino. Los estudios neurorradiológicos detallados que utilizan técnicas de RM sistemáticas y especializadas pueden demostrar la compresión de estructuras vasculares en la mayoría, si no en todos, los pacientes con espasmo hemifacial. Las técnicas de imagen más avanzadas como el spin-eco de alta resolución potenciado en T1 y T2 o el gradiente-eco con gadolinio proporcionan la máxima visualización de la zona de entrada de la raíz nerviosa (Port, 2002). Así, las causas subyacentes graves son infrecuentes, y muchos médicos no realizan técnicas de imagen sistemáticamente en estos pacientes a menos que el cuadro clínico sea atípico o se considere que el paciente debe someterse a una intervención quirúrgica.

Se considera que el espasmo hemifacial procede de la compresión del nervio facial, habitualmente por estructuras vasculares, en la zona

de la salida de la raíz (Colosimo et al, 2006). La zona de entrada de la raíz nerviosa del facial presenta, en general, una desmielinización axonal o una degeneración nerviosa. Los vasos sanguíneos que se encuentran implicados con frecuencia son la arteria cerebelosa posteroinferior, la arteria cerebelosa anteroinferior o la arteria vertebral. Los tumores u otras lesiones ocupantes de espacio se observan en casi el 5% de los pacientes. Tumores epidermoides, neuroma, meningioma, astrocitoma y tumores paratídeos son los más comunes.

Existen dos teorías principales sobre su patogenia. La primera propone que en el área de la desmielinización inducida por la compresión se forma una «efápsis» o falsa sinapsis. La irritación mecánica u otros cambios regionales inducen la actividad ectópica en la región, la cual es posteriormente conducida de forma andrómica en el interior de la fibra nerviosa. La principal teoría competidora propone que las señales aberrantes surgen del núcleo del nervio facial, las cuales se reorganizan como resultado de la información aferente desorganizada.

Tradicionalmente, los pacientes con espasmo hemifacial eran tratados con antiepilepticos, baclofeno, anticolinérgicos y clonazepam, pero la introducción de las inyecciones de toxina botulínica revolucionó el tratamiento del trastorno. La toxina botulínica inyectada en el tejido subcutáneo periorbitario produce una mejoría clínicamente significativa en casi el 100% de los pacientes, y los efectos secundarios son leves y transitorios. Las inyecciones de toxina botulínica deben administrarse cada 3-6 meses. En el seguimiento de los pacientes tratados crónicamente se ha observado que las inyecciones mantienen su eficacia como mínimo durante 15 años.

Se han empleado diversas técnicas quirúrgicas en el espasmo hemifacial. Entre ellas se incluyen la exéresis del orbicular u otros músculos afectados, la destrucción selectiva de partes del nervio facial, la descompresión del canal facial o la termocoagulación por radiofrecuencia del nervio. La descompresión de la microvasculatura intracanal del nervio es satisfactoria para aliviar los espasmos hasta en el 90% de los pacientes, pero complicaciones como la lesión del nervio facial y la pérdida de la audición se presentan hasta en el 15% de los pacientes.

Síndrome de piernas dolorosas-pies inquietos

El síndrome de piernas dolorosas-pies inquietos (*painful legs-moving toes syndrome*, PLMTS) es una entidad muy rara caracterizada por dolor en las piernas y movimientos espontáneos de los pies y dedos del pie. El dolor precede, habitualmente, al inicio de los movimientos involuntarios y varía en constancia e intensidad. En algunos casos la entidad no es dolorosa. Los movimientos del pie y de los dedos son complejos, y combinan flexión, extensión, abducción y aducción en diversas secuencias, con frecuencias de 1-2 Hz. Los movimientos pueden verse desencadenados o abortados al mover o recolocar el pie o los dedos, pero no pueden ser simulados de forma voluntaria. Se han descrito movimientos similares en los brazos, con o sin dolor acompañante. En la mayoría de los casos existe una causa subyacente, aunque hay poca concordancia entre casos. El PLMTS se ha asociado con lesiones en la médula espinal y en la cola de caballo, raíces nerviosas espinales, neuropatía periférica y traumatismos en los tejidos blandos y en las eminencias óseas. Los estudios con EMG demuestran que los movimientos son producidos por descargas prolongadas de la unidad estimuladora motora normal con patrones normales de reclutamiento. El PLMTS tiene, sin duda, un origen central. Se ha propuesto una reorganización central que concuerda con la información aferente alterada desde la zona periférica, aunque la localización precisa y el mecanismo de estos cambios continúan siendo desconocidos.

El tratamiento del PLMTS es muy difícil. Se ha intentado llevarlo a cabo con numerosos fármacos, entre los que se incluyen baclofeno, benzodiazepinas, antiepilépticos y antidepresivos, pero ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz. El bloqueo simpático lumbar o la estimulación epidural pueden proporcionar un alivio transitorio. La resolución espontánea es muy infrecuente.

Síndrome de la persona rígida

El síndrome de la persona rígida (SPR) es infrecuente y no se dispone de información sobre su epidemiología. Es un síndrome de rigidez progresiva de los músculos apendiculares axiales y proximales con hipertrofia muscular y lordosis lumbar extrema. Los espasmos intensos se superponen con un fondo de síntomas continuos. La marcha es lenta y con las piernas rígidas. Los espasmos y la rigidez mejoran con el sueño y se eliminan con anestesia general y bloqueadores neuromusculares. Entre los criterios clínicos para el diagnóstico se incluyen el desarrollo insidioso de rigidez de tronco (toracolumbar y abdominal) y extremidades, la confirmación clínica y electrofisiológica de la contracción de músculos agonistas y antagonistas, los espasmos episódicos superpuestos a la rigidez crónica y ninguna otra enfermedad subyacente que explique los síntomas. Algunos autores dividen el SPR en tres síndromes: el síndrome del tronco rígido, el síndrome de la extremidad rígida y la encefalomiелitis rápidamente progresiva con rigidez. En la exploración realizada con EMG se detecta una estimulación continua de las unidades motoras normales.

El SPR se asocia con trastornos autoinmunes, como la diabetes tipo 1, tiroiditis, miastenia grave, anemia perniciosa y vitíligo. Se observan títulos elevados de anticuerpos para la fracción de 65 kD de GAD (Raju et al, 2006). Se considera que el SPR procede de la alteración de la función de las vías suprasegmentarias descendentes, posiblemente de forma secundaria a una inhibición mediada inmunitariamente de la síntesis de GABA. Se ha descrito el SPR paraneoplásico en el cáncer de mama y en otros tipos de cáncer.

Si no se trata, el SPR progresa hasta una incapacidad extrema. El diazepam administrado a dosis de 20 a 400 mg al día es el tratamiento más eficaz de los síntomas. También se ha descrito la eficacia de clonazepam, baclofeno, ácido valproico, clonidina, vigabatrina y tiagabina. El baclofeno intratecal y las inyecciones intramusculares locales de toxina botulínica han sido útiles en algunos casos.

Se ha descrito que la plasmaféresis, la administración de inmunoglobulina intravenosa y la inmunosupresión poseen efectos variables sobre esta entidad. En un reciente estudio transversal controlado con placebo de inmunoglobulina intravenosa, el tratamiento activo se asoció con una mejoría clínica y con una disminución de los títulos de anticuerpos anti-GAD. Se están estudiando agentes más novedosos, como el rituximab, para el tratamiento del SPR.

Trastornos del movimiento psicogénicos

Los trastornos del movimiento psicogénicos (TMP) suponen más del 5% de los pacientes en una consulta sobre trastornos del movimiento, pero la frecuencia relativa está aumentando con la remisión a centros especializados de pacientes con trastornos atípicos del movimiento, muchos de los cuales tienen un TMP. En numerosos casos, los síntomas tienen un inicio brusco y se asocian con un desencadenante específico. Clínicamente, es frecuente la distractibilidad, así como la sensibilidad a los estímulos y la relación con las actividades voluntarias. Con frecuencia se observan otros síntomas psicogénicos. Casi el 25% de los pacientes presentan un trastorno orgánico del movimiento

y aproximadamente la mitad de los casos tienen un trastorno psiquiátrico del eje I, con gran frecuencia, depresión. En un estudio, los trastornos del movimiento predominantes se dividieron de la siguiente forma: temblor (40,8%), distonía (40,2%), mioclonía (17,0%), tics (4,3%), trastorno de la marcha (3,9%) y parkinsonismo (3,1 %) (Thomas et al, 2006). En un seguimiento longitudinal se observó una mejoría de los síntomas en el 56,6% de los pacientes, mientras que un 22,1% empeoraron y un 21,3% se mantuvieron igual. Está más allá del ámbito de este capítulo hablar del tratamiento de los TMP, aunque se remite al lector a una revisión reciente (Jankovic et al, 2006c).

Bibliografía

- Albin, R. L., & Mink, J. W. 2006, Recent advances in Tourette syndrome research, *Trends Neurosci*, vol. 29, pp. 175-182
- Andersson, E., Tryggvason, U., Deng, Q., et al. 2006, Identification of intrinsic determinants of midbrain dopamine neurons, *Cell*, vol. 124, pp. 393-405
- Azher, S. N., & Jankovic, J. 2006, Clinical aspects of progressive supranuclear palsy, in *Handbook of Clinical Neurology*, 3rd ed., edited by I. Litvan, & C. Duyckaerts, Elsevier, Amsterdam
- Ballard, C., Ziabreva, I., Perry, R., et al. 2006, Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum, *Neurology*, vol. 67, pp. 1931-1934
- Benito-Leon, J., & Louis, E. D. 2006, Essential tremor: emerging views of a common disorder, *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 2, pp. 666-678
- Biglan, K. M., Schwid, S., Eberly, S., et al., for the Parkinson Study Group, 2006, Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease, *Mov Disord*, vol. 21, pp. 616-623
- Blakeley, J., & Jankovic, J. 2002, Secondary paroxysmal dyskinesias, *Mov Disord*, vol. 17, pp. 726-734
- Braak, H., Bohl, J. R., Muller, C. M., et al., 2006, Stanley Fahn Lecture 2005: the staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered, *Mov Disord*, vol. 21, pp. 2042-2051
- Brashear, A., Dobyns, W. B., Decarvalho, P., et al. 2007, The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the *ATP1A3* gene, *Brain*, vol. 130, pp. 828-835.
- Brewer, G. J., Askari, E., Lorincz, M. T., et al. 2006, Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 521-527
- Brown, P. 2002, Neurophysiology of the startle syndrome and hyperekplexia, *Adv Neurol*, vol. 89, pp. 153-159
- Cardoso, F., Seppi, K., Mair, K. J., et al. 2006, Seminar on choreas, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 589-602
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., for the National Institute for Clinical Excellence, 2006, Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 235-245.
- Clarke, A., & Jankovic, J. 2006, Selegiline orally disintegrating tablet in the treatment of Parkinson's disease, *Therapy*, vol. 3, pp. 349-356
- Colosimo, C., Bologna, M., Lamberti, S., et al. 2006, A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 441-444
- de Lau, L. M., & Breteler, M. M. 2006, Epidemiology of Parkinson's disease, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 525-535
- Deng, H., Le, W. D., Hunter, C. B., et al. 2006, Heterogeneous phenotype in a family with compound heterozygous parkin gene mutations, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 273-277
- Deng, H., Le, W. D., Xie, W. J., & Jankovic, J. 2006, Examination of the *SLITRK1* gene in Caucasian patients with Tourette syndrome, *Acta Neurol Scand*, vol. 114, pp. 400-402
- Deng, H., Le, W., & Jankovic, J. 2007, Genetics of essential tremor, *Brain*, vol. 130, pp. 1456-1464

- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., et al. 2006, A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 896-908
- Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., et al. 2006, Relationship between impulsive sensation seeking traits, smoking, alcohol and caffeine intake, and Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 77, pp. 317-321
- Feng, J. 2006, Microtubule: a common target for parkin and Parkinson's disease toxins, *Neuroscientist*, vol. 12, pp. 469-476
- Fleming, S. M., & Chesselet, M. F. 2006, Behavioral phenotypes and pharmacology in genetic mouse models of Parkinsonism, *Behav Pharmacol*, vol. 17, pp. 383-391
- Galpern, W. R., & Lang, A. E. 2006, Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins, *Ann Neurol*, vol. 59, pp. 449-458
- Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. 2006, Clinical phenotype of Parkinson disease dementia, *Neurology*, vol. 67, pp. 1605-1611
- Gjerstad, M. D., Alves, G., Wentzel-Larsen, T., et al. 2006, Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology*, vol. 67, pp. 853-858
- Goedert, M., & Spillantini, M. G. 2006, Frontotemporal lobar degeneration through loss of progranulin function, *Brain*, vol. 129, pp. 2808-2810
- Hardy, J., Cai, H., Cookson, M. R., et al. 2006, Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism, *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 389-398.
- Huntington Study Group. 2006, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease, *Neurology*, vol. 66, pp. 366-372
- Jacquemont, S., Hagerman, R. J., Hagerman, P. J., & Leehey, M. A. 2007, Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1, *Lancet Neurol*, vol. 6, pp. 45-55
- Jankovic, J. 2002, Essential tremor: a heterogeneous disorder, *Mov Disord*, vol. 17, pp. 638-644
- Jankovic, J. 2005a, Progression of Parkinson's disease: are we making progress in charting the course? *Arch Neurol*, vol. 62, pp. 351-352
- Jankovic, J. 2005b, Searching for a relationship between manganese and welding, and Parkinson's disease, *Neurology*, vol. 64, pp. 2021-2028
- Jankovic, J. 2006a, Huntington's disease. In *Neurological Therapeutics: Principles and Practice*, 2nd ed., edited by J. Noseworthy, Informa Healthcare, Milton Park, Abingdon, Oxon, UK, pp. 2869-2881.
- Jankovic, J. 2006b, Treatment of dystonia, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 864-872
- Jankovic, J. 2007, Dystonic disorders, in *Parkinson's Disease and Movement Disorders*, 5th ed., edited by J. Jankovic, & E. Tolosa, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 321-347
- Jankovic, J., Chen, S., & Le, W. D. 2005, The role of Nurr1 in the development of dopaminergic neurons and Parkinson's disease, *Prog Neurobiol*, vol. 77, pp. 128-138
- Jankovic, J., Cloninger, C. R., Fahn, S., et al. 2006, Therapeutic approaches to psychogenic movement disorders, in *Psychogenic Movement Disorders: Neurology and Neuropsychiatry*, edited by M. Hallett, S. Fahn, J. Jankovic, et al., AAN Enterprises and Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp. 323-328
- Kenney, C., & Jankovic, J. 2006, Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders, *Expert Rev Neurotherapeutics*, pp. 7-17
- Kenney, C., Powell, S., & Jankovic, J. 2007, Autopsy-proven Huntington disease with 29 trinucleotide repeats, *Mov Disord*, vol. 22, pp. 127-130
- Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., et al. 2006, Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice, *Nature*, vol. 441, pp. 880-884
- Krauss, J., & Jankovic, J. 2007, Movement disorders after TBI, in *Brain Injury Medicine: Principles and Practice*, edited by N.D. Zasler, D. Katz, & R. Zafonte, Demos, New York, pp. 469-489
- Kupsch, A., Benecke, R., Muller, J., et al. 2006, Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1978-1990
- Lannuzel, A., Hoglinger, G. U., Verhaeghe, S. et al. 2007, Atypical parkinsonism in Guadeloupe; a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain*, vol. 130, pp. 816-827
- Lotze, T., & Jankovic, J. 2003, Paroxysmal kinesigenic dyskinesias, *Semin Ped Neurol*, vol. 10, pp. 68-79.
- Marchand, W. R., & Dilda, V. 2006, New models of frontal-subcortical skeletomotor circuit pathology in tardive dyskinesia, *Neuroscientist*, vol. 12, pp. 186-198
- Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J., & Ravina, B., for the NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease, 2006, Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group, *Mov Disord*, vol. 21, pp. 148-158
- McMonagle, P., Blair, M., & Kertesz, A. 2006, Corticobasal degeneration and progressive aphasia, *Neurology*, vol. 67, pp. 1444-1451
- Noyes, K., Liu, H., & Holloway, R. G. 2006, What is the risk of developing parkinsonism following neuroleptic use? *Neurology*, vol. 66, pp. 941-943
- Oba, H., Yagishita, A., Terada, H., et al. 2005, New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy, *Neurology*, vol. 64, pp. 2050-2055
- Olanow, C. W., & Jankovic, J. 2005, Neuroprotective therapy in Parkinson's disease and motor complications: a search for a pathogenesis-targeted, disease-modifying strategy, *Mov Disord*, vol. 20, suppl. 11, pp. S3-S10
- Olanow, C. W., & McNaught, K. S. 2006, Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease, *Mov Disord*, vol. 21, pp. 1806-1823
- Oliveira, J. R., Spiteri, E., Sobrido, M. J., et al. 2004, Genetic heterogeneity in familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr disease), *Neurology*, vol. 63, pp. 2165-2167
- Ondo, W. G., Jankovic, J., Connor, G. S., et al. 2006, Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*, vol. 66, pp. 672-677
- Ouchi, Y., Yoshikawa, E., Sekine, Y., et al. 2005, Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease, *Ann Neurol*, vol. 57, pp. 168-175
- Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P., et al. 2004, The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations, *Brain*, 127, pp. 2657-2671
- Pahwa, R., Lyons, K. E., Wilkinson, S. B., et al. 2006, Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus, *J Neurosurg*, vol. 104, pp. 506-512
- Palhagen, S., Heinonen, E., Hagglund, J., et al., for the Swedish Parkinson Study Group, 2006, Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease, *Neurology*, vol. 66, pp. 1200-1206
- Parkinson, N., Ince, P. G., Smith, M. O., et al. 2006, ALS phenotypes with mutations in *CHMP2B* (charged multivesicular body protein 2B), *Neurology*, vol. 67, pp. 1074-1077
- Pasricha, P. J., Pehlivanov, N., Sugumar, A., & Jankovic, J. 2006, Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement—a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, vol. 3, pp. 138-148
- Paulsen, J. S., Hayden, M., Stout, J. C., et al. for Predict-HD Investigators of the Huntington Study Group, 2006, Preparing for preventive clinical trials: the Predict-HD study, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 883-890
- Perlmutter, J. S., & Mink, J. W. 2006, Deep brain stimulation, *Ann Rev Neurosci*, vol. 29, pp. 229-257
- Port, J. D. 2002, Advanced magnetic resonance imaging techniques for patients with hemifacial spasm, *Ophthal Plast Reconstr Surg*, vol. 18, pp. 72-74
- Rademakers, R., Melquist, S., Cruts, M., et al. 2005, High-density SNP haplotyping suggests altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy, *Hum Mol Genet*, vol. 14, pp. 3281-3292
- Raju, R., Rakocevic, G., Chen, Z., et al. 2006, Autoimmunity to GABA_A-receptor-associated protein in stiff-person syndrome, *Brain*, vol. 129, pp. 3270-3276
- Rees, M. I., Harvey, K., Pearce, B. R., et al. 2006, Mutations in the gene encoding GlyT2 (*SLC6G45*) define a presynaptic component of human startle disease, *Nat Genet*, vol. 38, p. 801
- Ross, C. A., & Thompson, L. M. 2006, Transcription meets metabolism in neurodegeneration, *Nat Med*, vol. 12, pp. 1239-1241
- Schrag, A., Selai, C., Quinn, N., et al. 2006, Measuring quality of life in PSP: the PSP-QoL, *Neurology*, vol. 67, pp. 39-44
- Sha, S., Hou, C., Viskontas, I. V., & Miller, B. L. 2006, Are frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration distinct diseases? *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 2, pp. 658-665
- Shahed, J., & Jankovic, J. 2007, Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease, *Parkinsonism Rel Disord*, vol. 13, pp. 67-76
- Shahed, J., Poysky, J., Kenney, C., & Jankovic, J. 2007, Bilateral GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome, *Neurology*, vol. 68, pp. 159-160

- Shannon, K. M. 2005, Hemiballismus, *Curr Treat Options Neurol*, vol. 7, pp. 203-210
- Sharott, A., Marsden, J. & Brown, P. 2003, Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiological response to instability, *Mov Disord*, vol. 18, pp. 195-199
- Spacey, S. D., Adams, P. J., Lam, P. C., et al. 2006, Genetic heterogeneity in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, *Neurology*, vol. 66, pp. 1588-1590
- Tan, E. K., & Jankovic, J. 2006, Genetic testing in Parkinson's disease: promises and pitfalls, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 1232-1237
- Tarsy, D., & Baldessarini, R. J. 2006, Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord*, vol. 21, pp. 589-598
- Thomas, M., Hayflick, S. J., & Jankovic, J. 2004, Clinical heterogeneity of neurodegeneration with iron accumulation-1 (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN), *Mov Disord*, vol. 19, pp. 36-42
- Thomas, M., & Jankovic, J. 2006, Parkinson-plus syndromes, in *Neurological Therapeutics: Principles and Practice*, 2nd ed., edited by J. Noseworthy, Informa Healthcare, Milton Park, Abingdon, Oxon, UK, pp. 2803-2826
- Thomas, M., Vuong, K. D., & Jankovic, J. 2006, Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders, *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 12, pp. 382-387
- Walker, R. H., Danek, A., Dobson-Stone, C, et al. 2006, Developments in neuroacanthocytosis: expanding the spectrum of choreatic syndromes, *Mov Disord*, vol. 21, pp. 1794-1805
- Wu, L. J., & Jankovic, J. 2006, Runner's dystonia, *J Neurol Sci*, vol. 251, pp. 73-76
- Yelnik, J. 2002, Functional anatomy of the basal ganglia, *Mov Disord*, vol. 17, suppl. 3, pp. S15-S21
- Zadikoff, C., Lang, A. E., & Klein, C. 2006, The "essentials" of essential palatal tremor: a reappraisal of the nosology, *Brain*, vol. 129, pp. 832-840
- Zanettini, R., Antonini, A., Gatto, G., et al. 2007, Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease, *N Eng J Med*, vol. 356, pp. 39-46

Ataxias adquiridas 2139	Ataxias autosómicas dominantes 2148
Hipotiroidismo 2139	Ataxias ligadas al cromosoma X 2154
Causas tóxicas 2139	Ataxias esporádicas 2155
Causas infecciosas 2140	Atrofia cerebelosa cortical esporádica 2156
Causas autoinmunes 2141	Ataxia esporádica con déficits no cerebelosos añadidos 2156
Ataxias hereditarias 2142	Planteamiento clínico en pacientes con ataxias degenerativas 2156
Ataxias autosómicas recesivas	2142
Enfermedades mitocondriales y ataxia 2148	

La ataxia cerebelosa puede ser consecuencia de diversas lesiones en el cerebelo y en sus vías de conexión. El cerebelo puede ser la base patológica de numerosas enfermedades bien identificadas del sistema nervioso central (SNC) y puede estar implicado en dichos procesos solo o en combinación con otras estructuras. Por tanto, la ataxia puede ser la principal característica de la enfermedad o uno de sus signos clínicos. Además, la degeneración progresiva del cerebelo y de sus conexiones que conduce a la ataxia puede ser consecuencia de diversas anomalías genéticas. Por último, la expresión *ataxia esporádica* o *ataxia idiopática* se utiliza en enfermedades en las que se produce ataxia relacionada con la degeneración cerebelosa sin que exista una etiología genética o adquirida definida (Abele et al, 2002). En este capítulo se tratan de forma breve algunas de las causas adquiridas definidas de la ataxia, se resumen los conocimientos actuales sobre ataxias hereditarias y se expone el tema de la ataxia esporádica.

ATAXIAS ADQUIRIDAS

En numerosos pacientes la ataxia progresiva es consecuencia de lesiones ambientales y de otras entidades conocidas del sistema nervioso. En un paciente que presente ataxia cerebelosa los trastornos como ictus isquémico o hemorrágico con afectación cerebelosa, episodios previos de hipoxia cerebral, tumores primarios o metastásicos y enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple pueden diagnosticarse mediante la realización de pruebas radiológicas y de otras exploraciones adecuadas. Muchas de estas enfermedades tienden a evolucionar de forma aguda o subaguda, y no de forma crónica asociada con las ataxias degenerativas. Sin embargo, hay otras enfermedades con ataxia cuya principal anomalía radiológica es una atrofia del cerebelo similar a la hallada en las ataxias degenerativas. En este capítulo se tratan de forma breve algunas de estas enfermedades (Tabla 76.1).

Hipotiroidismo

Algunos pacientes con hipotiroidismo desarrollan una ataxia leve de la marcha además de los síntomas sistémicos. Debe estudiarse la función tiroidea en pacientes con ataxia progresiva porque el tratamiento sustitutivo puede mejorar los síntomas.

Causas tóxicas

Alcohol

El alcohol sigue siendo el mayor agente exógeno que produce ataxia. Se ha observado degeneración cerebelosa media en la autopsia de un número significativo de alcohólicos. Clínicamente esta enfermedad se caracteriza por una alteración progresiva de la marcha de tipo cerebeloso; en sólo una pequeña proporción de pacientes se producen ataxia de los miembros superiores, dificultades del habla o movimientos oculares anómalos, lo que puede ser un reflejo de la conservación relativa de los hemisferios cerebelosos. Los estudios de imagen habitualmente revelan una atrofia del vermis. El alcoholismo crónico también puede producir ataxia cerebelosa significativa sin que existan déficits clínicos mayores.

Quimioterapia

Algunos antineoplásicos pueden producir ataxia como efecto adverso. El 5-fluorouracilo (5-FU), una pirimidina fluorada que actúa por incorporación en el ARN e interferencia con su función, se ha empleado en el tratamiento del cáncer de mama y digestivo. Dosis convencionales de 5-FU pueden producir ataxia cerebelosa si hay una anomalía del metabolismo de la pirimidina en forma de déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Dosis más elevadas de 5-FU pueden producir un síndrome pancerebeloso de evolución aguda o subaguda.

TABLA 76.1

Causas adquiridas de ataxia

ENTIDAD	PROCESO DIAGNÓSTICO
Enfermedad vascular	Antecedentes de Ictus, técnicas de Imagen
Encefalopatía hipóxica	Antecedentes de episodio hipóxico
Enfermedad desmielinizante	Episodios de remisión y recaída, técnicas de Imagen
Tumores de fosa posterior	Técnicas de Imagen
Anomalías de la unión craneovertebral	Técnicas de imagen
Hipotiroidismo	Función tiroidea
Trastornos tóxicos	Historia
Alcohol	
Quimioterapia (5-fluorouracilo, citarabina)	
Metales (mercurio, bismuto)	
Disolventes (tolueno)	
Antiepilépticos (difenilhidantoína)	
Infecciones	Técnicas de imagen, serología,
Ataxia cerebelosa aguda de la infancia	LCR
Postinfecciosa	Historia
	Historia, técnicas de imagen, LCR
Encefalitis de Bickerstaff	Técnicas de imagen
Virus de la inmunodeficiencia humana	Serología
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Biopsia
Autoinmune	Serología
Paraneoplásica	Anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, otros
Sensibilidad al gluten	Anticuerpos anti gliadina, antiendomio
Mediada por anticuerpos anti-GAD	Anticuerpos anti-GAD
Mediada por anticuerpos antirreceptor del glutamato	Anticuerpos antirreceptor del glutamato

GAD: glutamato descarboxilasa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Quando se administran dosis altas de citarabina (3 g/m² en 8 a 12 dosis, a diferencia de los 100-200 mg/m² convencionales durante 5-7 días), un número significativo de pacientes desarrolla un síndrome cerebeloso, que se caracteriza anatomopatológicamente por una pérdida de células de Purkinje, gliosis, pérdida de neuronas dentadas y cambios espongiiformes.

Metales

Se ha producido un envenenamiento epidémico por mercurio orgánico como consecuencia de la contaminación por fungicidas que contienen mercurio. Éste es especialmente tóxico para las células granulares cerebelosas y el córtex visual, y produce un síndrome que incluye parestesias, ataxia y reducción de los campos visuales. También se ha descrito marcha atáxica asociada con otros signos como desorientación y mioclonías por toxicidad por bismuto, a causa de un consumo excesivo de subsalicilato de bismuto.

Disolventes

El abuso de disolventes crónicos, sobre todo de tolueno, puede producir deficiencias neurológicas persistentes entre las que se incluye la ataxia. Las fuentes habituales son la pintura en aerosol y los disolventes empleados en la pintura. Los déficits cognitivos y los signos de la vía piramidal con frecuencia acompañan a la ataxia y a la disartria.

Antiepilépticos

El tema de la atrofia cerebelosa y el uso de antiepilépticos, sobre todo fenitoína, es objeto de controversia. Con el empleo de numerosos antiepilépticos se han observado signos cerebelosos transitorios que se asocian con concentraciones supratrapéuticas de los fármacos. Se ha identificado la pérdida de las células de Purkinje sobre todo en epilépticos tratados con fenitoína durante periodos de tiempo prolongados. En pacientes tratados con fenitoína se produce una atrofia cerebelosa, aunque no siempre se asocia con una ataxia evidente. Sigue sin conocerse la patogenia de este síndrome. Entre las diversas hipótesis se incluyen las siguientes: efecto tóxico directo de la fenitoína, resultado de una hipoxia repetida relacionada con las crisis; efecto de la descarga eléctrica relacionada con la crisis en las células de Purkinje cerebelosas, y posibilidad de que las crisis y la afectación cerebelosa sean secundarias a una enfermedad subyacente única, como las lesiones prenatales. Otra interesante posibilidad es que tanto las crisis como el síndrome cerebeloso progresivo puedan ser consecuencia de una única mutación genética subyacente. Probablemente es mejor evitar la fenitoína en un paciente epiléptico si hay ataxia o atrofia cerebelosa.

Causas infecciosas

La ataxia puede ser una de las características de la encefalomielitis postinfecciosa, aunque suele acompañar a un proceso cerebral más difuso. En niños se ha observado un síndrome cerebeloso más restringido después de infecciones virales. Connolly et al (1994) han propuesto que se considere este diagnóstico en niños que desarrollan un trastorno atáxico agudo que no se asocia con un proceso más difuso reflejado por crisis epilépticas, meningismo u obnubilación. En la mayoría de niños este trastorno se ve precedido por un síndrome viral no específico o por una varicela con una incidencia máxima a los 5-6 años de edad. En la adolescencia se produce un síndrome similar después de una infección por el virus de Epstein-Barr o tras ser vacunados. En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede detectarse un aumento de las proteínas y una moderada pleocitosis mononuclear; la técnica de reacción en cadena de la polimerasa puede permitir que se identifique una causa específica, como el virus de Epstein-Barr; la resonancia magnética (RM) con frecuencia refleja cambios en la intensidad de la señal en el cerebelo (Fig. 76.1). Dicho trastorno también se puede producir en adultos. El pronóstico de recuperación es excelente, y se ha observado una disfunción residual en una pequeña parte de los casos. Sin embargo, se han descrito tumefacción, hidrocefalia y hernia en algunos casos, y estos pacientes pueden necesitar cirugía descompresiva (Van Lierde et al, 2004).

Asimismo, después de una encefalitis del tronco cerebral (encefalitis de Bickerstaff) puede producirse una combinación de ataxia, oftalmoplejia y parálisis de otros pares craneales más bajos. Clínicamente este trastorno es similar a la variante Miller Fisher del síndrome de Guillain-Barré, del que puede diferenciarse por la presencia de lesiones hiperintensas en el tronco cerebral en las imágenes de RM (Fargas et al, 1998).



FIGURA 76.1 Cambio en la densidad de la señal en el cerebelo de un niño con ataxia cerebelosa aguda de la infancia. (Cortesía del Dr. V. Vedanarayanan, Department of Pediatrics and Neurology, University of Mississippi Medical Center Jackson, Mississippi.)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede producir diversos síndromes neurológicos, incluida la ataxia. La mayoría de pacientes con ataxia en presencia de infección por VIH pueden tener lesiones diferenciadas, bien identificadas como linfomas, infección meníngea crónica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y toxoplasmosis. Además, aproximadamente el 30% de los pacientes con demencia por VIH tienen un síndrome atáxico al inicio de la enfermedad antes de que empiece el deterioro cognitivo. Otros autores han descrito casos de ataxia cerebelosa progresiva aislada que no progresa a demencia por VIH en un pequeño número de pacientes (Tagliatti et al, 1998). En estos pacientes la ataxia evolucionó rápidamente hasta condenarlos a la silla de ruedas en menos de un año; en la RM se observó atrofia cerebelosa. El examen anatomopatológico ha revelado una notable pérdida de células granulares en un reducido número de pacientes.

En el diagnóstico diferencial de los pacientes con ataxia progresiva también debe considerarse la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), que suele producir una demencia rápidamente progresiva relacionada con la acumulación de una proteína del prión mutante, consecuencia de la modificación de la proteína del prion normal después de la traducción. Entre los pacientes con ECJ clásica, cerca del 17% tienen ataxia temprana y más del 60%, una afectación cerebelosa al morir. La variante atáxica de la ECJ empezó con síntomas menores de conducta seguidos de ataxia. Los signos de la motoneurona superior fueron comunes; se produjeron mioclonías sólo en el 25% de los casos y la demencia apareció tardíamente. En estos pacientes la

supervivencia fue algo más prolongada que en la ECJ habitual, con un período de tiempo medio hasta la muerte de 16 meses y un intervalo de 7 semanas a 8 años. Anatomopatológicamente, en el cerebelo se observa una llamativa pérdida de células granulares. En una reciente revisión se detectó que los pacientes con las formas iatrogénica y variante de la ECJ humana (encefalopatía espongiiforme bovina humana) suelen tener ataxia al inicio, igual que los afectados por la forma hereditaria, conocida como síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (Wadsworth et al, 2004). El electroencefalograma y el análisis del LCR, incluido el análisis 14-3-3, no fueron tan útiles en estos casos. El análisis de la mutación del gen de la proteína priónica (PrP) es positivo en casos familiares. Los casos iatrogénicos suelen ser homocigotos para el codón 129 y el mismo codón es sólo para metionina en los casos variantes. La biopsia amigdalina para inmunocitoquímica en busca de PrP y los estudios de Western blot para PrP^{Sc} anormal también pueden ser útiles en los casos variantes. La proteína tau del LCR puede tener un alto valor predictivo en el diagnóstico de la ECJ (Otto et al, 2002), y la mayoría de pacientes con ECJ tienen valores superiores a 1.300 pg/ml.

La ataxia progresiva puede ser una manifestación de la enfermedad de Whipple del SNC (Mathews et al. 2005).

Causas autoinmunes

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

Éste es un síndrome pancerebeloso rápidamente progresivo que alcanza el nadir a los pocos meses del inicio (Posner, 1995; Posner y Dalmau, 2000). Produce una enfermedad atáxica grave asociada con disartria y oscilopsia. También puede causar diplopía y vértigo. Muchos pacientes también desarrollan otros signos neurológicos, como demencia, signos extrapiramidales, pérdida auditiva y disfagia. En la RM suele observarse atrofia del cerebelo, aunque pueden producirse cambios con hiperintensidad de señal en la sustancia blanca profunda. En el LCR habitualmente existe pleocitosis mononuclear, y pueden detectarse bandas oligoclonales. Se cree que en muchos casos el síndrome es consecuencia de un proceso autoinmune desencadenado por el cáncer, aunque pueden no encontrarse pruebas de ello en todos los pacientes. Así, se han descrito varios anticuerpos en estos pacientes. En el cáncer de ovarios con frecuencia se observan anticuerpos anti-Yo, que principalmente producen un síndrome cerebeloso. En el cáncer de pulmón de células pequeñas se observan anticuerpos anti-Hu, que suelen causar un trastorno multifocal, y la neuronopatía sensitiva es el más común. En alrededor del 25% de los pacientes con anticuerpos anti-Hu se ha observado una degeneración de las células de Purkinje. En pacientes con ataxia truncal, opsoclono y cáncer de mama se han observado anticuerpos anti-Ri. Los pacientes con una combinación de ataxia y síndrome de Lambert-Eaton con un cáncer de pulmón de células pequeñas de base pueden tener anticuerpos contra los canales de calcio dependientes del voltaje. Con frecuencia se produce una degeneración cerebelosa en la enfermedad de Hodgkin cuando ya se ha diagnosticado el linfoma, y se asocia con el anticuerpo anti-Tr (Bemal et al, 2003). Entre los anticuerpos menos comunes que se han relacionado con la ataxia cerebelosa paraneoplásica, con signos adicionales o sin ellos, se incluyen anticuerpos anti-Ta, anti-Ma y anti-CV 2 (Henzen-Logmans et al, 2000; Posner y Dalmau, 2000). Además, el anticuerpo zic4 contra la proteína de dedo de zinc neuronal se asocia al cáncer de pulmón de célula pequeña y ataxia (Bataller et al, 2004). Cuando los estudios sistemáticos no ofrecen resultados, la tomografía por emisión de positrones puede ser útil para detectar cánceres de células pequeñas (Land et al, 2005).

Ataxia con sensibilidad al gluten

Después de observar que la ataxia cerebelosa puede ser con frecuencia una complicación neurológica de la enfermedad celiaca, Hadjivassiliou et al (1998) buscaron la sensibilidad al gluten entre un grupo de pacientes con ataxia esporádica. El 68% de estos pacientes tenía anticuerpos antigliadina si eran comparados con el 5% de los controles neurológicos. La causa de la ataxia no parecía ser la malabsorción. En otros estudios se ha observado una menor, o ninguna, prevalencia de anticuerpos antigliadina, o ningún anticuerpo antigliadina en pacientes con ataxia (Burk et al, 2001; Combarnos et al, 2000; Pellechia et al, 1999). Bushara et al (2001) describieron que los pacientes con ataxia idiopática y los que presentaban una forma genética confirmada de ataxia tuvieron una presencia similar de sensibilidad al gluten, lo cual planteaba dudas sobre la significación de los anticuerpos antigliadina. Hadjivassiliou et al han publicado datos opuestos (2003a), y han referido que, si bien existía una prevalencia del 14% de sensibilidad al gluten entre casos hereditarios, la cifra era del 41% entre 132 casos de ataxia esporádica. Los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) fueron los más sensibles. Estos anticuerpos también pueden unirse a las células de Purkinje del cerebelo (Hadjivassiliou et al, 2002). Se observó que una dieta sin gluten mejoraba las medidas de ataxia en un periodo de un año, junto con la eliminación de anticuerpos antigliadina, pero se trataba de un estudio no aleatorizado (Hadjivassiliou et al, 2003b). Los pacientes con sensibilidad al gluten suelen presentar una ataxia lentamente progresiva que se asocia con reflejos tendinosos exagerados y neuropatía periférica. La afectación del sistema nervioso se caracteriza por pérdida de células de Purkinje cerebelosas, infiltración de linfocitos T y degeneración de la columna posterior. Una proporción variable de pacientes presenta una enfermedad celiaca habitual en la biopsia duodenal, incluso en presencia sólo de síntomas digestivos menores; en otros, las biopsias son normales o en ellas únicamente se observan infiltrados linfocíticos.

Ataxia y anticuerpos anti-GAD

Recientemente diversos artículos han destacado la presencia de anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (GAD) en un reducido número de pacientes con ataxia progresiva (Honnorat et al, 1995; Said et al, 1997). Con frecuencia se trataba de pacientes mujeres de mediana edad. La ataxia en ocasiones se asociaba con neuropatía periférica, sacudidas oculares lentas y, en algunos casos, con el síndrome del hombre rígido. Numerosos pacientes tenían múltiples anticuerpos organoespecíficos, como anticuerpos anticélulas tiroideas, anticélulas parietales y anticélulas de los islotes pancreáticos, y diabetes insulino dependiente como acompañante invariable. Los títulos de estos anticuerpos son más altos que los observados en la diabetes de inicio en el adulto, y existen pruebas de que se unen a terminaciones nerviosas presinápticas alrededor de las células de Purkinje cerebelosas. GAD es la enzima que sintetiza el ácido gamma-aminobutírico (GABA) a partir del glutamato, y se cree que los anticuerpos pueden ser patogénicos por su unión a los extremos del GABA. La inyección intravenosa de inmunoglobulinas puede producir una remisión parcial de los síntomas.

ATAXIAS HEREDITARIAS

El descubrimiento inicial de que las dificultades progresivas del equilibrio relacionadas con la afectación del cerebelo y sus vías de

conexión podrían tener una base genética se atribuye a Nicholas Friedreich, quien publicó una serie de artículos sobre hermanos con una enfermedad, actualmente conocida como *ataxia de Friedreich* (AF). Ya en 1893, Pierre Marie observó la heterogeneidad clínica y genética de las ataxias hereditarias. Durante gran parte del siglo xx, las ataxias hereditarias que no podían incluirse en el patrón de Friedreich con frecuencia se clasificaban como *ataxia de Marie*. Además, numerosos pacientes presentan una ataxia progresiva de origen degenerativo, similar clínica y patológicamente a las ataxias hereditarias y de la que aún no se ha definido una base genética. Durante los últimos 100 años se han realizado las descripciones clínicas y patológicas de estos pacientes e intentos para comprenderlos desde el punto de vista clinicopatológico. La clasificación de estas enfermedades basada en la neuropatología subyacente refleja estos intentos de comprensión. Sin embargo, la heterogeneidad clínica, neuropatológica y genética de los trastornos no ha permitido la realización de una clasificación universalmente aceptable. En 1983, de acuerdo con un amplio estudio clínico llevado a cabo en numerosas familias, Harding definió una clasificación genética clínica que sirvió de antecedente a una lista genética cada vez más amplia de ataxias hereditarias. En este apartado se resume la información actual referente a las formas hereditarias de la ataxia.

Ataxias autosómicas recesivas

Debido a que muchas de las ataxias autosómicas recesivas se han descubierto en el ámbito molecular, puede estar apareciendo una clasificación de aspecto patogénico, aunque sujeta a revisiones y añadidos. Así, las anomalías genéticas descubiertas hasta el momento han apuntado a anomalías en mitocondrias, estrés oxidativo, anomalías de los mecanismos de reparación del ADN o un posible plegamiento anormal de proteínas. En la Tabla 76.2 se expone una lista de diversas ataxias autosómicas recesivas basada en *locus* genéticos específicos (y también los intentos de agruparlas según este esquema). La mayoría de estas enfermedades empiezan en la infancia o al inicio de la edad adulta; sin embargo, también pueden comenzar después en caso de que se trate de las ataxias autosómicas recesivas. Como se ha mencionado, en muchas familias pueden encontrarse pacientes que son hijos únicos. Habitualmente, los progenitores no manifiestan síntomas porque son heterocigotos frente a la mutación. Si el número de hijos es amplio pueden encontrarse hermanos afectados y el trastorno afectará a hombres y mujeres. Puede haber consanguinidad entre los padres, pero no es esencial.

Ataxia de Friedreich

Cuadro clínico. Se ha estimado que la prevalencia de la AF es de 2×10^{-5} . Las descripciones clásicas de la enfermedad incluyen una edad de inicio inferior a los 25 años, habitualmente al principio de la adolescencia. Entre los síntomas iniciales se incluyen problemas para caminar y torpeza. La exploración neurológica revela la presencia de ataxia de la marcha, pérdida del sentido propioceptivo en los miembros inferiores y ausencia de reflejos tendinosos profundos generalizados o en los miembros inferiores (Pandolfo, 2003). Estos hallazgos se relacionan con una afectación temprana de las células de los ganglios de la raíz dorsal; el paciente en ocasiones puede tener síntomas que pueden confundirse con una neuropatía sensitiva hereditaria. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan signos indicativos de afectación del SNC, como disartria, hallazgos de la motoneurona superior, como respuestas plantares extensoras, y movimientos ocula-

TABLA 76.2 Ataxias autosómicas recesivas con *locus* genéticos conocidos

ENTIDAD	LOCUS DEL GEN/GEN	MUTACIÓN
Ataxia de Friedreich ^a	9q/FXV	Expansión GAA
MIRAS ^b	15q/POZ_G	Mutaciones puntuales
IOSCA ^c	6p/C10orf2	Mutaciones puntuales
Abetalipoproteinemia ^b	8q/aTTP	Mutaciones del marco de lectura o de sentido erróneo
Ataxia de Caimán ^b	19q/MTF	Mutaciones de sentido erróneo
Ataxia-telangiectasia ^c	11 q/ATM	Deleciones, mutaciones de sentido erróneo
AOA 1 ^c	9p/APTX	Mutaciones puntuales
AOA 2 ^c	9q/SETX	Mutaciones puntuales
ATLD ^d	-1-q/MRE11	Mutaciones de sentido erróneo o sin sentido
SCAN 1 ^c	14q/7DP7	Mutaciones de sentido erróneo o sin sentido
ARSACS ^d	13q11/SACS	Mutaciones de sentido erróneo o sin sentido
SMS ^d	5q/SIL1	Mutaciones puntuales

trastornos mitocondriales de codificación nuclear; ^aestrés oxidativo; ^bdefectos de reparación del ADN; ^cmal plegamiento de proteínas.

AOA: ataxia con apraxia oculomotora; ARSACS: ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay; ATLD: trastorno similar a la ataxia-telangiectasia; AVED: ataxia por deficiencia de vitamina E; IOSCA: ataxia espinocerebelosa de inicio infantil; MIRAS: síndrome de ataxia mitocondrial recesivo; SCAN-1: ataxia espinocerebelosa con neuropatía axonal tipo 1; SMS: síndrome de Marinesco-Sjögren.

res anómalos, como sacudidas en ondas cuadradas. Raramente los pacientes pueden presentar cardiopatía o deformidad de la columna y desarrollan después una enfermedad neurológica. Los pacientes tienden a perder la capacidad de ambulación a los 9-15 años del inicio. En esa etapa presentan una ataxia creciente de miembros superiores e inferiores, pérdida propioceptiva profunda, arreflexia, debilidad muscular en los miembros inferiores, distonía, espasmos flexores y aumento de disartria y disfagia. En una pequeña parte de los pacientes pueden producirse atrofia óptica y pérdida auditiva.

Entre las anomalías sistémicas que se producen se incluyen registros anómalos del electrocardiograma, miocardiopatía hipertrofica en alrededor del 50% de los pacientes y diabetes en un 10%. La miocardiopatía hipertrofica posteriormente puede convertirse en una miocardiopatía dilatada y los problemas del ritmo, como la fibrilación auricular, pueden añadirse a la morbilidad cardíaca. La secreción de insulina estimulada por arginina es anormal en casi todos los casos, lo que indica un defecto de las células beta pancreáticas. Las anomalías esqueléticas, como las deformaciones vertebrales, son habituales (Fig. 76.2). Se ha publicado que la edad media de muerte de los pacientes con AF es al final de la cuarta década; sin embargo, esta infor-

mación procede de estudios realizados antes de disponer del análisis de la mutación de esta enfermedad. Además, al disponerse de una mejor asistencia diabética y cardíaca, así como de técnicas de rehabilitación adaptada se logra una supervivencia más prolongada. La causa de la muerte suele ser cardíaca, aunque también puede contribuir la afectación respiratoria relacionada con los problemas motores y la deformidad de la columna.

En los estudios de conducción nerviosa se observa una ausencia temprana o una reducción de los potenciales nerviosos sensitivos de forma difusa, dato que refleja la pérdida de largos axones sensitivos en los nervios periféricos. En los estudios de conducción motora central se observan anomalías en evolución y pueden reflejar la progresión de la enfermedad. En la RM cerebral no se detectan anomalías cerebelosas; más bien se observa atrofia de la médula cervical superior. Mediante el empleo de RM pueden verse cambios de densidad de la señal en las columnas posteriores. Por técnicas de imagen funcional se ha observado un descenso del flujo sanguíneo cerebeloso, pero existe hipermetabolismo de la glucosa cerebral en pacientes tratados ambulatoriamente con AF. En el contexto anatómopatológico, se producen pérdida de células de los ganglios de la raíz dorsal, degeneración de la columna dorsal, degeneración de las vías espinocerebelosa y corticoespinal y pérdida de células del núcleo dentado del cerebelo.

Mutación de la ataxia de Friedreich. La mutación en la AF es una expansión inestable de una secuencia repetida de trinucleótidos (GAA) en el primer intrón del gen *FRDA* en el cromosoma 9q 13-21.1 (Campanozano et al, 1996) (Fig. 76.3). Más del 80% de los alelos normales tiene menos de 10 repeticiones. Se cree que los alelos normales largos con 12-40 repeticiones sirven de reservorio para expandirse en mutaciones que parecen encontrarse restringidas a poblaciones indoeuropeas (Pandolfo, 2001). Los alelos expandidos tienen desde 66 hasta más de 1.000 repeticiones. Debido a que la enfermedad se hereda de forma recesiva, para que se produzca la enfermedad deben mutar las dos copias del gen. En casi el 95% de las personas afectadas la expansión GAA se produce en los dos alelos (expansión homocigota), aunque el tamaño de la expansión puede ser diferente en los dos alelos. El 5% restante está formado por pacientes con hallazgos clínicos compatibles con la AF, pero sólo con una expansión heterocigota de las



FIGURA 76.2 Deformidad del pie en una paciente con ataxia de Friedreich.

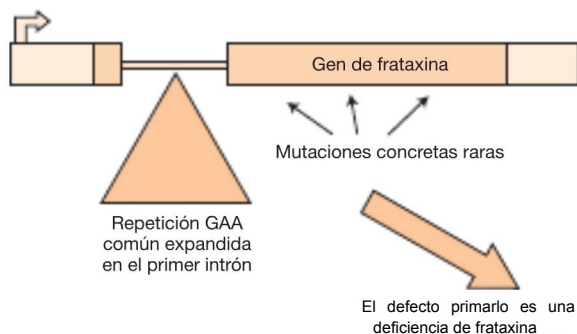


FIGURA 76.3 Representación esquemática de la expansión GAA en el primer Intrón del gen *FRDA*. (Cortesía del Dr. H. Paulson, Department of Neurology, University of Iowa Carver School of Medicine, Iowa City, Iowa.)

repeticiones GAA; estos pacientes presentan mutaciones puntuales en el alelo no expandido. El análisis de mutación de la AF comercializado no puede diferenciar entre estos compuestos heterocigotos y los portadores de la enfermedad no afectados. No se han hallado mutaciones puntuales homocigotas en pacientes diagnosticados de AF.

Desde la identificación de la mutación de la AF hemos observado que numerosos pacientes con un fenotipo muy atípico de la AF clásica presentan la mutación de la AF (Durr et al, 1996; Filia et al, 1996; Montermini et al, 1997). Aproximadamente el 15% de los pacientes con expansión GAA homocigota poseen signos neurológicos idénticos a los de la AF clásica, aunque la edad de inicio es posterior a los 25 años (AF de inicio tardío o AFIT). Otros pacientes con expansión GAA tienen la edad de inicio habitual, pero conservan los reflejos tendinosos o incluso presentan reflejos exagerados (AF con reflejos conservados o AFRC). También hay pacientes que combinan un inicio tardío con reflejos conservados; además, un inicio muy tardío de ataxia leve de la marcha, paraparesia espástica e incluso corea en ocasiones se ha asociado con expansión GAA de la AF (Hou y Jan-kovic, 2003). Igual que sucede con otras enfermedades con repetición de trinucleótidos, existe una correlación inversa entre el tamaño de la repetición GAA y la edad de inicio; esta correlación es mejor con el alelo más pequeño de los dos ampliados. En pacientes con expansiones más amplias (> 700 repeticiones GAA) tienden a producirse miocardiopatía y diabetes. Sin embargo, no todas las variaciones en la edad de inicio y la gravedad de la enfermedad pueden correlacionarse sólo con el tamaño de GAA. También pueden influir otros factores genéticos y posiblemente ambientales. Ya sabemos que el tamaño de la expansión GAA tiene un mosaicismo somático, de forma que la gravedad de la enfermedad en un determinado tejido puede depender, hasta cierto punto, del tamaño de la repetición en ese tejido. Recientemente se ha descrito que el haplogrupo U de ADN mitocondrial puede retrasar la edad de inicio en la AF (Giachetti et al, 2004).

Mutaciones puntuales. Aproximadamente el 5% de los pacientes con AF poseen una expansión GAA heterocigota que afecta a una de las dos copias del gen, junto con una mutación puntual en la otra copia. Las mutaciones truncadoras y de sentido erróneo localizadas en la mitad carboxiterminal del gen de la frataxina parecen asociarse con el fenotipo típico de la AF (Cossee et al, 1999). Sin embargo, las mutaciones de sentido erróneo en la mitad aminoterminal, como la

mutación G130V, parecen producir un fenotipo más leve con menos ataxia, mayor espasticidad y ausencia de disartria. En un reciente artículo se observa la delección de un exón entero como una de las mutaciones de la AF (Zuhlke et al, 2004).

Patogenia. La presencia de la secuencia GAA expandida en el primer intrón del gen produce una reducción en la eficiencia de la transcripción y la traducción, lo que da lugar a una deficiencia parcial de la proteína frataxina (Lodi et al, 2001 b; Pandolfo, 2001; Puccio y Koenig, 2000). La ausencia de mutaciones puntuales homocigotas documentadas que producen AF indica que la ausencia completa de frataxina puede ser incompatible con la vida, y ello se ha visto confirmado posteriormente por la incapacidad de crear modelos animales transgénicos de la enfermedad por *knockout* completo del gen. La reducida eficiencia transcripcional del gen mutado se ha atribuido a una configuración inusual de «ADN pegajoso» de la expansión de repetición (Sakamoto et al, 1999). Aún no está clara cuál es la función exacta de la frataxina en la biología normal, pero diversos estudios indican que se trata de una proteína mitocondrial (Fig. 76.4). El *knockout* del homólogo de la frataxina en levaduras produce acumulación de hierro en las mitocondrias, un resultado interesante por la presencia de hierro en el músculo cardíaco en la enfermedad humana (Babcock et al, 1997). Se ha planteado la hipótesis de que la presencia de un exceso de hierro puede inducir estrés oxidativo a través de la reacción de Fenton y causar una lesión nuclear y mitocondrial progresiva (Karthikeyan et al, 2002, 2003). Rotig et al (1997) han demostrado una alteración de la actividad de las enzimas que contienen centros de hierro-azufre en biopsias de músculo cardíaco de pacientes con AF. Aunque esto podría deberse a la susceptibilidad a la lesión oxidativa de estas enzimas, también es posible que la deficiencia de las enzimas que contienen centros de hierro-azufre pueda estar directamente relacionada con las cantidades reducidas de frataxina.

Esta última puede funcionar como chaperona del hierro, haciendo que esté disponible para vías biosintéticas, como la síntesis de centros de hierro-azufre y la biosíntesis de hemo (Yoon y Cowan, 2003, 2004). Modelos condicionales de ratones *knockout* de AF, en los que se ha conseguido limitar la deficiencia de frataxina al tejido cardíaco y neural, parecen confirmar este concepto. En la RM se detecta un exceso de hierro en el núcleo dentado de pacientes con AF y en la espectroscopia por RM se observa una alteración de la capacidad respiratoria del músculo esquelético (Lodi et al, 2001b; Schapira y Lodi, 2004; Waldvogel et al, 1999).

Tratamiento de la ataxia de Friedreich. Según la capacidad del análogo de la coenzima Q idebenona de suprimir la lesión oxidativa inducida por el hierro, los primeros estudios han referido una respuesta reproducible de la miocardiopatía hipertrofica de la AF al tratamiento con idebenona (Buyse et al, 2003; Hausse et al, 2002; Mariotti et al, 2003). En respuesta a la coenzima Q y a la vitamina E se ha producido una mejoría bioenergética de músculo cardíaco y esquelético (Lodi et al, 2001b). Nuevos métodos, hoy día en fase experimental, incluyen la sustitución de genes (Fleming et al, 2005) y el uso de moléculas que pueden potenciar la producción de frataxina incluso en presencia de la expansión GAA (Grant et al, 2006; Herman et al, 2006; Sturm et al, 2005).

Además, para el tratamiento de los síntomas de los pacientes con AF se han realizado intentos con posibles sustituciones de los neurotransmisores como fármacos colinérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos, con los que se han demostrado resultados variables y habitualmente por debajo de los valores óptimos.