

también en trastornos infecciosos, metabólicos y genéticos que afectan a esta región cerebral. Existen formas familiares y esporádicas. Cuando se presentan los síntomas, suelen iniciarse en la edad adulta, entre los 30 y los 60 años. Son frecuentes la alteración de la función cognitiva, signos cerebelosos, disartria, signos piramidales, enfermedad psiquiátrica, trastornos de la marcha y alteraciones sensoriales. Casi la mitad de los pacientes sintomáticos presentan trastornos del movimiento. Entre éstos, el parkinsonismo y el corea son los más frecuentes. Menos del 10% de los pacientes tienen temblor, distonía, atetosis o discinesia orofacial. La presencia de síntomas se correlaciona con la cantidad de calcificación. Ésta se observa, con mayor frecuencia, en el GP aunque puede presentarse en el caudado, putamen, dentado, tálamo y sustancia blanca cerebral, así como en las cápsulas internas. El calcio se deposita en el espacio extracelular perivascular. Se han descrito patrones de herencia dominante y recesiva (Oliveira et al, 2004). No se dispone de información específica con respecto al tratamiento.

### Complejo parkinsonismo-demencia de Guam

Hace más de 50 años se describió una elevada incidencia de una enfermedad similar a la ELA en los chamorros, la población indígena de Guam. En la misma población, un reducido número de personas presentaron un síndrome de parkinsonismo con demencia, el complejo parkinsonismo-demencia (PDC). Ciertos individuos tuvieron tanto una enfermedad de motoneurona como PDC. De forma temprana en su curso clínico, el PDC presenta, de forma variable, como en la EP, un parkinsonismo atípico o PSP; sin embargo, en los estadios finales, es más similar a la PSP. Se ha descrito la agregación familiar de los casos, aunque no han fructificado los intentos realizados hasta el momento para averiguar una base hereditaria de la enfermedad. Se ha descrito una constelación similar de ELA y PDC en la península Kii de Japón.

Patológicamente, el trastorno se caracteriza por degeneración neuronal y abundantes redes de neurofilamentos en el cerebro y en la médula espinal. Un reciente y nuevo análisis de un registro de pacientes indica que tanto las esposas como los descendientes de las personas con PDC presentan un riesgo significativamente superior de desarrollar ellos mismos ELA-PDC, lo que parecería sugerir la existencia de factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. La edad crítica de exposición al factor ambiental ha sido la adolescencia o la edad adulta temprana. A pesar del análisis exhaustivo de la dieta y otros factores ambientales, la etiología del PDC de Guam continúa siendo desconocida, aunque se ha implicado a la lesión neurotóxica de la nuez de cicadía.

### Parkinsonismo de Guadalupe

Durante los últimos 5 años, se ha descrito un foco de parkinsonismo atípico en las Antillas francesas. El también denominado *parkinsonismo de Guadalupe* tiene características clínicas de parkinsonismo sin respuesta a la levodopa, inestabilidad postural con caídas tempranas y parálisis pseudobulbar. Más del 25% de estos pacientes presentan un fenotipo similar a la PSP. La etiología de esta forma de parkinsonismo se desconoce, aunque se sospecha la exposición a la dieta o a otras toxinas ambientales. En la encuesta de casos y controles (Lannuzel et al, 2007) se halló que la enfermedad se asocia con el uso de dos plantas autóctonas (*Annona muricata*; sinónimos: corosol, guanábana, graviola) que contienen el complejo mitocondrial I y las toxinas neuronales dopaminérgicas reticulina y corexima.

### Parkinsonismo vascular

Hasta un 3-6% de los pacientes con parkinsonismo presentan una etiología vascular, aunque la verdadera frecuencia se desconoce. Los cambios vasculares son frecuentes, aunque la causa y el efecto no se encuentran siempre establecidos de forma clara. Entre los pacientes con infarto, el parkinsonismo es más frecuente en los pacientes con infarto lacunar. El parkinsonismo vascular se suele presentar como «parkinsonismo del cuerpo inferior» con marcha con arrastre de los pies y base de sustentación amplia y titubeo importante de inicio y terminal, así como congelación de aquélla. La inestabilidad postural y la historia de caídas son frecuentes. Numerosos pacientes presentan demencia y hallazgos corticoespinales de incontinencia. La afectación incluye vasculopatía subcortical con preservación de las células dopaminérgicas en la SN.

Es poco probable que los síntomas del parkinsonismo vascular tengan una respuesta significativa a la levodopa, aunque se está intentando realizar un estudio terapéutico, debido a que la mitad de los pacientes mejoran en cierto grado. También puede ser útil la fisioterapia.

### Parkinsonismo postencefalítico

Entre 1916 y 1927 se presentó una encefalitis letárgica epidémica en todo el mundo que supuso la muerte aproximadamente de 250.000 personas y dejó a otras tantas con una incapacidad crónica. Los supervivientes de la enfermedad aguda desarrollaron parkinsonismo, habitualmente dentro de los 10 años siguientes a la infección. El parkinsonismo postencefalítico (PPE) es similar a la EP, aunque se presentan, de forma temprana en el curso clínico de la enfermedad, alteraciones más importantes de la conducta del sueño, los movimientos extraoculares se encuentran habitualmente alterados y las crisis oculóginas son frecuentes. Entre otros trastornos frecuentes del movimiento se incluyen corea, distonía, tics y mioclonías. Los signos del tracto piramidal son frecuentes. El cuadro patológico del PPE incluye degeneración de las neuronas de la SN con ovillos neurofibrilares en las neuronas supervivientes. Aunque se supone que la etiología es viral, nunca se ha identificado virus alguno. No han existido epidemias de encefalitis letárgica posteriores, aunque se han descrito, de forma ocasional, casos esporádicos de PPE. Los síntomas del PPE tienden a responder a la levodopa, aunque las complicaciones de la conducta, como alucinaciones y delirios, son frecuentes, lo que limita el tratamiento.

### Parkinsonismo inducido por fármacos

Los fármacos que bloquean el receptor de la dopamina reproducen las principales características clínicas de la EP, aunque los signos suelen ser simétricos y el temblor se presenta con mayor frecuencia durante la posición mantenida más que en reposo. Las causas más frecuentes de parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) son los fármacos antipsicóticos neuroleptícos típicos, antieméticos antidopaminérgicos y los fármacos que deplecionan las terminales nerviosas presinápticas de la dopamina, como la reserpina y la tetrabenazina. Entre los antipsicóticos más nuevos o «atípicos», la propensión relativa a provocar PIF se produce de la siguiente forma: risperidona > ziprasidona > olanzapina > quetiapina > clozapina. Esta clasificación refleja su respectiva afinidad para el receptor D<sub>2</sub>. Diversos otros fármacos se han asociado con el PIF, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, litio, fenitoína, metildopa, ácido valproico y los antagonistas del canal del calcio flunarizina y cinnarizina, que no se comercializan en Estados Unidos. El PIF se presenta, por lo general, de forma subaguda, después de semanas o meses de tratamiento. Aunque es reversible, el PIF puede

resolverse muy lentamente, durante un período de hasta 6 meses, y puede precisarse el tratamiento sintomático con anticolinérgicos, amantadina o levodopa. En ocasiones el parkinsonismo no se resuelve, lo que indica que el fármaco causante ha desenmascarado, probablemente, un parkinsonismo subyacente. El empleo de antipsicóticos es un predictor claro de EP posterior; en un estudio, los pacientes tratados con neurolépticos tuvieron unas probabilidades 5,4 mayores de tratamiento con antiparkinsonianos que los no usuarios (Noyes et al, 2006).

Parkinsonismo inducido por toxinas

En 1982, un grupo de jóvenes drogadictos de California desarrolló un parkinsonismo agudo y grave después de administrarse por vía intravenosa una heroína sintética contaminada por MPTP. El estudio subsiguiente demostró que la toxina provocadora era un producto metabólico del MPTP producido por la monoaminoxidasa, 1-metil-4-fenil-propio-oxipiperidina (MPP1). Los estudios de autopsias de los pacientes 10 años después de la exposición original demostraron una pérdida grave de neuronas de la SN sin formación de cuerpos de Lewy. De forma interesante, a pesar del intervalo de 10 años entre la exposición a la toxina y el fallecimiento, se observó un proceso neurodegenerativo activo, incluyendo melanina extracelular y neuronofagia activa. Este hecho indica que los mecanismos intracelulares pueden promover la degeneración neuronal después de una lesión ambiental distante. El parkinsonismo inducido por MPTP responde a la levodopa, aunque la respuesta se ve complicada por el desarrollo temprano de fluctuaciones motoras y discinesias, las cuales pueden llegar a ser graves, y por complicaciones psiquiátricas como alucinaciones. La función cognitiva habitualmente continúa estando intacta.

La intoxicación aguda por monóxido de carbono se asocia con parkinsonismo. En los rastreos realizados con RM se detectan lesiones hiperintensas en la sustancia blanca y necrosis del GP, de forma bilateral. Entre los signos cognitivos se incluyen con frecuencia disminución de la memoria a corto plazo, así como disminución de la atención y de la concentración. Los pacientes con secuelas neurológicas a causa de la intoxicación por monóxido de carbono pueden experimentar una mejoría clínica y radiológica gradual en meses o años.

La toxicidad por manganeso se asocia con parkinsonismo simétrico que no responde a levodopa y que presenta características distónicas, como crisis oculógiras. El trastorno puede progresar durante años después de que cese la exposición (Jankovic, 2005). Puede presentarse una señal hiperintensa, potenciada en T2, en la RM del estriado, durante la fase aguda de la intoxicación. En los rastreos con PET, utilizando F-dopa, en sujetos con manganismo se observa una función normal de la dopamina presináptica, lo que indica una afectación postsináptica. También se ha demostrado que el fungicida maneb (etilén-Ws-ditiocarbamato de manganeso) induce un parkinsonismo tóxico.

TEMBLOR

Temblor fisiológico

El temblor fino de las extremidades hiperextendidas es un hallazgo universal. El temblor fisiológico parece originarse en el latido cardíaco, en las propiedades mecánicas de las extremidades, en el estímulo de las motoneuronas y en la sincronización de la retroalimentación fusiforme. Su frecuencia vaná entre 7 y 12 Hz. Habitualmente no es apreciable, excepto con un registro electrofisiológico, aunque su amplitud se amplía por fatiga, ansiedad, temor, excitación, utilización de estimulantes y cuadros médicos como el hipertiroidismo (Tabla 75.11).

TABLA 75.11

Clasificación fisiológica del temblor

OSCILACIONES MECÁNICAS

Temblor fisiológico

OSCILACIONES BASADAS EN LOS REFLEJOS

Temblor neuropático

OSCILACIONES DEBIDAS A MARCAPASOS NEURONALES CENTRALES

- Temblor palatal
- Temblor esencial
- Temblor ortostático
- Temblor parkinsoniano en reposo
- Temblor de Holmes

OSCILACIONES DEBIDAS A ALTERACIONES EN LOS CICLOS DE ANTERO Y RETROALIMENTACIÓN

- Temblor cerebeloso
- Temblor de Holmes

Temblor esencial

Epidemiología y características clínicas

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes. En estudios poblacionales, la prevalencia aumenta, de forma constante, con la edad, y se presenta hasta en el 10% de los pacientes mayores de 60 años. La prevalencia es superior en los hombres que en las mujeres, y en la etnia blanca con respecto a otras. En su forma más pura, el TE es una enfermedad monosintomática que se caracteriza por un aumento gradual de la amplitud del temblor postural y cinético de los antebrazos y las manos (con o sin otras partes del cuerpo), en ausencia de desencadenantes endógenos o exógenos u otros signos neurológicos. En series clínicas, hasta un 50% de los pacientes que presentan TE no tienen este cuadro clínico, lo que indica la existencia de una notable heterogeneidad e incluso una superposición con distonía y parkinsonismo en algunos casos (Jankovic, 2002; Shahed y Jankovic, 2007). La definición clínica del TE es problemática, porque no existen criterios diagnósticos patológicos, bioquímicos, genéticos u otros criterios diagnósticos validados y establecidos.

La edad media de inicio es a los 15 años, aunque existe una distribución bimodal y virtualmente todos los pacientes se encuentran sintomáticos a la edad de 65 años. El paciente habitual se da cuenta de un temblor de acción o postura apenas perceptible, habitualmente en el extremo de los brazos y en las manos. La cabeza y las extremidades inferiores se encuentran afectadas con menor frecuencia. El temblor de cabeza (*tittubeoi*) es más leve que el temblor de las extremidades y es, de forma predominante, del tipo lado a lado «no-no». El temblor de la cara, del tronco y de la voz apenas se observan. El temblor cinético es superior en amplitud con respecto al temblor postural, y es el principal determinante de la incapacidad. La escritura a mano suele ser especialmente problemática (Fig. 75.13). Se ha observado en el 50% de los pacientes una notable mejoría después de la ingestión de una canúdad reducida de etanol, y este hecho puede ser de utilidad para el diagnóstico. Con el tiempo el temblor empeora, lo que provoca una creciente incapacidad funcional. Únicamente una parte de las personas afectadas solicitan atención médica y, con frecuencia, existe un largo periodo de latencia desde el inicio

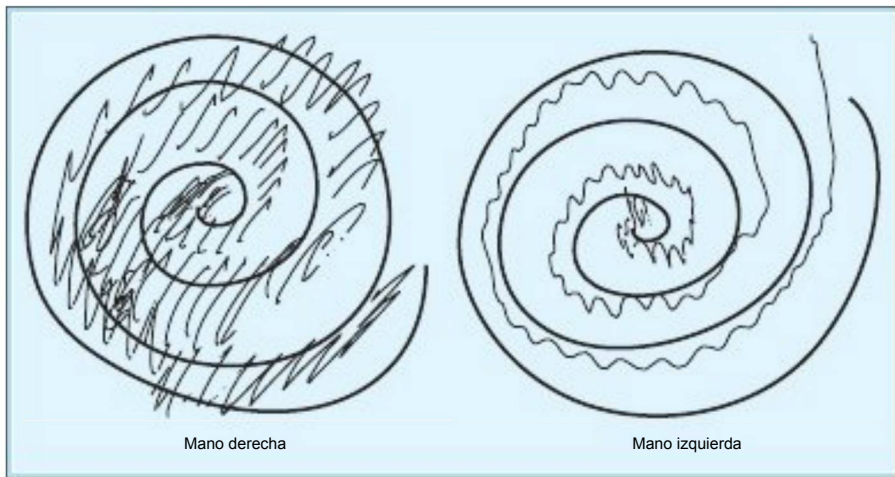


FIGURA 75.13

Muestra de la escritura de un hombre con temblor postural asimétrico y de acción del temblor esencial.

hasta que el paciente solicita asistencia. En el momento del diagnóstico, casi todos los pacientes con TE presentan una incapacidad laboral, funcional y social significativa, y hasta un 25% deben realizar reajustes laborales como resultado de su incapacidad relacionada con el temblor. Se considera que el TE es una enfermedad monosintomática sin cambios en la esfera cognitiva, fuerza, coordinación o tono muscular, y que la exploración neurológica es, de forma habitual, normal. Sin embargo, estudios detallados de pacientes con TE han demostrado la existencia de deficiencias cognitivas frontoestriatales, cambios en la marcha «en tándem» y otras, todas ellas sutiles, en las pruebas de alteración funcional cerebelosa (Benito-Leon y Louis, 2006). El empeoramiento del TE con el tiempo se relaciona, probablemente, con dos fenómenos. En primer lugar, la frecuencia del temblor en el TE disminuye con el tiempo, y su amplitud aumenta. Este hecho procede de la disminución de la atenuación del temblor de frecuencia inferior secundario a los cambios relacionados con la edad en las propiedades mecánicas de las extremidades y los músculos. Un segundo posible contribuyente es la verdadera progresión del trastorno subyacente. Según recientes estudios, la gravedad del TE se relaciona con la duración de la enfermedad, de forma independiente de la edad y de los cambios relacionados con ella en las propiedades mecánicas de los músculos y las extremidades.

El diagnóstico de TE se realiza mediante la historia clínica y la exploración física. Los criterios diagnósticos del TE se describen en la Tabla 75.12. El temblor del TE presenta una frecuencia entre la de la EP y la del temblor fisiológico. Aunque los registros con EMG del temblor pueden demostrar tanto una contracción simultánea de los músculos agonistas y antagonistas como un temblor de frecuencia habitual, estos hallazgos no son los más importantes para el diagnóstico.

### Etiología

Hasta dos tercios partes de los pacientes tienen una historia familiar positiva de temblor, y los parientes en primer grado de los pacientes con TE presentan una probabilidad 5-10 veces mayor de desarrollarlo que los parientes en primer grado de los sujetos control. La exploración o preguntas directas a los parientes en primer grado aumentan la proporción de la historia familiar hasta el 96%. En algunas familias, el estudio genealógico indica que el TE es un rasgo autosómico dominante, con una penetrancia virtualmente completa a la edad de 50 años. En

los estudios realizados con gemelos se ha referido que los factores, tanto ambientales como hereditarios, son importantes en la expresión de la enfermedad. El TE hereditario es genéticamente heterogéneo, con varios *locus* descritos, incluidos *ETM1* (*FET1*) en el cromosoma 3, y *ETM2* en el cromosoma 2, gen del receptor  $D_3$  (*DRD3*) localizado en 3q13.3 y un *locus* en el cromosoma 6p23 (Deng et al, 2007).

El mecanismo de la producción de la enfermedad en estos trastornos genéticos continúa siendo desconocido, y no se han observado cambios estructurales patológicos concordantes en el cerebro o en el tejido nervioso post mórtem, aunque se han encontrado degeneración cerebelosa y cuerpos de Lewy en algunos cerebros de autopsia (Benito-Leon y Louis, 2006). Diversas líneas de evidencia apuntan hacia una alteración de la función cerebelosa en el TE; la alteración de la marcha «en tándem» es un ejemplo. El temblor puede resolverse después de lesiones cerebelosas ipsolaterales. En los estudios control motores se han observado pruebas de una producción anormal de movimientos balísticos en un patrón que indica alteraciones de la pauta cerebelosa. En los estudios realizados con PET se han observado evidencias de una actividad cerebelosa aumentada, de forma bilateral, en reposo y duran-

TABLA 75.12

#### Criterios diagnósticos del temblor esencial (Consensus Statement of the Movement Disorders on Tremor)

Criterios de inclusión para el diagnóstico de temblor esencial
Temblor bilateral, cinético o postural ampliamente simétrico en las manos/antebrazos que es visible y persistente
Puede presentarse un temblor de la cabeza adicional o aislado, pero sin una postura anormal
Criterios de exclusión
Otros signos neurológicos, especialmente distonía
Causas conocidas de temblor fisiológico potenciado
Evidencia de origen psicógeno
Temblor ortostático primario
Temblor vocal aislado
Temblor aislado específico de tarea o posición
Temblor aislado de barbilla o lengua
Temblor aislado de piernas

te el temblor. La demostración de una cantidad de  $\gamma$ -acetil-L-aspartato (NAA) en relación con la creatinina total en la corteza cerebelosa mediante la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) indica que el trastorno cerebeloso puede ser degenerativo. Los pacientes con TE pueden presentar concentraciones sanguíneas elevadas de alcaloides de la beta-carbolina. Estos compuestos endógenos, encontrados también en los alimentos derivados de plantas, aumentan la sincronía de un estímulo neuronal en la oliva inferior y provocan temblor en modelos experimentales animales y humanos.

## Tratamiento

Los pacientes con TE leve cuya principal fuente de incapacidad es el temblor durante las comidas y cuyos temblores responden al etanol se benefician, con frecuencia, de un cóctel previo a las comidas. Los dos tratamientos farmacológicos utilizados con mayor frecuencia son los bloqueantes betaadrenérgicos y la primidona. Los estudios controlados con placebo han demostrado que los bloqueantes betaadrenérgicos, como 120-320 mg de propranolol al día, reducen la amplitud del temblor en el 40-50% de los pacientes. Entre los efectos secundarios frecuentes de estos fármacos betabloqueantes se incluyen bradicardia, fatiga, náuseas, diarrea, eritema, impotencia y depresión. Los betabloqueantes están contraindicados en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, asma, bloqueo auriculoventricular de tercer grado y diabetes. La primidona mejora el TE aproximadamente en un 50% de los casos en estudios controlados a corto plazo, y se ha sugerido que es más eficaz para el temblor de cabeza que otros fármacos. Debido al riesgo de efectos secundarios agudos como vértigo, náuseas e inestabilidad, se inicia el tratamiento con primidona habitualmente con una dosis nocturna de 25 mg y después se dosifica, según la tolerancia, a su intervalo de dosis eficaz de 50-350 mg al día. Puede administrarse como una dosis nocturna única o en incrementos de dosis divididas. El tratamiento a largo plazo con primidona suele ser habitualmente bien tolerado. La combinación de primidona y propranolol puede ser más eficaz que cualquier agente administrado por separado. En un estudio controlado con placebo y doble ciego de topiramato se observó que este antiepiléptico puede reducir el TE (Ondo et al, 2006). Otros fármacos, como alprazolam, gabapentina, pregabalina, clonazepam, acetazolamida y nimodipino, también pueden ser beneficiosos en algunos pacientes con TE. La inyección de toxina botulínica en los flexores de la muñeca en pacientes con temblor de mano importante y en los músculos cervicales en pacientes con temblor de cabeza puede reducir, de forma importante aunque transitoria, la amplitud del temblor.

Se ha descrito que la talamotomía estereotáctica suprime el temblor contralateral en un 75% y hasta en un 90% de los casos. El efecto parece ser duradero. Los efectos secundarios de este procedimiento son relativamente frecuentes, aunque la mayoría son transitorios, y la talamotomía bilateral puede provocar dificultad en el habla, por lo que debe evitarse. La ECP talámica ha demostrado tener una eficacia muy satisfactoria en el control del TE. El temblor mejora en un 80% de forma contralateral a la implantación, y la estimulación bilateral puede realizarse de forma segura con beneficios prolongados, aunque pueden producirse disartria y problemas de la marcha y el equilibrio, en especial con estimulación bilateral (Pahwa et al, 2006). Los efectos adversos son relativamente raros y pueden incluir hematoma intracraneal, crisis posquirúrgicas, disartria, parestesias, desequilibrio, cefaleas, dispraxia y dificultad en escoger la palabra. Los problemas con el propio estimulador son relativamente infrecuentes, aunque incluyen la rotura o la migración del electrodo y la incapacidad de generar impulsos. La reintervención puede ser necesaria para corregir los efectos secundarios

derivados del dispositivo. La talamotomía y la estimulación talámica poseen una eficacia similar, pero la estimulación talámica parece tener una incidencia menor de complicaciones. La ECP debe considerarse en los pacientes sanos y con la función cognitiva intacta con temblor incapacitante resistente a la medicación.

## Temblor primario de escritura

El temblor primario de escritura es una entidad rara caracterizada por un temblor de 4-7 Hz en la mano durante la adopción de la postura de escritura o durante la propia tarea de escribir. La mayoría de pacientes son hombres. Aproximadamente un tercio tiene una historia familiar positiva de temblor de escritura, y una cifra similar presenta una historia de mejoría posteriormente a la ingestión de alcohol. La EMG superficial refleja un temblor aislado de los extensores, alternando el temblor en los flexores y los extensores, o la cocontracción de flexores y extensores. El temblor de escritura puede ser difícil de distinguir clínicamente del TE o de la distonía específica de la tarea de escritura. Fenomenológicamente, no se detecta el fenómeno de sobrecarga que se observa, de forma habitual, en la distonía, y los estudios electrofisiológicos indican que es distinto de ambas entidades. La acelerometría sugiere que el temblor de escritura primario refleja el movimiento rítmico normal de la escritura, aunque la amplitud de los movimientos se encuentra potenciada. El temblor puede responder al bloqueo con betaadrenérgicos o primidona o fármacos anticolinérgicos, aunque las inyecciones de toxina botulínica proporcionan el alivio más constante. También se ha descrito la ECP talámica como eficaz en algunos casos.

## Temblor ortostático

El temblor ortostático es un temblor isométrico de alta frecuencia (14 a 18 Hz) que se presenta como temblor en las piernas durante la posición de pie de forma prolongada, aunque los pacientes se quejan de inestabilidad y molestias sensitivas en las piernas que se alivian al apoyarlas contra un objeto inmóvil o al caminar. Apoyar los brazos puede precipitar un temblor de frecuencia similar en los brazos, y también se ha descrito un temblor con las mandíbulas cerradas. El temblor ortostático puede ser visible o palpable, y puede confirmarse si en la EMG aparece un temblor de alta frecuencia al estar de pie. A diferencia de los temblores parkinsonianos y de los TE, el temblor ortostático tiene una significativa coherencia lado a lado, lo que indica la presencia de un generador central. En los estudios realizados con PET se han demostrado incrementos en la actividad cerebelosa en reposo similares a los observados en el TE. Un reciente estudio ha referido que el temblor coherente de alta frecuencia en las piernas puede ser una respuesta normal a una inestabilidad que se percibe cuando el paciente se encuentra en posición erecta, y que el temblor ortostático puede ser una exageración de esta respuesta (Sharott et al, 2003). Se considera que el clonazepam es el tratamiento farmacológico más eficaz, aunque se han descrito los efectos beneficiosos de la levodopa y de la gabapentina.

## Temblor neuropático

Los temblores asociados con neuropatía son, de forma habitual, temblores posturales y cinéticos con una frecuencia que varía entre tres y seis ciclos por segundo. Las neuropatías desmielinizantes poseen una particular asociación con el temblor. El diagnóstico se realiza cuando un temblor habitual afecta a una persona con neuropatía sin que haya otros trastornos neurológicos generadores de temblor. La fisiopatología



gía del temblor neuropático se considera debida a una alteración del control de retroalimentación relacionada con una entrada sensitiva periférica anormal. Algunos pacientes desarrollan temblor después de una lesión periférica, asociada, en ocasiones, con una postura anormal, así como con una distrofia simpática refleja o con el síndrome del dolor regional complejo. El mecanismo de este trastorno del movimiento inducido de forma periférica no está aclarado. El tratamiento farmacológico suele ser desesperanzador, aunque ciertos pacientes responden a los betabloqueantes o al clonazepam.

## Temblor cerebeloso

El temblor asociado, de forma común, con la enfermedad cerebelosa es un temblor lento que está ausente durante el reposo aunque aparece y aumenta, de forma progresiva, en amplitud y movimiento, sobre todo con ajustes finos en el movimiento requerido para una acción precisa. Sentarse o ponerse de pie sin apoyo puede inducir un temblor en el tronco y la cabeza (*titubeo*). Una variante del temblor cerebeloso se conoce como *temblor de Holmes* o *temblor rubral*. Éste se presenta en reposo, al mantener la postura y durante la acción. En reposo, es más lento y menos rítmico que el temblor de reposo parkinsoniano. El temblor rubral procede de lesiones estructurales adquiridas en el núcleo dentado cerebeloso ipsilateral y en el pedúnculo cerebeloso superior. Las causas habituales son la esclerosis múltiple, el infarto y la lesión craneal. El tratamiento farmacológico del temblor de Holmes es difícil, aunque ciertos pacientes responden a la levodopa. La talamotomía o la ECP talámica pueden ser útiles en ciertos casos.

## Genioespasmo hereditario (temblor mentoniano)

El genioespasmo hereditario se caracteriza por un movimiento vertical involuntario de la punta del mentón con temblores y movimientos de la boca. Puede ser espontáneo o inducido por el estrés. El temblor aparece durante los primeros años de vida. Los episodios de temblor duran minutos. Los ataques disminuyen de frecuencia con la edad. El trastorno es genéticamente heterogéneo, con ligamiento en el cromosoma 9q13-21 en algunas familias, pero no en todas. Se ha propuesto que el genioespasmo es una forma de mioclonía esencial hereditaria.

## Premutación X frágil

Se ha observado que los portadores masculinos de la premutación X frágil presentan un síndrome neurodegenerativo caracterizado por un inicio posterior a la edad de 50 años de temblor intencional, ataxia de la marcha, alteración de la función cognitiva ejecutiva, parkinsonismo, disautonomía, disfunción eréctil y neuropatía periférica. Se han observado hiperintensidades cerebelosas bilaterales en estudios de RM potenciados en T2 en algunos casos. Se piensa que la sobreexpresión y la toxicidad de SNC de ARNm del gen 1 de retraso mental ligado al X frágil, *FMRI*, causa este síndrome de ataxia/temblor asociado a X frágil (Jacquemont et al, 2007).

## COREA

### Enfermedad de Huntington

La primera descripción completa de la enfermedad de Huntington (EH) se atribuyó a George Huntington, en 1872. Describió, de forma exacta, las características clínicas destacadas de la enfermedad,

su patrón de transmisión de padres a hijos y su pronóstico sombrío. La EH es una enfermedad autosómica dominante con elevada penetrancia caracterizada por un trastorno progresivo del movimiento asociado con una disminución cognitiva y psiquiátrica, que culmina en un estado terminal de demencia e inmovilidad.

### Epidemiología y características clínicas

Las cifras de prevalencia de la EH varían dependiendo del área geográfica, aunque la mejor estimación es la de 10 casos por 100.000 personas. Se describe el trastorno en todas las razas, aunque es mucho más frecuente en Escocia y Venezuela y menos frecuente en Finlandia, China, Japón y en los sudafricanos de etnia negra. La EH se inicia, habitualmente, entre los 30 y los 55 años de edad, aunque se ha descrito que puede comenzar a la edad de 2 años y de forma tan tardía como a los 92 años. Casi el 5% de los casos se inician en pacientes de edad inferior a los 21 años; el fenotipo juvenil difiere del fenotipo adulto, y los pacientes con frecuencia son diagnosticados de forma errónea. La EH es una enfermedad degenerativa progresiva que afecta al movimiento, a la conducta y a la función cognitiva (Jankovic, 2006a).

Cuando se inicia la enfermedad clínica lo hace de forma gradual, y es mejor definir una «zona» más que un tiempo de inicio. Los pacientes con EH pueden presentar signos motores (aproximadamente un 60%), con signos conductuales (cerca de un 15%) o con signos motores y conductuales (cerca de un 25%). Los pacientes, por sí mismos, pueden no ser conscientes o despreocuparse de los cambios tempranos cognitivos y motores. Los preocupados miembros de la familia acuden a la consulta con los pacientes para solicitar atención médica. Con frecuencia, el signo más temprano es un cambio en la capacidad de generar movimientos oculares sacádicos y un cambio en su velocidad. Puede precisarse un parpadeo o movimiento brusco de la cabeza para iniciar los movimientos oculares sacádicos. El trastorno motor se suele iniciar con torpeza y nerviosismo que evolucionan hacia el corea. La presencia y la gravedad del corea varían de forma notable entre pacientes y con el tiempo. Algunos casos, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, pueden camuflar su corea porque incorporan los movimientos involuntarios a gestos aparentemente voluntarios, como tocarse la cara o ajustarse las gafas (*paracinesia*). Familiares u otros observadores pueden no identificar el corea al inicio. Además de éste, los pacientes con EH presentan bradicinesia e impersistencia motora, con dificultad para mantener el movimiento iniciado. Los pacientes pueden ser incapaces de mantener el cierre forzado de los ojos, mantener la boca abierta o sacar la lengua durante períodos prolongados de tiempo. En la enfermedad avanzada se produce una progresión de la bradicinesia y aparecen movimientos distónicos. El corea puede llegar a ser menos importante o puede continuar empeorando. El trastorno de la marcha de la EH es complejo, con corea, parkinsonismo, lapsos en el tono de los músculos antigravitatorios y ataxia. El paciente con EH parece una marioneta al caminar, dando bandazos, oscilando, inclinándose y balanceándose. La marcha «en tándem» se hace dificultosa, y posteriormente imposible. Al final, las caídas intratables conducen al paciente a un estado dependiente de una silla de ruedas o de la cama. La disartria y la disfagia alteran, de forma progresiva, la comunicación y la nutrición. La mayoría de los pacientes pasan los últimos años de sus vidas con asistencia domiciliaria y fallecen por complicaciones como neumonía o lesiones craneales. La media de supervivencia es de 17 años, aunque la historia natural varía y se ve influida por factores genéticos y ambientales. En general, los pacientes en quienes la enfermedad se inicia a una edad más temprana presentan la cifra más amplia de repeticiones CAG y tienden a presentar una progresión más rápida que

los pacientes en quienes la enfermedad comienza en edades más tardías. El fenotipo juvenil difiere del fenotipo adulto, con parkinsonismo y distonias importantes, incluso de forma temprana en el curso clínico, así como mioclonías y crisis epilépticas.

Los cambios conductuales contribuyen de manera muy importante a la incapacidad en la EH. El 98% de los pacientes presentan uno o más síntomas conductuales (Paulsen et al, 2006). Los cambios más frecuentes en la fase temprana de la enfermedad son la irritabilidad, la ansiedad y los trastornos del humor. La irritabilidad puede acompañarse de agresiones físicas y verbales. Los pacientes con EH presentan, con frecuencia, un umbral bajo para la ira y reaccionan a la mínima provocación con una respuesta explosiva. La depresión es muy frecuente y el 30% de los pacientes cumplen los criterios de trastorno depresivo mayor. La manía y la hipomanía se observan con menor frecuencia que la depresión. El riesgo de suicidio se encuentra incrementado hasta seis veces más que en la población general. Las personas no casadas y sin hijos que viven solas, las que se encuentran deprimidas y las que tienen una historia de suicidios en su familia son las que presentan un riesgo especialmente elevado. El temor a la enfermedad es lo que conlleva un riesgo aumentado de suicidio, incluso en los parientes en primer grado de los pacientes afectados por la enfermedad en quienes en la autopsia no se observó que presentasen un gen mutante heredado. La psicosis es infrecuente y puede ser difícil de tratar. Se ha descrito el trastorno obsesivo-compulsivo, pero puede ser difícil de diferenciar de la personalidad frontalizada con perseveración. La apatía aumenta de forma concordante con la gravedad de la enfermedad y es un rasgo casi universal de la enfermedad avanzada. Los trastornos conductuales y psiquiátricos pueden predecir el inicio de una EH franca aproximadamente hasta en una década, reflejando cambios patológicos precoces en las áreas no motoras del estriado. Debido a que ciertos signos conductuales pueden ser episódicos y responder a la farmacoterapia, su gravedad no progresa de forma lineal con los cambios cognitivos y motores. Los signos conductuales parecen mejorar en los estadios terminales de la enfermedad, aunque su valoración puede estar alterada por la grave incapacidad física de estos pacientes.

Los cambios cognitivos son universales en la EH. La demencia de esta enfermedad cumple la descripción de demencia subcortical con trastorno de la atención, concentración, motivación, perspectiva, juicio y resolución de los problemas más que los signos corticales tradicionales de afasia y apraxia. La alteración de la función ejecutiva provoca que las personas afectadas sean incapaces de trabajar, conducir y llevar la economía doméstica de forma relativamente temprana en el curso de la enfermedad, aunque la demencia global importante se presenta posteriormente.

El diagnóstico de EH en un paciente con un cuadro clínico habitual y una historia familiar confirmada es sencillo. Por desgracia, la historia familiar puede ser vaga o negativa, a causa de la mortalidad, errores diagnósticos, negación, información paterna inadecuada u ofuscación. Además, existe un reducido, aunque definido, índice de nuevas mutaciones cuando se presenta la expansión con la transmisión de una premutación. Aunque hay un amplio diagnóstico diferencial del corea, se observan escasas causas alternativas cuando el síndrome se ha desarrollado por completo. Cuando la sospecha clínica de EH es elevada, el procedimiento diagnóstico más coste-eficaz son las pruebas genéticas. En los estudios de neuroimagen puede observarse una atrofia generalizada o preferentemente estriatal, aunque estos hallazgos no son específicos del trastorno. Aunque en el análisis volumétrico del estriado se observa una disminución del volumen, incluso en los portadores presintomáticos, numerosos pacientes que

se encuentran obviamente sintomáticos no presentan una atrofia estriatal clínicamente aparente. Los potenciales evocados somatosensoriales se encuentran alterados en el 94% de los pacientes con EH y las alteraciones se correlacionan con los signos clínicos de la enfermedad. Sin embargo, la utilidad de estos y otros estudios electrofisiológicos para el diagnóstico o para determinar la progresión de la enfermedad permanece sin probar. La prueba del ADN directo para la expansión de la repetición CAG en el gen *huntingtiano*, antes denominado *IT15*, es muy sensible y específica.

La disponibilidad de las pruebas genéticas de la EH hace posible la identificación de los portadores del gen mutante antes de que presenten síntomas. Sin embargo, debido a las preocupaciones sobre el potencial de la enfermedad para la discriminación laboral, aseguradora y social y la ausencia de intervenciones terapéuticas neuroprotectoras, sólo el 3-5% de los sujetos en riesgo solicitan las pruebas. Los pacientes que solicitan las pruebas lo hacen para ayudar a realizar una elección reproductiva o porque su incertidumbre con respecto al futuro les resulta insoportable. Las mujeres solicitan más las pruebas presintomáticas con respecto a los hombres que presentan un riesgo similar. Aunque también se encuentran disponibles pruebas prenatales, se han realizado relativamente pocos tests prenatales. Los investigadores interesados, trabajando en conjunto con organizaciones no expertas, han destacado los principios que guían a los médicos en la preparación de portadores potenciales de genes para las pruebas genéticas predictivas. Estas directrices no aconsejan realizar las pruebas genéticas en los menores asintomáticos y recomiendan el consejo genético y psicológico antes y después de las pruebas. Una preocupación evidente es el riesgo de que ante el resultado positivo de una prueba genética, el paciente puede tener una depresión mayor u otra psicopatología o incluso puede intentar suicidarse. Cuando se realizan de forma cuidadosa, los programas de pruebas en pacientes presintomáticos son seguros. En los estudios de los sucesos vitales posteriores a la detección del estado de portador del gen, menos del 1% de los pacientes presentaron un resultado adverso grave como intento o consumación de suicidio o ingresos hospitalarios por enfermedad psiquiátrica. Los resultados adversos pueden observarse en los pacientes cuyos tests predictivos indican que no son portadores del gen, el fenómeno del «superviviente culpable». Los síntomas depresivos en estos pacientes tienden a ser aparentes meses después de que haya finalizado el proceso de las pruebas. Una historia premórbida de depresión aumenta el riesgo de un resultado adverso en las pruebas, sin tener en cuenta el resultado de éstas, lo que confirma la necesidad de realizar un cribado y un consejo cuidadosos en los programas de pruebas genéticas.

## Patología

En la patología de la EH se incluyen una importante pérdida neuronal y gliosis en el núcleo caudado y putamen, junto con una atrofia regional y difusa (Fig. 75.14). En la autopsia, sólo se explica el 20% de la pérdida de peso total del cerebro, lo que indica que el proceso degenerativo no está confinado en los tejidos estriatales. Las grandes neuronas corticales en la capa VI también se encuentran implicadas, así como las neuronas talámicas, SNr, oliva superior, núcleo tuberal lateral del hipotálamo y núcleos cerebelosos profundos. En el interior del estriado las neuronas espinosas medias GABAérgicas soportan la mayor parte del proceso degenerativo. De forma temprana, se produce una pérdida preferencial de las neuronas GABAérgicas que colocan encefalina, dinorfina y sustancia P. Se considera que estas neuronas predominan en la vía indirecta, representando las dificultades de suprimir el movi-

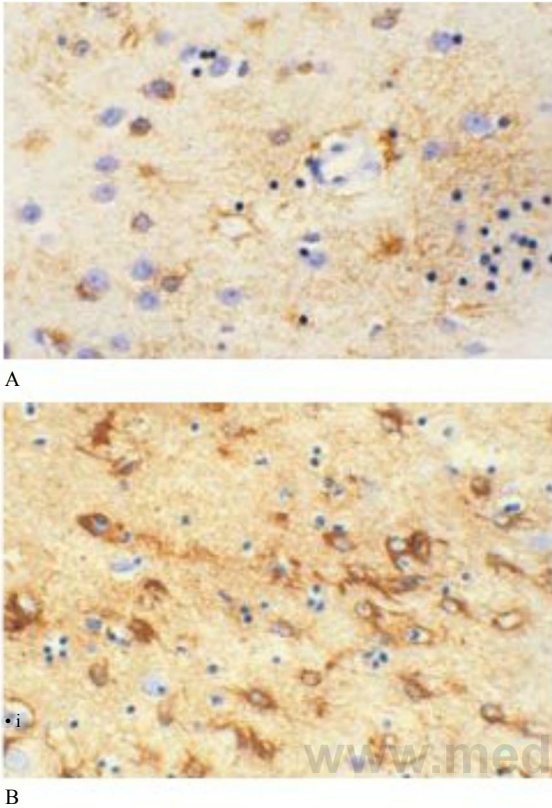


FIGURA 75.14 Patología de la enfermedad de Huntington.

A, Inmunotinción de la proteína ácida fibrilar glial del núcleo caudado en el cerebro normal. B, Inmunotinción de la proteína ácida fibrilar glial del núcleo caudado de un paciente con corea de Huntington. Se observan la disminución de la densidad neuronal y la notable astrocitosis reactiva, en comparación con el cerebro sano. (Cortesía de Elizabeth Cochran, MD.)

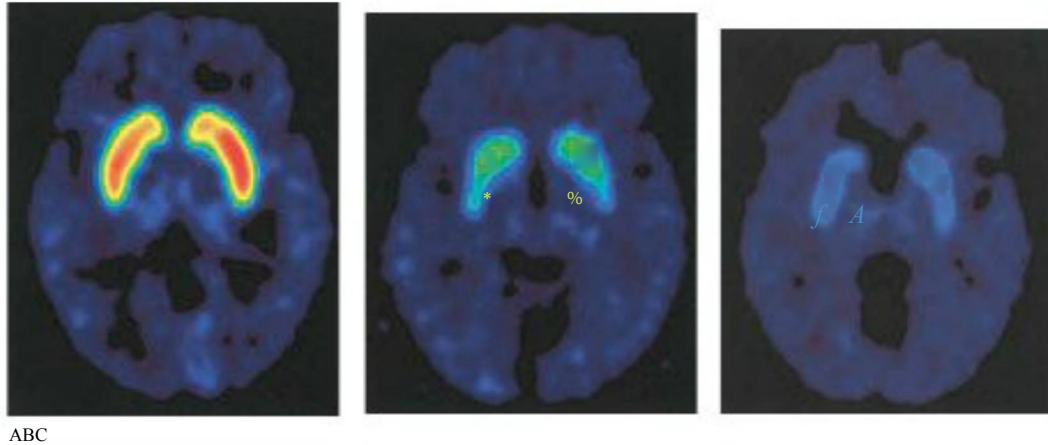
miento adventicio de forma temprana en el curso de la enfermedad. Con la progresión de la enfermedad, se ven afectadas todas las neuronas espinosas medias GABAérgicas, incluyendo las de la vía directa, lo que explicaría cómo surge el parkinsonismo en la fase tardía de la enfermedad. La enfermedad de inicio durante la juventud, más grave desde el principio, se asemeja a la EH en estadio tardío con degeneración de las neuronas GABAérgicas en ambas vías.

### Etiología

La EH es una entidad heredada de forma dominante provocada por una repetición inestable del trinucleótido CAG expandido en el exón 1 del gen de la *EH* en el extremo del brazo corto del cromosoma 4. Los alelos normales presentan una cifra inferior a 28 repeticiones CAG en esta región. Los alelos con 28-35 repeticiones no provocan la enfermedad clínica pero pueden llegar a ser inestables, en particular cuando son transmitidos por un hombre (Kenney et al, 2007). Los alelos con 36-39 repeticiones pueden provocar la enfermedad, pero la

penetrancia es reducida. Cada persona con 40 o más repeticiones CAG en el gen de la *EH* desarrollará la enfermedad clínica si no existe una mortalidad temprana por otra causa. Debido a la inestabilidad inherente del gen de la *EH*, puede existir una expansión de la mutación con un aumento de la cifra de repeticiones durante la transmisión intergeneracional. Debido a que la inestabilidad de las repeticiones de esta mutación es más frecuente en la espermatogénesis que en la ovogénesis, los hijos de los hombres pueden presentar un número superior de repeticiones CAG que sus padres. Esta característica representa el fenómeno de anticipación en la EH. En estudios amplios existe una correlación inversa entre la longitud de las repeticiones CAG y la edad de inicio de la enfermedad. La manifestación extrema de esta relación es la asociación de la enfermedad de inicio juvenil con repeticiones superiores a 60 o más y el inicio de la enfermedad en la primera década de la vida con repeticiones de 80 o más. Aproximadamente el 5% de los pacientes comienzan la enfermedad antes de los 21 años de edad; en casi todos los casos de enfermedad de inicio juvenil, el alelo mutante se hereda del padre. De la misma forma, los inicios muy tardíos de la enfermedad se asocian, con frecuencia, con longitudes de repetición entre 36 y 41. La correlación entre la longitud de las repeticiones y la edad de inicio es conducida por una relación muy estrecha de estos dos factores en los dos extremos del espectro de la mutación. De este modo, aunque puedan construirse tablas de edad media al inicio de la enfermedad frente a la longitud de las repeticiones CAG, la longitud de las repeticiones supone sólo del 50 al 70% de la variación de la edad al inicio de la enfermedad, lo que indica que son importantes otros factores genéticos o ambientales. Por este motivo, la longitud de la repetición CAG no es una herramienta particularmente útil para realizar pronósticos respecto al inicio y la gravedad de la enfermedad en casos individuales.

La EH es una entidad verdaderamente dominante. Los homocigotos no presentan un inicio temprano o una forma más grave de la enfermedad, lo que sugiere que el trastorno procede de un efecto tóxico de la proteína mutada, la denominada *ganancia de función*. El gen de la EH controla la síntesis de huntingtina, una proteína muy expresada de función incierta. La huntingtina es una proteína citoplasmática, pero los fragmentos ubiquinados, mutantes, de huntingtina N-terminal proteolítica forman agregados proteicos en el citoplasma y en el núcleo de las neuronas. La huntingtina mutante provoca estrés por proteína desestructurada e interacciona con numerosas proteínas asociadas con ella. Diversas líneas de evidencia señalan una alteración de la función mitocondrial en la EH, incluyendo las alteraciones de los complejos I, II, III y IV en los núcleos caudados de los cerebros afectados. En los estudios realizados con PET se observan disminuciones del metabolismo de la glucosa en el estriado, así como pérdidas de las neuronas que transportan los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina en el estriado (Fig. 75.15) y los estudios con ERM han referido un incremento en las concentraciones de lactato cerebral. La administración por vía sistémica de la toxina mitocondrial ácido 3-nitropropiónico controla la enfermedad en animales. La administración intraestriatal de las excitotoxinas canino y ácido quínico también reproduce las lesiones estriatales de la EH. Una teoría que relaciona estos modelos animales de forma conjunta es la de la excitotoxicidad indirecta. El fallo energético mitocondrial aumenta la vulnerabilidad de la célula a la lesión excitotóxica debido al cambio resultante en el potencial de membrana que provoca la pérdida de ión magnesio desde el canal iónico asociado al receptor NMDA, lo cual permite la despolarización, asociada con el ligando, del receptor postsináptico, así como la lesión mediada por la excitotoxicidad. La huntingtina puede interferir también con la función de la densidad



ABC

FIGURA 75.1 5 Imágenes de tomografía por emisión de positrones con [ $^{11}\text{C}$ ]-racloprida de un sujeto control normal (A) un portador asintomático del gen de la enfermedad de Huntington (B) y una persona con enfermedad de Huntington sintomática, con pérdida progresiva de las neuronas estriatales portadoras de receptores  $\text{D}_2$  (C).

postsináptica de la proteína 95, una proteína de entramado asociada con el NMDA y los receptores del cainato, haciendo hipersensibles a estos receptores de glutamato. La huntingtina interfiere también con la transcripción génica, lo que lleva a una alteración del fenotipo celular y afecta a numerosas funciones celulares. La huntingtina mutante puede bloquear la función normal de la huntingtina que regula al alza el factor neurotrófico derivado del cerebro. La huntingtina mutante, probablemente, puede desencadenar también la muerte celular apoptótica, pero aún no se ha aclarado su pleno efecto en la función celular, la interacción con otras proteínas y cómo estas acciones conducen a la neurodegeneración en la EH (Ross y Thompson, 2006).

### Tratamiento

Como en todos los trastornos neurodegenerativos, no se ha probado todavía que exista un tratamiento que influya, de forma favorable, sobre la progresión de la enfermedad. Como en otras formas de neurodegeneración, numerosos tipos de intervenciones potenciales podrían ser de utilidad, como el bloqueo de la transcripción del gen mutante, la potenciación de la función de las chaperonas, la interferencia con la asociación y agregación de la proteína, la mejoría de los aspectos bioenergéticos celulares y de la integridad mitocondrial y la interferencia con los desencadenantes y los pasos finales en el proceso de la apoptosis. Los estudios clínicos de antioxidantes diseñados para reducir la progresión de la enfermedad han sido desalentadores. Un estudio a gran escala valoró los efectos neuroprotectores potenciales del complejo mitocondrial I potenciador de la coenzima  $\text{Q}_{10}$  (600 mg/día) o del agente antiexcitotóxico remacemida (600 mg al día) sobre la disminución de la puntuación de la capacidad funcional total durante un periodo de 30 meses. El estudio demostró una tendencia hacia el enlentecimiento de la disminución de esta determinación de incapacidad en el grupo del tratamiento con coenzima  $\text{Q}_{10}$ , aunque no consiguió una significación estadística. Con la remacemida no se obtuvieron evidencias de actividad neuroprotectora. Otras diversas estrategias han demostrado un efecto prometedor en los modelos de enfermedad transgénica, aunque no se han estudiado

en ensayos de eficacia y seguridad en seres humanos. Entre estas estrategias se incluyen el inhibidor de la caspasa minociclina, creatina, litio, ácido etil eicosapentaenoico, cistamina, ácidos biliares, inhibidores de la transglutaminasa y otras. Como en otra enfermedad neurodegenerativa, no existe un patrón oro para determinar la gravedad de la enfermedad o su velocidad de cambio con el tiempo. Los estudios que se basan en escalas de valoración clínica deben ser bastante amplios y con poder adecuado para detectar el efecto protector (Paulsen et al, 2006). Debido a que el número de sujetos potenciales es relativamente reducido (35.000), es importante priorizar los agentes para que sean probados de forma clínica.

Un descubrimiento intrigante en la EH es que en los modelos transgénicos la desactivación del gen de la EH no sólo detiene la progresión de la enfermedad experimental, sino que también revierte los hallazgos patológicos, incluyendo los agregados, y se asocia con una mejoría clínica. De forma aparente, la producción continuada de la proteína mutante es necesaria para mantener la alteración de la función celular y finalmente la muerte celular. Este hecho expone un periodo de alteración de la función celular antes de la muerte y plantea la posibilidad de que la neuroprotección pudiera tener un potencial para, como mínimo, revertir de forma parcial los rasgos clínicos de la enfermedad.

El tratamiento adecuado de los síntomas de la EH se inicia con una valoración de la naturaleza de la queja del paciente. Los pacientes con corea no son conscientes, con frecuencia, o no se preocupan por sus movimientos involuntarios. Aunque los neurolépticos habituales suponen el enfoque terapéutico convencional del corea, se ha demostrado que no mejoran la función en la EH ni se utilizan tanto como en el pasado. Un estudio preliminar indica que el antagonista del glutamato amantadina puede mejorar el corea en la EH y es tolerado de forma satisfactoria en dosis de hasta 400 mg. Se ha observado que los fármacos antidopaminérgicos, en particular la tetrabenazina, son eficaces para reducir el corea en los pacientes con EH (Huntington Study Group, 2006). La tetrabenazina se encuentra disponible en numerosos países europeos y en Canadá, y en la actualidad está siendo estudiada en diversos centros de Estados Unidos. Ciertos pacientes



con bradicinesia importante mejoran con el tratamiento dopaminérgico. Los antagonistas selectivos de la recaptación de la serotonina parecen mejorar la irritabilidad, la agresividad, la depresión y los síntomas obsesivo-compulsivos. La irritabilidad puede responder a la carbamazepina y a algunos de los antiepilépticos más nuevos. Se ha descrito que la quetiapina es útil en los pacientes que presentan irritabilidad y agresividad.

### Atrofia dentatorrubropalidolusiana

La atrofia dentatorrubropalidolusiana (DRPLA) es un trastorno neurodegenerativo hereditario que parece ser infrecuente fuera de Japón, pero se ha observado que es relativamente común en Carolina del Norte, de ahí el término alternativo *síndrome de Haw River*. Entre sus síntomas habituales se incluyen corea, ataxia, epilepsia mioclónica, distonía, parkinsonismo, psicosis y demencia. El inicio se presenta, por lo general, en la década de los 20 años, y el paciente fallece aproximadamente 20 años después. La anticipación se presenta mediante la transmisión paterna del gen. La afectación de la DRPLA incluye la degeneración del dentado y del núcleo rojo, el GP y el NST. También puede observarse neurodegeneración en la sustancia blanca cerebral, putamen, bulbo y médula espinal. Las inclusiones nucleares neuronales se tiñen para ubiquitina y atrofina-1. También existen pruebas de la fosforilación aberrante del complejo proteico de la DRPLA y de la membrana nuclear. La DRPLA se asocia con una expansión de la repetición del trinucleótido CAG, en un gen del cromosoma 12. En esta región del genoma, la longitud normal de la repetición del trinucleótido es 7-23. En la DRPLA, la longitud de las repeticiones CAG se encuentra entre 49 y 75. Debido a la extensión de la poliglutamina en la proteína mutada, la neurodegeneración se relaciona, probablemente, con interacciones entre la proteína, otros componentes celulares y las proteínas celulares. El síndrome de Haw River, descrito en una familia afroamericana multigeneracional, está provocado por la misma expansión de repeticiones que en la DRPLA. Entre las diferencias clínicas se incluyen la ausencia de epilepsia mioclónica y la presencia de desmielinización de la sustancia blanca subcortical, las calcificaciones de los ganglios basales y la distrofia neuroaxonal. No se dispone de información con respecto al tratamiento de la DRPLA aunque, como en la EH, el médico debe guiarse por la naturaleza y por la gravedad de los síntomas.

### Neuroacantocitosis y síndrome de McLeod

El término *acantocito* deriva de la palabra griega «espina». Los acantocitos son eritrocitos contraídos con proyecciones espinosas distribuidas de manera desigual, frecuentemente con bulbos terminales. Los acantocitos se observan en los frotis de sangre periférica en los pacientes con tres síndromes neurológicos: la abetalipoproteinemia, la neuroacantocitosis y el síndrome de McLeod (Walker et al, 2006). Se observa un amplio espectro de trastornos del movimiento en la neuroacantocitosis y en el síndrome de McLeod.

### Epidemiología y características clínicas

Todas las formas de neuroacantocitosis son trastornos infrecuentes. La neuroacantocitosis autosómica recesiva se caracteriza por un inicio alrededor de los 35 años de edad de un síndrome progresivo que incluye un trastorno del movimiento y cambios conductuales y cognitivos. El trastorno del movimiento consiste, de forma predominante, en corea, distonía y tics; el parkinsonismo puede presentarse en estadios más

avanzados. Existe también una distonía orofacial importante con protrusión distónica de la lengua que interfiere con la ingestión de alimentos. Además, numerosos pacientes se muerden los labios y la lengua, y tienen disartria y disfagia. Los cambios conductuales se asemejan a los observados en la EH con ansiedad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y labilidad emocional. La demencia subcortical es una característica tardía. Las crisis epilépticas se desarrollan en el 50% de los pacientes. Puede existir una miopatía o una neuropatía axonal, y la concentración de creatininasas se encuentra elevada. En los pacientes con neuroacantocitosis, los acantocitos representan, aproximadamente, el 5-20% de los eritrocitos en sangre periférica. Entre los cambios observados en la autopsia se incluyen la atrofia del caudado, putamen, GP y SN, con notable pérdida neuronal y gliosis. La corteza cerebral se encuentra relativamente conservada. En este síndrome se han observado mutaciones en el gen CHAC, que recientemente ha sido vuelto a denominar como VPS 13A, en el cromosoma 9, que conducen a la producción de una proteína truncada, coreína, cuya función se desconoce. Las proteínas homólogas en animales parecen ser importantes en el tráfico intracelular.

El síndrome de McLeod es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X ligado a diversas mutaciones en el gen *XK*, un gen del grupo Kell de los antígenos glucoproteicos de la membrana eritrocitaria en el cromosoma X. Este síndrome se inicia, de forma habitual, alrededor de los 50 años de edad y posee un curso lentamente progresivo. La característica clínica más frecuente es la neuropatía axonal periférica. Algunos pacientes también presentan evidencias de miopatía, y todos tienen una elevación de la concentración sérica de creatininasas. La enfermedad del sistema nervioso central se caracteriza por corea de las extremidades. Los movimientos orales y la mordedura de labios y lengua son menos frecuentes que en la neuroacantocitosis. Los tics faciales son frecuentes, y ciertos pacientes presentan distonía. Pueden observarse crisis epilépticas. La demencia subcortical y los cambios conductuales se presentan en etapas posteriores del curso de la enfermedad en, aproximadamente, el 50% de los pacientes. La miocardiopatía y la anemia hemolítica son otras manifestaciones frecuentes. En los estudios de neuroimagen puede observarse atrofia del caudado con aumento secundario de los ventrículos laterales. En las pruebas de RM puede detectarse el incremento de la señal potenciada en T2 en el putamen lateral. Entre los cambios patológicos se incluyen una importante atrofia del caudado, pérdida de células pequeñas y gliosis en el putamen dorsolateral con cambios menos importantes en el GP. Pueden presentarse alteraciones más leves en el tálamo, SN y astas anteriores de la médula espinal. Las neuronas de la corteza cerebral, NST y cerebelo se encuentran preservadas. Las mutaciones descritas en el gen *XK* provocan la ausencia o la truncación del producto proteico. Kell es una enzima de procesamiento de la endotelina. Las endotelinas son importantes en la proliferación y desarrollo de las células derivadas de la cresta neural, y se considera que son importantes para la liberación de neurotransmisores en las neuronas dopaminérgicas. No se dispone de información con respecto al tratamiento de la neuroacantocitosis, aunque el médico debe guiarse por las manifestaciones clínicas.

### Corea hereditario benigno

El corea hereditario benigno (CHB) se ha definido como un síndrome no progresivo de corea hereditario de inicio en la infancia con un resultado satisfactorio si no existe una enfermedad degenerativa subyacente. El corea se presenta desde la infancia temprana, habitualmente en la primera década de la vida. No es progresivo y, con frecuencia, se asocia con una leve alteración cognitiva (Breedveld et al, 2002).

Algunos pacientes presentan disartria y distonía. En numerosos casos, el corea mejora durante la adolescencia y el inicio de la edad adulta. La rúbrica diagnóstica se ha aplicado de forma algo incongruente. La revisión de los casos descritos en la bibliografía indica que numerosos casos clasificados como afectados por este síndrome concuerdan más con diagnósticos alternativos como EH, distonía mioclónica u otras distonías, ataxia-telangiectasia o mioclonías. El CHB es genéticamente heterogéneo, aunque ciertas familias presentan una mutación en una región del cromosoma 14 que incluye el gen *TITF1*, un factor de transcripción esencial para la organogénesis del pulmón, tiroides y ganglios basales. Puede ser necesario el tratamiento de los síntomas del corea con bloqueadores del receptor de la dopamina o con fármacos depletos de dopamina.

Corea de Sydenham

El corea de Sydenham (CS) es una de las principales manifestaciones de la fiebre reumática, aunque aparece, de forma habitual, meses después de la infección primaria (Cardoso et al, 2006). Debido a la amplia disponibilidad del tratamiento antiestreptocócico, el CS es extremadamente infrecuente en los países desarrollados. Es un trastorno de la infancia, se produce sobre todo en niñas, de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años, y con una edad media de inicio a los 8,4 años. El corea se inicia de forma insidiosa, pero progresa en un período de semanas y se resuelve, por lo general, aproximadamente en los 6 meses siguientes. Los movimientos coreicos suelen ser generalizados, aunque puede observarse también hemicorea. Los acompañamientos conductuales como la intranquilidad, la irritabilidad y los rasgos obsesivo-compulsivos son frecuentes. Es un trastorno autolimitado, que suele durar unos 6 meses. Casi el 20% de los casos presentan recidivas y las recurrencias múltiples son infrecuentes. En el estudio cerebral llevado a cabo mediante RM puede observarse el aumento de los ganglios basales. En el estudio patológico, el CS se caracteriza por la inflamación de la corteza y de los ganglios basales. Los anticuerpos antiganglios basales pueden detectarse mediante enzoinmunoanálisis y Western blot, y muestran sensibilidad y especificidad elevadas. El mecanismo de la lesión de los ganglios basales es, probablemente, el mimetismo molecular con reacción cruzada entre los anticuerpos dirigidos contra los antígenos estreptocócicos y los antígenos del estriado. Debido a que con frecuencia se trata de un proceso autolimitado, la decisión de tratar el CS depende de la magnitud de la incapacidad del paciente. Un estudio comparativo reciente ha sugerido que el ácido valproico es el tratamiento más eficaz, seguido por la carbamazepina y el haloperidol. Debido a que el CS tiende a ser autolimitado, deben realizarse intentos periódicos para retirar el tratamiento. En casos refractarios puede usarse la metilprednisolona intravenosa seguida de prednisona oral. En etapas posteriores de la vida, las personas que han sobrevivido al CS pueden presentar un recrudescimiento del corea en presencia de estrés hormonal como sucede durante la gestación o el tratamiento estrogénico.

Balismo

El balismo es un notable movimiento de lanzamiento, balístico, proximal. Afecta, con mayor frecuencia, a las extremidades de un lado del cuerpo (*liemibalismo*, *HB*), aunque se ha descrito la afectación de ambas piernas (*parabalismo*) y de ambos lados del cuerpo (*bibalismo*). El balismo se superpone con coreas, y los dos movimientos pueden coexistir. El balismo de inicio agudo con frecuencia evoluciona y es sustituido por el corea. Los modelos animales que emplean lesiones sub-

talámicas provocan una mezcla de movimientos balísticos y coreicos. El HB es relativamente infrecuente, pero su verdadera prevalencia en una población de riesgo, como los pacientes con infartos cerebrales agudos, se desconoce. La edad media de inicio se sitúa entre los 48 y los 75 años. El tiempo de desarrollo de los movimientos varía con su etiología subyacente. El HB relacionado con el infarto cerebral aparece de forma repentina o surge más lentamente en la extremidad pléjica que se recupera. El HB relacionado con la inflamación o con un tumor surge de forma gradual. Aproximadamente el 20% de los casos se relacionan con lesiones estructurales en el NST contralateral. En el 20% de los casos no puede demostrarse ninguna lesión por RM. En los otros casos, la lesión se encuentra en las proyecciones aferentes y eferentes del NST. Raramente se han descrito otras etiologías, incluso ipsolaterales al movimiento. Aunque la lesión subyacente es, por lo general, una enfermedad vascular cerebral en las personas ancianas y una enfermedad inflamatoria o infecciosa en los pacientes más jóvenes, cualquier tipo de lesión estructural, localizada de forma adecuada, puede producir el movimiento característico. Los trastornos metabólicos como la hiperglucemia no cetósica y la exposición a fármacos pueden provocar también HB (Tabla 75.13). La pérdida de la excitación talámica del GPi provoca pérdida del impulso inhibitorio al tálamo, lo que

TABLA 75.13
Etiología del hemibalismo
LESIONES ESTRUCTURALES
Enfermedad vascular cerebral
• Infarto
• Accidente Isquémico transitorio
• Hemorragia
• Malformación arteriovenosa
• Hemorragia subaracnoidea
• Síndrome del robo de la subclavia
Infección
• Sífilis
• Tuberculoma
• Toxoplasmosis
• Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
• Virus Influenza A
Tumores
• Microadenoma hipofisario
• Metástasis
Mediado por la Inmunidad
• Lupus eritematoso sistémico
• Corea de Sydenham
• Enfermedad de Behçet
• Esclerodermia
Otras
• Encefalopatía estática
• Lesión craneal
• Enfermedad desmielinizante
• Talamotomía
• Enfermedad heredodegenerativa
METABÓLICA
Hiperglucemia hiperosmolar no cetósica
INDUCIDA POR FÁRMACOS
Fenitoína y otros antiepilépticos
Anticonceptivos orales
Neurolépticos (tardío)

causa una actividad motora excesiva. Se ha confirmado una baja frecuencia estimuladora del NST en unos pocos casos mediante el empleo de registros intraoperatorios.

En el pasado se consideró que el HB suponía de forma uniforme un pronóstico grave, con muerte provocada por el agotamiento o por colapso cardiovascular. En parte, estos hechos se relacionan con una bibliografía que se basaba sobre todo en material clinicopatológico. Una mejor asistencia de apoyo y sintomática ha mejorado, sin duda, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con HB. La bibliografía más reciente indica que la supervivencia se relaciona estrechamente con la mortalidad de la etiología subyacente. Por ejemplo, los índices de supervivencia después de un HB vascular son similares a los de la vasculopatía, con una supervivencia sólo del 32% y una supervivencia sin infartos cerebrales del 27% a los 150 meses después del inicio del trastorno del movimiento. En varios meses los movimientos regresan con frecuencia o se convierten en movimientos más coreicos. Sin embargo, pueden ser bastante agotadores o incapacitantes cuando se presentan y el tratamiento se suele indicar de forma aguda y en los pacientes cuyos movimientos no se resuelven de forma espontánea. Se espera que los fármacos con propiedades antidopaminérgicas reduzcan la excesiva influencia talamocortical y, de este modo, beneficien a los pacientes con HB. Aunque la rareza de la entidad ha impedido la realización de estudios clínicos controlados, existe un gran número de pruebas, procedentes de series y descripciones de casos, de que los antagonistas de la dopamina y los depletores de dopamina disminuyen, de forma eficaz, los movimientos coreicos. También se han obtenido resultados beneficiosos mediante la utilización de gabapentina y ácido valproico. Deben realizarse acciones continuadas para retirar o abandonar estos tratamientos cuando sea posible. La talamotomía estereotáctica o la palidotomía pueden considerarse en los pacientes en quienes se demuestre refractariedad al tratamiento farmacológico (Shannon, 2005).

## Corea senil

El corea senil (o esencial) es un trastorno idiopático caracterizado por el desarrollo, en la vejez, de movimientos linguales, de masticación y bucales. La prevalencia estimada varía, aunque hasta un tercio de ciertas poblaciones puede presentar esta afectación. El diagnóstico de corea senil debe realizarse con precaución, debido a que una exploración exhaustiva revela, con frecuencia, un diagnóstico alternativo, incluida la EH. Por ejemplo, en 12 pacientes ancianos con corea, 11 presentaron EH, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, hipocalcemia, DT o enfermedad de Fahr. El término *corea senil* (o *esencial*) debería reservarse para pacientes con corea de inicio tardío sin historia familiar, sin demencia, sin problemas psiquiátricos ni expansión CAG. El tratamiento farmacológico debe considerarse en los pacientes con movimientos incapacitantes. Los fármacos antidopaminérgicos son los más eficaces, pero su empleo debe acompañarse de una estrecha vigilancia del desarrollo de discinesia tardía.

## DISCINESIA TARDÍA

La discinesia tardía (DT) es un trastorno del movimiento que se desarrolla en el contexto de un bloqueo crónico del receptor de la dopamina, habitualmente en pacientes que son tratados, de forma crónica, con antipsicóticos o antieméticos. Con el descenso del empleo de antipsicóticos como haloperidol y otros neurolepticos típicos, la metoclopramida, utilizada en varios trastornos gastrointestinales, ha surgido como la causa más común de DT (Pasricha et al, 2006). La

prevalencia de la DT es de hasta el 20% en los pacientes tratados con neurolepticos habituales. La DT suele precisar de un mínimo de 6 semanas o más de bloqueo de los receptores dopaminérgicos, aunque se ha descrito su inicio, de forma temprana, después de la primera dosis. Entre los factores de riesgo descritos se incluyen la edad, el sexo femenino, la presencia de un trastorno afectivo y la ausencia de dientes. Aunque la forma estereotipada de DT es la más frecuente, pueden observarse como parte de la DT otros trastornos del movimiento, como corea, acatisia, distonía, tics y mioclonías. El parkinsonismo tardío también se ha descrito, aunque se ha observado que algunos de los pacientes con parkinsonismo que continúa durante años después de la retirada de los neurolepticos que lo provocan tienen pruebas patológicas de EP (Noyes et al, 2006). La apariencia clásica de la DT es la presencia de movimientos estereotipados y repetitivos de la boca, lengua (p. ej., masticatorios) y de la porción inferior de la cara (*discinesias orolingüobucuales*). A diferencia de la EH, la porción superior de la cara tiende a estar preservada (v. Capítulo 24). Los movimientos coreicos pueden afectar también al tronco y a la pelvis, provocando discinesia respiratoria y tracción pélvica. Pueden observarse también corea de las extremidades e intranquilidad (acatisia).

La fisiopatología de la DT no se comprende por completo (Marchand y Dilda, 2006). Como mecanismo posible se ha propuesto la hipersensibilidad por denervación del receptor dopaminérgico postsináptico. La supersensibilidad a la denervación del receptor de la dopamina es la causa más probable. Los estudios con PET documentan la regulación al alza de los receptores  $D_2$  en los pacientes tratados con neurolepticos. Existen otras teorías que incluyen el estrés oxidativo y la insuficiencia de GABA. Se acumulan pruebas que indican que los neurolepticos son tóxicos para el estriado y se ha descrito la muerte celular apoptótica en animales expuestos de forma crónica a los neurolepticos. Entre los factores de susceptibilidad genética que podrían estar implicados en el riesgo aumentado de DT se incluyen los polimorfismos del gen del receptor  $D_2$  de la dopamina y el gen del receptor de la serotonina 5-HTC.

La intervención más importante en la DT es evitar su aparición. Por ejemplo, en estudios prospectivos, los sujetos de elevado riesgo tratados con antipsicóticos atípicos más que con antipsicóticos típicos parecen presentar un riesgo reducido de DT en comparación con los controles históricos (Tarsy y Baldessarini, 2006). Debido a que los pacientes pueden no quejarse de los movimientos tempranos o leves, el médico debe examinar cuidadosamente a los pacientes tratados con neurolepticos para descartar signos tempranos de DT. Los neurolepticos deben retirarse, si es posible, o sustituirse por un fármaco antipsicótico atípico. Ciertos estudios indican que el tocoferol podría mejorar los síntomas de la DT. Ésta, si es leve, puede mejorar con benzodiazepinas o con baclofeno. Los fármacos depletores de catecolaminas, sobre todo la tetrabenazina, son, con frecuencia, muy útiles en el tratamiento de la DT grave (Kenney y Jankovic, 2006).

## DISTONÍA

### Distonía primaria generalizada de inicio en la infancia

#### Epidemiología y características clínicas

La distonía generalizada es bastante infrecuente y la prevalencia estimada es de 1,4 casos por 100.000 personas. La mayoría de casos de distonía generalizada primaria que empieza en la infancia son disto-

nía *DYT1*, causada por una mutación en el gen torsina A (*TOR1A*) en el cromosoma 9q32-34 (Jankovic, 2007). Denominada también *distonía de Oppenheim* y antes *distonía muscular deformante*, *DYT1* es un trastorno autosómico recesivo con penetrancia relativamente baja. Es bastante frecuente en personas de descendencia judía askenazí, la prevalencia descrita de la distonía *DYT1* es de 20 a 30 casos por 100.000 personas. La mitad de los pacientes presentan afectación a los 9 años y el inicio en los pacientes de edad superior a los 40 años es extremadamente raro. El síntoma más temprano suele ser la distonía inducida por la acción en la pierna o en el brazo. El inicio en la región cervical, facial, laríngea o faríngea es infrecuente. En aproximadamente el 70% de los pacientes los movimientos distónicos se extienden al tronco y a otras extremidades, y el trastorno se generaliza en unos 5 años. Los pacientes con inicio temprano y en la pierna desarrollan, con mayor probabilidad, una distonía generalizada con respecto a los que presentan una distonía de inicio más tardío o en el brazo. La distonía generalizada produce una incapacidad grave, y la mayoría de los pacientes con esta forma grave de la enfermedad no pueden ser tratados de forma ambulatoria. Sin embargo, incluso con la enfermedad generalizada, la distonía laríngea y faríngea sigue siendo infrecuente. El diagnóstico de la distonía primaria generalizada de inicio en la infancia se realiza clínicamente en un paciente con inicio después de 26 años de distonía de extremidades, con una extensión subsiguiente, ausencia de otros trastornos del movimiento con excepción del temblor, inteligencia normal y exploración neurológica dentro de la normalidad, así como ausencia de una respuesta pronunciada a la levodopa.

Se han descrito diversas otras distonías generalizadas de inicio en la infancia, pero ninguna representa un elevado número de casos. La *DYT2* se ha asignado a una distonía de inicio en la extremidad heredada de forma recesiva en los gitanos. Sin embargo, no existen familias en las que la herencia recesiva pueda confirmarse, por lo que la existencia de este síndrome es provisional. La designación *DYT4* se aplica a una familia australiana con distonía cervical y laríngea heredada de forma dominante que, con el tiempo, se suele generalizar. El trastorno se inicia entre la adolescencia y los 40 años. Se desconoce su *locus* genético. La *DYT6* es una distonía observada en familias menonitas que se localiza en el cromosoma 8. Esta distonía autosómica dominante se inicia durante la parte final de la segunda década de la vida con un fenotipo similar a la *DYT1* o con una distonía focal o craneocervical. La *DYT13* que se encuentra en el cromosoma 1 se presenta como una distonía craneocervical o de brazo con cierta tendencia a generalizarse.

Los estudios sistemáticos de laboratorio y de neuroimagen no contribuyen al diagnóstico. El registro simultáneo de la actividad de la EMG de los músculos antagonistas revela, con frecuencia, una contracción simultánea de los músculos antagonistas y la extensión, o una sobrecarga de actividad a los músculos no implicados en la acción intentada. Dichos estudios no son precisos para el diagnóstico. La prueba de ADN se encuentra disponible para la distonía *DYT1*, pero la escasa penetrancia de la enfermedad limita la utilidad de esta prueba para un diagnóstico prenatal o presintomático.

## Patología

Los estudios patológicos en la distonía primaria generalizada de inicio en la infancia son limitados. Aunque tradicionalmente se creía que no se asociaba con cambios patológicos, los cerebros de pacientes con distonía *DYT1* genéticamente confirmada tenían cuerpos de inclusión perinucleares en la formación reticular mesencefálica y sustancia gris

periaqueductal del núcleo pedunculopontino, núcleo cuneiforme y sustancia gris central del mesencéfalo. Estas inclusiones son positivas para ubiquitina, torsina A y la proteína de la cubierta nuclear lámina A/C. Además, se encontraron agregados inmunorreactivos a tau/ubiquitina en la SNc y el *locus coeruleus*. De confirmarse en otros estudios, estos hallazgos confirman el concepto de que la distonía *DYT1* se asocia con una manipulación proteica alterada, en especial en los núcleos del tronco encefálico, como el NPP.

## Etiología y patogenia

La escasa penetrancia de la distonía *DYT1*, combinada con la variable expresión que puede abarcar desde un estado asintomático hasta una distonía grave que amenace la vida (*tormenta distónica*), puede esconder su naturaleza hereditaria en numerosas familias (Opal et al, 2002). El trastorno es genéticamente homogéneo en los judíos askenazíes, el 90% de los cuales tienen la mutación *DYT1*. Los pacientes no judíos son, por lo general, más heterogéneos. La mutación *DYT1* es una delección GAG en el gen de la torsina A (*TOR1A*) en el cromosoma 9 con una frecuencia estimada de un caso por 2.000 personas a un caso por 6.000 personas en los judíos askenazíes y aproximadamente de un caso por 20.000 personas a un caso por 30.000 personas en las poblaciones no judías. La elevada prevalencia de *DYT1* en los judíos askenazíes se relaciona con una mutación fundadora que se estima que se originó aproximadamente hace 350 años en Lituania o Bielorrusia y el siguiente amplio aumento en la población a partir de un número limitado de ancestros.

La patogenia de la distonía generalizada todavía no se comprende por completo. La torsina A es una proteína cuya función se desconoce y homóloga a las trifosfatasa de adenosina y a las proteínas de choque térmico. Su estructura indica un papel en la función del retículo endoplasmático reticular, tráfico intracelular o liberación vesicular. La torsina A mutante interfiere con estas funciones o puede contribuir al estrés proteico por desestructuración. Existen pruebas experimentales, clínicas, de neuroimagen y electrofisiológicas de alteración de la función de los niveles cortical, subcortical, del tronco cerebral, cerebelo y médula espinal. La distonía producida en los primates no humanos mediante movimientos manuales repetitivos se asocia con una expansión inadecuada de la representación cortical de la mano afectada. Existe un trastorno de la función sensorial en las personas con distonía y ciertos estímulos sensoriales influyen en las respuestas motoras en estos pacientes. Los registros cerebrales profundos apoyan la presencia de unas tasas de descarga anormalmente bajas en un GPI con un patrón de descarga también anormal. Durante la distonía mantenida, existe una actividad metabólica aumentada en el mesencéfalo, cerebelo y tálamo. La neuroimagen funcional del sistema dopaminérgico indica una disminución en la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado, pero la dopamina estriatal disminuida no se ha confirmado en el tejido post mortem. Debido a que la distonía puede responder a las lesiones o a la estimulación del globo pálido (Kupsch et al, 2006), se ha propuesto un papel central del GPI. Sin embargo, es probable que la fisiopatología de la distonía implique numerosos factores entre los que se incluyen cambios en la velocidad y el patrón de descarga neuronal, el grado de sincronización del mismo y un foco aberrante de *input* sensitivo.

## Tratamiento

Se dispone de una información bastante limitada sobre el tratamiento médico de la distonía primaria generalizada de inicio en la infancia.



En ausencia de un exceso o defecto obvio de neurotransmisores, no existe una razón convincente para la utilización de cualquier farmacoterapia en particular, ni se ha encontrado ningún fármaco que sea eficaz, de forma universal, para controlar los síntomas (Tabla 75.14). Si no hay una confirmación genética de la mutación *DYT1*, debe considerarse un ensayo con tratamiento dopaminérgico, debido a que los pacientes con distonía que responde a la dopa (v. discusión posterior) tienen una respuesta adecuada. En los pacientes de edad inferior a 20 años, casi el 50% responderán de manera satisfactoria a una dosis elevada de anticolinérgicos. El índice de respuesta es mejor en los pacientes tratados dentro de los primeros 5 años desde el inicio de los síntomas. En algunos pacientes puede ser útil administrar baclofeno, clonazepam, benzodiazepinas y fármacos depletores de dopamina. El tratamiento de la distonía primaria generalizada de inicio en la infancia es un proceso ensayo-error. El tratamiento debe iniciarse con dosis muy pequeñas e incrementarse lenta y gradualmente. Las inyecciones de toxina botulínica pueden considerarse para tratar una o algunas pocas áreas corporales más problemáticas en pacientes con distonía generalizada. Se ha descrito el tratamiento crónico con baclofeno intratecal para ayudar a ciertos pacientes con distonía, en especial a los que presentan espasticidad concomitante. Se comenta que la talamotomía estereotáctica beneficia aproximadamente al 66% de los pacientes que han sido operados, aunque ciertos pacientes empeoraron y los efectos secundarios fueron frecuentes. La talamotomía puede ser más útil para los pacientes con distonía de la extremidad distal. Estudios más recientes indican que los síntomas axiales podrían mejorar después de realizar una palidotomía bilateral o una DBS palidal. En un estudio se comparó la DBS de GPi con estimulación simulada en un ensayo clínico controlado aleatorizado de 40 pacientes con distonía primaria segmentaria o generalizada (Kupsch et al, 2006). El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor basal a los 3 meses en la gravedad de los síntomas, según la subescala de movimiento de la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale. Dos investigadores que no conocían el estado del tratamiento evaluaron la gravedad de la distonía por revisión de las sesiones filmadas. Tres meses después de la aleatorización, el cambio desde el valor basal en la puntuación media del movimiento fue significativamente mayor en el grupo tratado con neuroestimulación que en el grupo tratado con estimulación simulada.

Distonía segmentaria y focal primaria de inicio en la edad adulta

Epidemiología y características clínicas

Un estudio realizado por correo basado en la comunidad respecto a la distonía primaria indicó que la prevalencia de distonía segmentaria o distonía focal primaria de inicio en la edad adulta era de 12,9 casos por 100.000 personas. La distonía cervical y el blefaroespasmó fueron los trastornos más representativos. Las distonías primarias focal y segmentaria se inician, por lo general, en la edad adulta con movimientos distónicos en la mano y brazo, cuello o cara. Cuando se presenta la extensión del trastorno la distribución final tiende a mantener un patrón segmentario. La distonía cervical es la forma de distonía focal diagnosticada con mayor frecuencia, y representa aproximadamente la mitad de los casos de distonía focal. Los pacientes con distonía cervical se presentan en la consulta afectados de dolor en el cuello, dificultades para mantener una posición normal de la cabeza y, en ocasiones, temblor. El temblor distónico, que puede presentarse no sólo en pacientes con distonía cervical, sino también en los que tienen distonía de los miembros, suele ser un movimiento oscilatorio irregular que se detiene cuando se deja que el paciente coloque la cabeza o el miembro en la posición de tracción distónica, el denominado *punto nulo*. Existe una preponderancia direccional de los movimientos de distonía, que suele mantenerse durante el curso de la enfermedad. Los trucos sensitivos son frecuentes (v. Capítulo 23) e incluyen apoyar la cabeza contra la pared o una silla con el respaldo alto, o tocar la barbilla o la parte posterior de la cabeza ligeramente con una mano. Las remisiones espontáneas pueden observarse hasta en el 20% de los pacientes, aunque las recurrencias son muy frecuentes. Casi el 20% de los pacientes con distonía focal presentan movimientos distónicos de los párpados, *blefaroespasmó*. Los síntomas de éste se ven precedidos, con frecuencia, por una sensación de arena o por alguna otra sensación anormal en el ojo. Pueden seguirse de un parpadeo aumentado, o pueden iniciarse espasmos evidentes del cierre del párpado. Los síntomas del blefaroespasmó empeoran, de forma habitual, con la conducción de vehículos, la lectura o al mirar la televisión. La mejoría producida al colocar un dedo a lo largo del ojo es un hallazgo frecuente. El blefaroespasmó

TABLA 75.14 Tratamiento médico de la distonía			
FÁRMACO	DOSIS INICIAL (mg/día)	DOSIS HABITUAL (mg/día)	ÍNDICE DE RESPUESTA (%)
ANTICOLINÉRGICOS			
Trihexifenidil	1	6-80	51
Prociclidina	2,5	10-30	
Benzotropina	0,25	4-15	
Baclofeno	10	30-120	20
BENZODIAZEPINAS			
Clonazepam	0,25	4	10-16
Lorazepam	0,5	1-16	
Diazepam	2,5	10-100	
Levodopa/carbidopa	12,5/50	37,5/150-75/300	Respuesta satisfactoria en la distonía que responde a la dopa
DEPLETORES DE DOPAMINA			
Reserpina	0,25	4-6	25
Tetrabenazina	12,5	50-300	

puede acompañarse de distonía oromandibular (distonía craneal), o esta última puede presentarse de forma aislada. La distonía oromandibular provoca, de forma involuntaria, apertura o cierre mandibular, salida de la lengua, disartría y disfagia. Debido a que las acciones de comer y hablar activan la distonía, estas tareas se encuentran particularmente afectadas. Los trucos sensitivos en la distonía oromandibular incluyen tocarse la cara o insertar algo, como un caramelo o la punta de un lápiz, en la boca. La afectación de las cuerdas vocales con disfonía del aductor y del abductor afecta a la fonación, provocando una voz dura y entrecortada o espiratoria, respectivamente. La capacidad de susurrar y cantar se encuentra relativamente inalterada en estos pacientes. Las distonías laborales o específicas de tareas son las que aparecen en el contexto de la utilización repetitiva y habilidosa de una parte del cuerpo. La distonía específica de tarea más frecuente es el espasmo del escribiente, en el cual se desarrolla una distonía de acción del brazo durante la escritura. Los peluqueros, músicos, reporteros y otros profesionales que trabajan de forma repetitiva con las manos pueden presentar estas habilidades específicas alteradas de forma similar. Los músicos que tocan instrumentos de viento pueden desarrollar distonía de la embocadura, con dificultad para mantener la postura adecuada de labios y boca. De forma ocasional, un paciente adulto presentará una distonía troncal pura, con flexión, extensión o inclinación lateral. La distonía del pie aislada en un adulto es muy rara e indica una lesión estructural subyacente, un trastorno parkinsoniano o PSP. El diagnóstico de la distonía primaria segmentaria o focal de inicio en la edad adulta se realiza mediante la clínica. Los estudios de neuroimagen son útiles si se sospecha una causa subyacente, aunque en general son normales. En el registro simultáneo de los músculos agonistas y antagonistas puede observarse una cocontracción inadecuada, aunque este hecho no es necesario para establecer el diagnóstico.

## Etiología y patogenia

Numerosos estudios han sugerido que las distonías focal y segmentaria podrían tener una base genética. Casi el 25% de los pacientes con distonía segmentaria o focal presentan una historia familiar positiva de distonía, que podría concordar con una entidad autosómica dominante con escasa penetrancia. Se han descrito algunas familias con una clara herencia dominante y ya se ha identificado un *locus* de distonía focal, el *DYT7*, en una amplia familia alemana, que presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida e inicio en la edad adulta de distonía cervical, disfonía y temblor de la mano. El *locus* se ha localizado en el cromosoma 18.

La patogenia de la distonía primaria segmentaria o focal de inicio en la edad adulta no está clara, aunque se han propuesto mecanismos similares a los de la distonía primaria generalizada de inicio en la infancia. Los estudios indican que existe una inhibición intracortical reducida en la distonía, que se considera relacionada con las concentraciones alteradas de GABA cortical y estriatal. Diversas líneas de evidencia refieren que el procesamiento somatosensorial central alterado puede conducir a una integración sensitivomotora insuficiente en la distonía. En los estudios con PET se ha observado un patrón anormal del metabolismo regional de la glucosa con hipermetabolismo de los ganglios basales, cerebelo y área motora suplementaria.

## Tratamiento

El tratamiento médico de la distonía primaria segmentaria o focal de inicio en la edad adulta es difícil y emplea los agentes utilizados

de manera habitual en la distonía generalizada. Los adultos son menos capaces de tolerar las dosis eficaces de estos agentes, por lo que la respuesta al tratamiento es algo más descorazonadora que la observada en niños. Las inyecciones de toxina botulínica, por otra parte, son muy útiles en el tratamiento de la distonía segmentaria o focal. La toxina botulínica se inyecta, de forma subcutánea, sobre los músculos faciales o de forma directa en los músculos más profundos que son la base del dolor y del movimiento inadecuado en otras distonías focales. Muchos médicos, aunque no todos, emplean la EMG para ayudar a realizar la inyección de la toxina. Las inyecciones de toxina botulínica han demostrado ser eficaces en el tratamiento del blefaroespasma y de otras distonías faciales, así como en la distonía cervical. La experiencia clínica indica que son muy útiles en el tratamiento de la distonía oromandibular, laringea, del tronco y de las extremidades. De manera global, más del 75% de los pacientes tratados describen una mejoría de moderada a notable en el dolor o en la postura distónicas. El procedimiento es, por lo general, tolerado de forma satisfactoria, y el efecto secundario presentado con mayor frecuencia es una debilidad excesiva en los músculos sometidos a la inyección o, de forma ocasional, en los músculos vecinos. El mecanismo de acción de la toxina botulínica parece complejo. La toxina botulínica no sólo bloquea la transmisión neuromuscular, produciendo debilidad en los músculos inyectados, sino que también normaliza la inhibición recíproca intracortical, posiblemente por un efecto sobre el estímulo fusiforme muscular. Las inyecciones de toxina botulínica tienen una breve duración de su acción, y son necesarias inyecciones repetidas cada 3-6 meses. En algunos pacientes tratados de forma crónica se presenta una resistencia secundaria, en especial en los que son tratados con inyecciones frecuentes y con dosis elevadas de toxina (Jankovic, 2006b).

Los pacientes que no responden a las inyecciones de toxina botulínica pueden ser candidatos a las intervenciones quirúrgicas. El blefaroespasma puede tratarse mediante miectomía orbitaria. Se han obtenido resultados satisfactorios en ciertos pacientes con distonía cervical después de una deservación periférica selectiva de los músculos que participan en la producción del movimiento anormal de la cabeza. Un estudio prospectivo abierto de la deservación periférica selectiva en los pacientes con distonía cervical y resistencia a la toxina botulínica demostró que un 68% de los pacientes mejoraron funcionalmente después de la cirugía. El control del dolor fue menos mantenido que el control del movimiento, y las disestesias cervicales posteriores fueron el efecto secundario más frecuente. Se ha intentado la DBS palidal en ciertos pacientes con distonía cervical refractaria, con resultados satisfactorios, aunque la DBS de GPi se usa con mayor frecuencia en pacientes con distonía generalizada (Kupsch et al, 2006).

## Parkinsonismo-distonía ligado al cromosoma X (*DYT3*; Lubag)

El *DYT3* o Lubag es una entidad ligada al cromosoma X que cursa con distonía progresiva y parkinsonismo que afecta a los hombres adultos filipinos descendientes de las líneas maternas procedentes de la isla de Panay. Además de distonía y parkinsonismo, los pacientes pueden manifestar temblor, corea y mioclonía. El trastorno es heterogéneo, y los hombres afectados pueden presentar distonía, parkinsonismo, temblor, corea o mioclonías. Esta heterogeneidad fenotípica es evidente en las descripciones coloristas del trastorno en el dialecto local. *Lubag* significa intermitente y *Wa-eg*, giro o postura mantenidos, lo que indica la forma predominantemente distónica de la enfermedad. *Sud-Sud* se refiere a la marcha arrastrando los pies, que su-

giere la forma parkinsoniana de la enfermedad. El síndrome de Lubag afecta a los hombres en la cuarta a quinta décadas de la vida, aunque se han descrito casos de inicio más precoz. Los síntomas se relacionan sobre todo con la distonía, aunque el parkinsonismo se encuentra presente en más del 30% de los pacientes. Se considera que un fenotipo parkinsoniano casi puro predice un pronóstico más benigno.

Los estudios con PET han demostrado cambios dopaminérgicos tanto presinápticos como postsinápticos. En algunos pacientes, los síntomas parkinsonianos responden a la levodopa, aunque existen descripciones de que ésta empeora los síntomas en algunos pacientes con predominio de la distonía.

### Distonía con respuesta a la dopa (*DYT5*)

La distonía con respuesta a la dopa (DRD) es una entidad infrecuente, con una prevalencia de 0,5-1,0 casos por 1.000.000 personas. Las mujeres jóvenes se ven afectadas con mayor frecuencia. La DRD es una distonía generalizada de inicio en la infancia con una respuesta notable, mantenida y no complicada a dosis bajas de levodopa. El trastorno se inicia en la primera década de la vida, habitualmente con una distonía de acción de las piernas. La entidad progresa, después, hacia una enfermedad completamente conformada que abarca en gravedad desde una distonía focal leve hasta una distonía generalizada incapacitante asociada con problemas importantes de la marcha e inestabilidad postural con una prueba del empujón positiva. Los casos de inicio temprano pueden diagnosticarse de forma errónea como parálisis cerebral. El rasgo más característico de la historia clínica es la importante fluctuación diurna. Los pacientes afectados pueden estar casi dentro de la normalidad por la mañana y, de forma progresiva, se ven más incapacitados durante el curso del día, con una incapacidad máxima durante la noche. Los síntomas parkinsonianos forman parte del cuadro clínico con el tiempo. La DRD se suele heredar de forma dominante con una penetrancia incompleta (*DYT5*). La *DYT5* procede de las mutaciones en el gen de la guanosina trifosfato ciclohidrolasa-1 (*GTPCHI*) en el cromosoma 14. Se han identificado más de 75 mutaciones del gen y, por este motivo, hoy día la prueba del ADN no es fiable. El *GTPCHI* es una enzima implicada en la síntesis de la tetrahidrobiopterina, un cofactor de la tirosina hidroxilasa, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de levodopa. Se han implicado en la DRD otras mutaciones que afectan a las enzimas implicadas en la síntesis de la tetrahidrobiopterina. La DRD heredada de forma recesiva se relaciona con mutaciones en el gen de la tirosina hidroxilasa. Los pacientes con DRD presentan valores reducidos de tirosina hidroxilasa y, por este motivo, concentraciones reducidas de dopamina. Los estudios de PET con F-dopa y los estudios autopsícos confirman cifras normales de neuronas dopaminérgicas. La DRD responde muy bien a dosis reducidas de levodopa (100-300 mg/día). Los pacientes con DRD no desarrollan las fluctuaciones motoras ni las discinesias asociadas con el tratamiento crónico con levodopa en la EP. También pueden ser útiles los fármacos anticolinérgicos.

Otra distonía de inicio en la infancia relacionada con la deficiente neurotransmisión dopaminérgica es la deficiencia de la ácido aromático descarboxilasa. Este trastorno se hereda de forma recesiva. La distonía, parkinsonismo, crisis oculógiras, síntomas autónomos y alteración neurológica progresiva se inician en la infancia. Existen deficiencias en las aminos biogénicas centrales que incluyen la dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina. Debido a que la deficiencia enzimática es distal a la levodopa en la vía sintética de la dopamina, los síntomas no responden a la levodopa. Sin embargo, los AD de acción directa y los inhibidores de la MAO pueden ser de utilidad.

### Distonía mioclónica (*DYT11*)

En la distonía mioclónica (DM), la distonía es el síntoma predominante, aunque el temblor y las mioclonías también están presentes. Algunos pacientes presentan mioclonías puras. Los síntomas se inician, de forma habitual, antes de la adolescencia y afectan, predominantemente, a la cabeza, brazos y hemicuerpo superior. Los movimientos involuntarios pueden ser muy sensibles al etanol. Las características psiquiátricas descritas incluyen trastorno afectivo, trastorno obsesivo-compulsivo, drogadicción, ansiedad, trastornos fóbicos o de pánico y psicosis. También se ha descrito la alteración cognitiva. No se observan otros defectos neurológicos y el curso clínico es, por lo general, benigno. La patología se desconoce. Se han descrito diversas mutaciones heterocigóticas en el gen épsilon-sarcoglicano en el cromosoma 7 en familias con DM. Las mutaciones en el gen de la torsina A (*DYT11*) y en el gen del receptor  $D_2$  de la dopamina también se han descrito, aunque las mutaciones en el gen épsilon-sarcoglicano fueron descritas posteriormente en estas familias. Se ha identificado un ligamiento a un nuevo *locus* en el cromosoma 18p11 en otra familia con fenotipo de DM, denominada distonía *DYT15*. La DM responde de forma escasa al tratamiento médico, aunque se han descrito respuestas beneficiosas al tratamiento con clonazepam, ácido valproico y trihexifenidilo. La estimulación talámica también puede ser adecuada.

### Parkinsonismo-distonía de inicio rápido (*DYT12*)

El parkinsonismo-distonía de inicio rápido (PDR) es un trastorno muy infrecuente en el cual los signos de parkinsonismo y distonía del hemicuerpo superior se desarrollan de forma subaguda. El inicio puede producirse desde la infancia hasta la edad adulta. La distonía afecta, de forma predominante, a los músculos bulbares y progresa en un período de días a semanas, aunque después se mantiene estable. Aunque se han descrito casos esporádicos, la mayoría de los pacientes pertenecen a un reducido número de familias que presentan una herencia dominante con penetrancia incompleta. Se ha descubierto un *locus* genético en el cromosoma 19. Se han detectado valores reducidos de ácido homovanílico (HVA) en el líquido cefalorraquídeo, aunque los estudios con PET que utilizan marcadores presinápticos no han demostrado que se produzca una pérdida de neuronas dopaminérgicas. No existen pruebas de degeneración neuronal y los síntomas no mejoran con la administración de la levodopa, lo que indica una deficiencia funcional. Se ha observado una asociación entre las mutaciones en el gen *ATP1A3* alfa-3  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPasa}$  en el cromosoma 19q13 y el PDR (Brashear et al, 2007).

### Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular)

#### Epidemiología y características clínicas

La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno degenerativo hereditario infrecuente que afecta a 1-2 casos por 100.000 personas. Se relaciona con un depósito anormal de cobre. Numerosos pacientes presentan durante la infancia signos y síntomas de hepatopatía, que oscilan entre la cirrosis y una insuficiencia hepática fulminante asociada con la acumulación progresiva de cobre. Una vez se ha desarrollado la cirrosis, se empiezan a formar los depósitos extrahepáticos de cobre, en especial en el cerebro, en los ojos y en los riñones.